Лекция 1. Внутренняя среда организма. Свойства нервной, мышечной и железистой тканей.

Внутренней средой организма называют совокупность биологических жидкостей (кровь, лимфа, тканевая жидкость), омывающих клетки и структуры тканей и принимающих участие в процессах обмена веществ. Постоянство жизненных процессов клеток требует соответствующего постоянства их окружения, т.е. внутренней среды.

Живой организм представляет собой открытую систему. Открытой называют систему, для существования которой необходим постоянный обмен веществом, энергией и информацией с внешней средой. Взаимосвязи организма и внешней среды обеспечивают поступление во внутреннюю среду кислорода, воды и пищевых веществ, удаление из нее углекислоты и ненужных, а иногда и вредных, метаболитов. Внешняя среда поставляет организму огромное количество информации, воспринимаемой многочисленными чувствительными образованиями нервной системы. Организм представляет собой ультрастабильную систему, которая сама осуществляет поиск наиболее устойчивого и оптимального состояния, удерживая различные параметры функций в границах физиологических ("нормальных") колебаний.

Гомеостасзис — относительное динамическое постоянство внутренней среды и устойчивость физиологических функций. Это именно динамическое, а не статическое постоянство, поскольку оно подразумевает не только возможность, но необходимость колебаний состава внутренней среды и параметров функций в пределах физиологических границ с целью достижения оптимального уровня жизнедеятельности организма. Все что необходимо клеткам они получают из окружающей их микросреды через тканевую жидкость. Постоянство последней поддерживается благодаря обмену газами, ионами и молекулами с кровью. Следовательно, постоянство состава крови и состояние барьеров между кровью и тканевой жидкостью, так называемых гистогематических барьеров, являются условиями гомеостазиса микросреды клеток. Избирательная проницаемость этих барьеров обеспечивает определенную специфику состава микросреды клеток, необходимую для их функций. Также тканевая жидкость участвует в образовании лимфы, обменивается с дренирующими тканевые пространства лимфатическими капиллярами, что позволяет эффективно удалять из клеточной микросреды крупные молекулы, неспособные диффундировать через гистогематические барьеры в кровь. В свою очередь, оттекающая из тканей лимфа через грудной лимфатический проток поступает в кровь, обеспечивая поддержание постоянства ее состава. Следовательно, в организме между жидкостями внутренней среды происходит непрерывный обмен, являющийся обязательным условием гомеостазиса.

Взаимосвязи компонентов внутренней среды между собой, с внешней средой и роль основных физиологических систем в реализации взаимодействия внутренней и внешней среды представлены на рис.1.1. Внешняя среда влияет на организм через восприятие ее характеристик чувствительными аппаратами нервной системы (рецепторами, органами чувств), через легкие, где осуществляется газообмен и через желудочно-кишечный тракт, где осуществляется всасывание воды и пищевых ингредиентов. Нервная система оказы-вает свое регулирующее воздействие на клетки за счет выделения на окончаниях нервных проводников специальных посредников — медиаторов, поступающих через микроокружение клеток к специальным структурным образованиями клеточных мембран — рецепторам. Воспринимаемое нервной системой влияние внешней среды может опосредоваться и через эндокринную систему, секретирующую в кровь специальные гуморальные регуляторы — гормоны. В свою очередь, содержащиеся в крови и тканевой жидкости вещества в большей или меньшей степени раздражают рецепторы интерстици-ального пространства и кровеносного русла, тем самым обеспечивая нервную систему информацией о составе внутренней среды. Удаление метаболитов и чужеродных веществ из внутренней среды осуществляется через органы выделения, главным образом, почки, а также легкие и пищеварительный тракт.

Постоянство внутренней среды — важнейшее условие жизнедеятельности организма. Поэтому отклонения состава жидкостей внутренней среды воспринимаются многочисленными рецепторами с последующим включением биохимических и

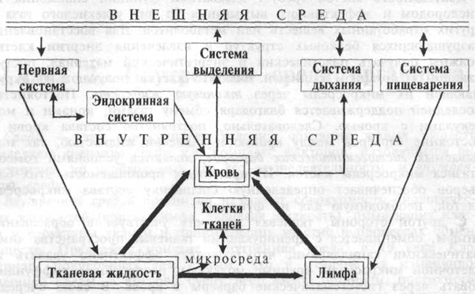


Рис.1.1. Схема взаимосвязей внутренней среды организма.

физиологических регуляторных реакций, направленных на устранение отклонения. В то же время сами регуляторные реакции вызывают изменения во внутренней среде для того, чтобы привести ее в соответствие с новыми условиями существования организма. Поэтому регуляция внутренней среды всегда имеет целью оптимизацию ее состава и физиологических процессов в организме.

Обычно нормой называют среднестатистические значения параметров и характеристик жизнедеятельности здоровых лиц, а также интервалы, в пределах которых колебания этих значений соответствуют гомеостазису, т.е. способны удерживать организм на уровне оптимального функционирования.

Внутренняя среда представляет собой отражение сложнейшей интеграции жизнедеятельности разных клеток, тканей, органов и систем с влияниями внешней среды. В основе индивидуальности внутренней среды лежит генетическая индивидуальность, а также длительное воздействие определенных условий внешней среды. Соответственно, физиологическая норма — это индивидуальный оптимум жизнедеятельности, т.е. наиболее согласованное и эффективное сочетание всех жизненных процессов в реальных условиях внешней среды.

1.2. Кровь как внутренняя среда организма.



Рис.1.2. Основные составные части крови.

Кровь состоит из плазмы и клеток (форменных элементов) — эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, находящихся во взвешенном состоянии (рис.1.2.). Функции крови многообразны. Это, прежде всего, функции транспорта или переноса газов и веществ, необходимых для жизнедеятельности клеток или подлежащих удалению из организма. К ним относятся: дыхательная, питательная, интегративно-регуляторная и экскреторная функции. Кровь выполняет в организме и защитную функцию, благодаря связыванию и нейтрализации токсических веществ, попадающих в организм, связыванию и разрушению инородных белковых молекул и чужеродных клеток, в том числе и инфекционного происхождения. Кровь является одной из основных сред, где осуществляются механизмы специфической защиты организма от чужеродных молекул и клеток, т.е. иммунитета.

Кровь участвует в регуляции всех видов обмена веществ и температурного гомеостазиса, является источником всех жидкостей, секретов и экскретов организма. Состав и свойства крови отражают сдвиги, происходящие в других жидкостях внутренней среды и клетках, в связи с чем исследования крови являются важнейшим методом диагностики. Количество или объем крови у здорового человека находится в пределах 6-8 % массы тела (4 — 6 литров). После избыточного приема воды объем крови может повышаться, а при тяжелой физической работе в жарких цехах и избыточном потоотделении – падать. Поскольку кровь состоит из клеток и плазмы, общий объем крови также складывается из объема плазмы и объема клеточных элементов. Часть объема крови, приходящаяся на клеточную часть крови, получила название гематокрит. У здоровых мужчин гематокрит находится в пределах 44-48%, а у женщин — 41-45%. Благодаря наличию многочисленных механизмов регуляции объема крови и объема плазмы (жажда, нервные и гуморальные механизмы изменения всасывания и выделения воды и солей, регуляция белкового состава крови, регуляция эритропоэза и др.) гематокрит является относительно жесткой гомеостатической константой и его длительное и стойкое изменение возможно лишь в условиях высокогорья, когда приспособление к низкому парциальному давлению кислорода усиливает эритропоэз и, соответственно, повышает долю объема крови, приходящуюся на клеточные элементы.

Физико-химические свойства крови и плазмы. Функции крови во многом определяются ее физико-химическими свойствами, среди которых наибольшее значение имеют осмоти-ческое давление, онкотическое давление и коллоидная стабильность, суспензионная устойчивость, удельный вес и вязкость.

Осмотическое давление крови зависит от концентрации в плазме крови молекул растворенных в ней веществ (электролитов и неэлектролитов) и представляет собой сумму осмотических давлений содержащихся в ней ингредиентов. При этом свыше 60% осмоти-ческого давления создается хлористым натрием, а всего на долю неорганических электролитов приходится до 96% от общего осмотического давления. Осмотическое давление является одной из жестких гомеостатических констант и составляет у здорового человека в среднем 7,6 атм с возможным диапазоном колебаний 7,3-8,0 атм. Если жидкость внутренней среды или искусственно приготовленный раствор имеет такое же осмотическое давление, как нормальная плазма крови, подобную жидкую среду или раствор называют изотоническим. Соответственно, жидкость с более высоким осмотическим давлением называется гипертонической, а с более низким — гипотонической. Осмотическое давление обеспечивает переход растворителя через полунепроницаемую мембрану от раствора менее концентрированного к раствору более концентрированному, поэтому оно играет важную роль в распределении воды между внутренней средой и клетками организма. Так, если тканевая жидкость будет гипертонической, то вода будет поступать в нее с двух сторон — из крови и из клеток, напротив, при гипотоничности внеклеточной среды вода переходит в клетки и кровь. Аналогичную реакцию можно наблюдать со стороны эритроцитов крови при изменении осмотического давления плазмы: при гипертоничности плазмы эритроциты, отдавая воду, сморщиваются, а при гипотоничности плазмы набухают и даже лопаются. Это используется в практике для определения осмотической стойкости эритроцитов. Так, изотоничным плазме крови является 0,89% раствор NaCl. Помещенные в этот раствор эритроциты не изменяют формы. В резко гипотоничных растворах и, особенно, воде эритроциты набухают и лопаются. Разрушение эритроцитов носит название гемолиз, а в гипотоничных растворах — осмотический гемолиз. Если приготовить ряд растворов NaCl с постепенно уменьшающейся концентрацией поваренной соли, т.е. гипотоничные растворы, и помешать в них взвесь эритроцитов, то можно найти ту концентрацию гипотоничного раствора, при котором начинается гемолиз и единичные эритроциты разрушаются или гемолизируются. Эта концентрация NaCl характеризует минимальную осмотическую резистентность эритроцитов (минимальный гемолиз), которая у здорового человека находится в пределах 0,5-0,4 (% раствора NaCl). В более гипотонических растворах все более количество эритроцитов гемолизируется и та концентрация NaCl, при которой все эритроциты будут лизированы, носит название максимальной осмотической резистентности (максимальный гемолиз). У здорового человека она колеблется от 0,34 до 0,30 (% раствора NaCl).

Онкотическое давление и коллоидная стабильность белков плазмы крови. Онкотическим давлением называют осмотическое давление, создаваемое белками в коллоидном растворе, поэтому его еще называют коллоидно-осмотическим. Ввиду того, что белки плазмы крови плохо проходят через стенки капилляров в тканевую микросреду, создаваемое ими онкотическое давление обеспечивает удержание воды в крови. Если осмотическое давление, обусловленное солями и мелкими органическим молекулами, из-за проницаемости тканевых барьеров одинаково в плазме и тканевой жидкости, то онкоти-ческое давление в крови существенно выше. Кроме плохой проницаемости барьеров для белков, меньшая их концентрация в тканевой жидкости связана с вымыванием белков из внеклеточной среды током лимфы. Таким образом, между кровью и тканевой жидкостью существует градиент концентрации белка и, соответственно, градиент онкотического давления. Так, если онкотическое давление плазмы крови составляет в среднем 25-30 мм рт.ст., а в тканевой жидкости — 4-5 мм рт.ст., то градиент давления равен 20-25 мм рт.ст. Поскольку из белков в плазме крови больше всего содержится альбуминов, а молекула альбумина меньше других белков и его моляльная концентрация поэтому почти в 6 раз выше, то онкотическое давление плазмы создается преимущественно альбуминами. Снижение их содержания в плазме крови ведет к потере воды плазмой и отеку тканей, а увеличение — к задержке воды в крови.

Коллоидная стабильность плазмы крови обусловлена характером гидратации белковых молекул. Поскольку транспортных белков альбуминов в плазме значительно больше, коллоидная стабильность плазмы крови преимущественно определяется этими белками, обеспечивающими коллоидную устойчивость не только других белков, но и углеводов и липидов.

С коллоидной стабильностью белков плазмы связаны и суспензионные свойства крови, т.е. поддержание клеточных элементов во взвешенном состоянии. Величина суспензионных свойств крови может быть оценена по скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в неподвижном объеме крови. Таким образом, чем выше содержание альбуминов по сравнению с другими, менее стабильными коллоидными частицами, тем больше и суспензионная способность крови, поскольку альбумины адсорбируются на поверхности эритроцитов. Наоборот, при повышении в крови уровня глобулинов, фибриногена, других крупномолекулярных и нестабильных в коллоидном растворе белков, скорость оседания эритроцитов нарастает, т.е. суспензионные свойства крови падают. В норме СОЭ у мужчин 4-10 мм/ч, а у женщин — 5-12 мм/ч.

Вязкость — это способность оказывать сопротивление течению жидкости при перемещениях одних частиц относительно других за счет внутреннего трения. В связи с этим, вязкость крови представляет собой сложный эффект взаимоотношений между водой и макромолекулами коллоидов с одной стороны, плазмой и форменными элементами — с другой. Поэтому вязкость плазмы и вязкость, цельной крови существенно отличаются: вязкость плазмы в 1,8 — 2,5 раза выше, чем воды, а вязкость крови выше вязкости воды в 4- 5 раз. Чем больше в плазме крови содержится крупномолекулярных белков, особенно фибриногена, липопротеинов, тем выше вязкость плазмы. При увеличении количества эритроцитов, особенно их соотношения с плазмой, т.е. гематокрита, вязкость крови резко возрастает. Повышению вязкости способствует и снижение суспензионных свойств крови, когда эритроциты начинают образовывать агрегаты.

Вязкость крови прямо пропорционально сказывается на величине общего периферического сосудистого сопротивления кровотоку, т.е. влияет на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

Состав плазмы крови. Плазма крови состоит из воды (около 90% массы), низко молекулярных соединений органического и неорганического происхождения — солей или электролитов, углеводов, липидов, органических кислот и оснований, промежуточных продуктов обмена как содержащих азот, так и неазотистого происхождения, витаминов (около 2% массы) и белков, на долю которых приходится до 8% массы плазмы.

Электролитный состав плазмы важен для поддержания ее осмотического давления, кислотно-щелочного состояния, функций клеточных элементов крови и сосудистой стенки, активности ферментов, процессов свертывания крови и фибринолиза. Поскольку плазма крови постоянно обменивается электролитами с микросредой клеток, содержание в ней электролитов в значительной мере определяет и фундаментальные свойства клеточных элементов органов — возбудимость и сократимость, секреторную активность и проница-емость мембран, биоэнергетические процессы. Часть катионов плазмы связана с анионами органических кислот и белков, что играет роль в поддержании кислотно-щелочного состояния и необходимо для реализации функций белков.

Отличается в плазме и эритроцитах содержание и ряда анионов, прежде всего хлора и бикарбоната. Эти различия обусловлены обменом этих анионов между эритроцитами и плазмой в капиллярах легких и тканей при дыхании.

Содержание натрия и калия в плазме крови — жесткие гомеостатические константы, зависящие от баланса процессов поступления и выведения ионов, а также их перераспределения между клетками и внеклеточной средой. Регуляция гомеостазиса этих катионов осуществляется изменениями поведения (большее или меньшее потребление соли) и системами гуморальной регуляции, среди которых основное значение имеют ренин- ангиотензин-альдостероновая система и натриуретический гормон предсердий. Жесткой гомеостатической константой является и концентрация кальция в плазме крови. Кальций содержится в двух формах: связанной (с белками, в комплексных соединениях, малорастворимых солях) и свободной, ионизированной (Са++). Основные биологические эффекты кальция обусловлены его ионизированной формой. В цитозоле клеток ионизированного кальция содержится мало, но его количество чрезвычайно тонко регулируется, поскольку этот катион является важнейшим регулятором обменных процессов и функций клеток. Поступление кальция в клетки из внеклеточной среды связано с его уровнем в микросреде и плазме крови. Содержащийся в плазме крови ионизированный кальций помимо того, что является источником для транспорта внутрь клеток, необходим для обеспечения физико-химических свойств плазменных белков, активности ферментов, например, для реализации механизмов свертывания крови. Регуляция уровня ионизированного кальция в плазме крови осуществляется специальной гуморальной

системой, включающей ряд кальций-регулирующих гормонов: околощитовидных желез (паратирин), щитовидной железы (кальцитонин и его аналоги), почек (кальцитриол). ,

В плазме крови содержится и большое число различных микролементов, называемых так из-за очень малых концентраций. Как минимум 15 микроэлементов, содержащихся в плазме крови, например, медь, кобальт, марганец, цинк, хром, стронций и др., играют важную роль в процессах метаболизма клеток и обеспечении их функций, поскольку входят в состав ферментов, катализируют их действие, участвуют в процессах образования клеток крови и гемоглобина (гемопоэзе) и др.

Из веществ органической природы в плазме крови находятся азотосодержащие продукты белкового катаболизма (мочевина, аминокислоты, мочевая кислота, креатин, креатинин, индикан), получившие название остаточного или небелкового азота. Величина остаточного азота (в норме 14,3-28,6 ммоль/л) отражает не столько интенсивность катаболизма белка, сколько эффективность выделения продуктов белкового обмена через почки. При нарушениях экскреторной функции почек повышение остаточного азота крови является важным диагностическим показателем.

Необходимым для жизнедеятельности организма является содержание в плазме крови углеводов, из которых более 90% приходится на глюкозу. Благодаря высокой растворимости в воде, хорошей способности к мембранному транспорту и легкости использования в метаболических путях, глюкоза, для многих клеток организма является главным источником энергии. Содержание глюкозы в артериальной крови выше, чем в венозной, так как она непрерывно используется клетками тканей. У здорового человека в венозной крови содержится 3,6-6,9 ммоль/л глюкозы, причем колебания ее уровня преимущественно связаны с временем приема пищи и всасыванием из желудочно-кишечного тракта. В целом уровень глюкозы в крови зависит от соотношения следующих факторов: всасывания из желудочно-кишечного тракта, поступления из депо (гликоген печени), новообразования из аминокислот и жирных кислот (глюконеогенез), утилизации тканями и депонирования в виде гликогена. Гомеостазис глюкозы отражает особенности углеводного обмена в организме и регулируется вегетативной нервной системой и многочисленными сахар-регулирующими гормонами (инсулин, глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды и др.).

Важную роль в реализации питательной функции крови играют содержащиеся в плазме липиды и белки.

Белки плазмы крови. Общее число белков плазмы крови составляет около 200, из них 70 выделены в чистом виде. Общее содержание белка в крови колеблется в норме от 65 до 85 г/л. Основными плазменными белками являются альбумины (38-50 г/л), глобулины (20-30 г/л) и фибриноген (2-4 г/л). Таким образом, больше всего в плазме крови содержится альбуминов, и для оценки белкового состава плазмы в клинике обычно определяют альбумино/глобулиновый показатель или белковый коэффициент крови, составляющий у здоровых взрослых людей 1,3-2,2. С помощью электрофореза, т.е. передвижения белковых частиц в электрическом поле, удается выделить так называемые белковые фракции, каждая из которых, кроме альбуминов, образована большим количеством разных по составу белковых молекул.

Альбумины — самая однородная фракция белков плазмы. Основная их функция заключается в поддержании онкотического давления. Кроме того альбумины служат резервом аминокислот для белкового синтеза и выполняют тем самым питательную функцию. Благодаря большой поверхности мицелл и их высокому отрицательному заряду, альбумины обеспечивают стабильность коллоидного раствора и суспензионные свойства крови, адсорбируют на своей поверхности и транспортируют вещества не только эндогенного, но и экзогенного происхождения. Так, альбумины переносят неэстери-фицированные жирные кислоты, билирубин, стероидные гормоны, соли желчных кислот, а также, пенициллин, сульфаниламиды, ртуть. Альбумины частично связывают гормон щитовидной железы тироксин и значительную часть ионов кальция.

Альфа-глобулины включают гликопротеины, т.е. белки, связанные с углеводами (2/3 всей глюкозы плазмы циркулирует в составе гликопротеинов), а также ингибиторы протеолитических ферментов, транспортные белки для гормонов, витаминов и микроэле-ментов. К альфа-глобулинам относятся: эритропоэтин — гуморальный стимулятор кроветворения; плазминоген — предшественник фермента, растворяющего свернувшуюся кровь; протромбин — один из факторов свертывания крови и т.д. Альфа-глобулины осуществляют транспорт липидов, участвуя в образовании липопротеидных комплексов, в составе которых переносятся триглицериды, фосфолипиды, холестерин и сфингомиелины.

Бета-глобулины — самая богатая липидами фракция белка. Находясь в составе липопротеидов, эти белки содержат 3/4 всех липидов плазмы крови, в том числе фосфолипиды, холестерин и сфингомиелины. К этой белковой фракции относятся белок трансферрин, обеспечивающий транспорт железа, большая часть белков системы комплемента, многие факторы свертывания крови.

Гамма- глобулины называют также иммуноглобулинами, в эту фракцию входят антитела или иммуноглобулины (Ig) 5 классов: IgA, IgG, IgM, IgD, IgE.

В общем функции белков плазмы крови сводятся к обеспечению: 1) коллоидно-осмотического и водного гомеостаза, 2) агрегатного состояния крови и ее реологических свойств (вязкость, свертываемость, суспензионные свойства), 3) кислотно-щелочного гомеостаза, 4) иммунного гомеостаза, 5) транспортной функции крови и 6) питательной функции крови, как резерв аминокислот.

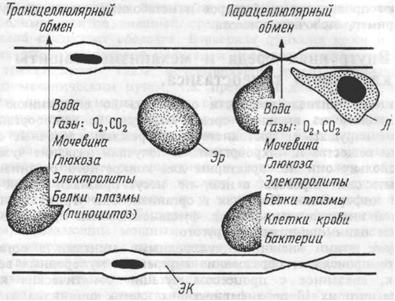


Рис.2.5. Транспорт веществ через стенку капилляра.

Эр — эритроциты, ЭК — эндотелиальные клетки, Л — лейкоциты.

.

В процессе жизнедеятельности организма во внутреннюю среду могут попадать из внешней среды чужеродные молекулы и микроорганизмы (с признаками чужой генетической информации), способные нарушать ее постоянство и повреждать клеточные структуры. Поступая в организм, они угрожают его генетической индивидуальности, т.е. фундаментальным признакам, отличающим один организм от другого.

Наряду с этими внешними чужеродными агентами в организме постоянно происходит образование внутренних чужеродных веществ и клеток, связанное с процессом мутации соматических клеток. Считается, что их 10 пролиферирующих клеток организма за сутки в процессе деления может накапливаться около 10 мутаций, а изменившиеся структурные гены ведут к синтезу белков с нетипичной для данного организма аминокислотной последовательностью. Понятно, что в организме должна существовать система распознавания и удаления клеток и веществ, ставших чужими в результате мутации. Существует весьма аргументированный взгляд о том, что низкая эффективность механизмов удаления мутировавших соматических клеток может быть одной из причин возникновения опухолей.

Таким образом, внутренняя среда должна обеспечивать реализацию механизмов защиты, во-первых, от микроорганизмов и экзогенных чужеродных веществ и, во-вторых, от чужеродных веществ и клеток эндогенного (мутационного) происхождения.

Эти механизмы защиты принято условно делить на специфические и неспецифические. Неспецифическими называют механизмы защиты, не имеющие приоритета (специфики) в противодействии чужеродному началу, эффективные против любых чужеродных веществ. К их числу относят барьеры между внешней и внутренней средой, клеточные и гуморальные факторы внутренней среды. Специфические механизмы защиты направлены против конкретных, определенных чужеродных агентов, обеспечивают приоритетное (специфическое) противодействие этому чужеродному началу. Специфические механизмы защиты осуществляются иммунной системой за счет гуморального и клеточного иммунитета. Разграничение механизмов защиты на специфические и неспецифические условно, так как реализация неспецифических защитных механизмов требует прежде всего распознавания чужеродного начала, а это одна из задач иммунологического надзора, осуществляемого иммунной системой, да и эффективность неспецифических факторов резко усиливается за счет иммунных механизмов.

Неспецифические механизмы зашиты клеточного гомеостазиса.

Первым из механизмов защиты внутренней среды от проникновения чужеродных агентов внешней среды являются барьеры — кожа и эпителий слизистых оболочек. Барьерная функция кожи и эпителиальных структур (ротовой полости и носоглотки, желудочно-кишечного тракта, легких, глаза, мочевыводящих путей) обеспечивается не только механическим путем, т.е. преградой для прохождения, удалением за счет мерцательных сокращений ресничек эпителия и движения слизи, но и благодаря химическим веществам, выделяемым клетками барьеров. Так, кожа обладает бактерицидными свойствами за счет веществ, содержащихся в секретах потовых и сальных желез, например, молочной и жирных кислот, образования перекиси водорода. Соляная кислота и ферменты желудочного сока разрушают микроорганизмы, и у здоровых людей желудочный сок практически стерилен. Барьерная функция поддерживается и лизоцимом, обладающим мощным бактериолизирующим действием. Лизоцим содержится в слюне, слезной жидкости, слизи дыхательных путей, а также в крови, материнском молоке, синовиальной, перитонеальной и плевральной жидкостях.

Вместе с тем, в секретах слизистых оболочек организма содержатся и факторы специфической зашиты, имеющие иммунологическую природу, например, иммуноглобулины IgA, называемые также секреторными антителами.

Гуморальные факторы внутренней среды, обеспечивающие механизмы неспецифической зашиты, в основном, представлены белковыми веществами плазмы крови. Это, прежде всего, две белковые системы — пропердиновая и комплемента — осуществляющие лизис чужеродных клеток. При этом система комплемента, хотя и может активироваться неиммунологическим путем, обычно вовлекается в иммунологические процессы и поэтому скорее должна относиться к специфическим механизмам защиты. Пропердиновая система реализует свой защитный эффект независимо от иммунных реакций.

Система комплемента включает группу из 11 белков плазмы крови, обозначаемых буквой С с порядковым номером (Cl, C2, СЗ и т.д.). В физиологических условиях эти белки находятся в плазме в неактивном состоянии, а их активация может происходить как при иммунологической реакции, так и, реже, под влиянием полисахаридов. Оба пути требуют обязательного участия в активации ионов магния и, в конечном счете, ведут к лизису клетки из-за образования многочисленных круглых отверстий через всю толщу мембраны. Через них в клетку свободно поступает Na и вода.

Пропердиновая система состоит из трех компонентов: белка Р или собственно пропердина; фактора В — бета-гликопротеида, богатого глицином, и протеазы D, являющейся проферментом. Пропердин активируется зимозаном дрожжей, эндотоксином бактерий и другими липополисахаридами, гормоном инсулином. Под влиянием пропердина активируется фактор D, под его воздействием — фактор В и далее система комплемента, оказывающая литическое действие на клетки. В механизмах активации пропердиновой системы также необходимо участие ионов магния.

К числу гуморальных факторов неспецифической зашиты относят также содержащиеся в плазме крови и тканевой жидкости лейкины, плакины и бета-лизины. Лейкины выделяются лейкоцитами, плакины — тромбоцитами крови, они оказывают отчетливое бактериолитическое действие. Еще большим литическим эффектом на стафилококки и анаэробные микроорганизмы обладают бета-лизины плазмы крови. Содержание и активность этих гуморальных факторов не меняются при иммунизации, что дает основание считать их неспецифическими факторами защиты. К числу последних следует также отнести и довольно большой спектр веществ тканевой жидкости, обладающих способностью подавлять ферментативную активность микроорганизмов и жизнедеятельность вирусов. Это ингибиторы гиалуронидазы, фосфолипаз, коллагеназы, плазмина и интерферон лейкоцитов.

Клеточные механизмы неспецифической защиты представлены воспалительной реакций тканей и фагоцитозом, т.е. процессом поглощения и разрушения чужеродных макромолекул специализированными клетками — фагоцитами. Воспалительная реакция тканей является эволюционно выработанным процессом защиты внутренней среды от проникновения чужеродных макромолекул, поскольку внедрившиеся в ткань чужеродные начала, например, микроорганизмы, фиксируются в месте внедрения, разрушаются и даже удаляются из ткани во внешнюю среду с жидкой средой очага воспаления — экссудатом. Клеточные элементы как тканевого происхождения, так и выходящие в очаг из крови (лейкоциты), образуют вокруг места внедрения своеобразный защитный вал, препятствующий распространению чужеродных частиц по внутренней среде. В очаге воспаления особенно эффективно протекает процесс фагоцитоза. Фагоцитоз, являясь механизмом неспецифической защиты (фагоцитироваться могут любые инородные частицы независимо от наличия иммунизации), в то же время способствует иммунологическим механизмам защиты. Это связано, во-первых, с тем, что поглощая макромолекулы и расщепляя их, фагоцит как бы раскрывает структурные части молекул, отличающиеся чужеродностью. Во-вторых, фагоцитоз в условиях иммунологической защиты протекает быстрее и эффективнее. Таким образом, явление фагоцитоза занимает промежуточное место между механизмами специфической и неспецифической защиты. Это еще раз подчеркивает условность деления механизмов защиты клеточного гомеостаза на специфические и неспецифические.

Специфические механизмы защиты клеточного гомеостазиса.

Специфические механизмы зашиты клеточного гомеостаза составляют основу иммунитета. Иммунитетом называют способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности. К ним относятся микроорганизмы и вирусы (инфекционный иммунитет), простейшие, грибы и черви [паразитарный иммунитет), а также клетки (в том числе раковые), ткани (в том числе пересаживаемые органы), белки и их соединения с липидами и полисахаридами {неинфекционный иммунитет). Иммунитет бывает естественный или врожденный и искусственный или приобретенный. Естественный иммунитет означает, что в организме от рождения существуют механизмы защиты от чужеродного начала. Искусственный или приобретаемый иммунитет означает, что в процессе жизнедеятельности организм, распознавая чужеродность, приобретает механизмы противодействия и защиты, получившие название иммунных. Способность к распознаванию чужеродности и формированию механизмов защиты от нее присуща каждому индивидууму от рождения, т.е. генетически обусловлена. Эта способность организма носит название иммунологической реактивности.

Иммунная система. Иммунокомпетентные органы и клетки. Иммунной системой называют совокупность лимфоидных органов, тканей и клеток, а также макрофагов, вместе с продуктами их жизнедеятельности обеспечивающих механизмы иммунитета. Лимфоид-ные органы и ткани представлены в организме вилочковой железой (тимусом), лимфоузлами, селезенкой, лимфатической тканью кишечника (аппендиксом и пейеровыми бляшками), носоглотки (миндалины), костного мозга. Поскольку эти органы и ткани способны обеспечивать иммунитет, их называют иммунокомпетентными. Иммуно-компетентными клетками являются лимфоциты и макрофаги.

Иммунная система распознает чужеродные агенты, получившие название антигенов. Буквально, антиген означает "порождающий против себя", т.е. это вещества, порождающие против себя реакцию иммунной системы, например, выработку антител. Антигены — это крупномолекулярные вещества, структура или пространственная конфигурация которых (например, аминокислотная последовательность ) не типичны для данного индивидуума, т.е. демонстрирует генетическую чужеродность. Антигенами чаще всего являются белки, но могут быть и полисахариды, липиды, полимеризованная нуклеиновая кислота. Обычно антигены локализуются на мембранах клеток, причем, антигенными свойствами обладает не вся молекула антигена, а только специфическая структура наружной части, которая называется детерминантной группой. Число детерминантных групп на поверхности клетки может быть очень большим, достигающим нескольких сотен и даже тысяч. Наиболее часто антигенами являются локализованные в мембранах гликопротеиды.

По своему происхождению антигены бывают инфекционными и неинфекционными. Неинфекционные антигены делят на аллогенные , отличающие каждого индивидуума в пределах одного вида, т.е. одного человека от другого; ксеногенные, определяющие различия особей разных видов, например, человека и лошади; аутологичные, т.е. собственные антигены индивидуума, обычно появляющиеся после мутаций. Различают также органоспецифические антигены, свойственные структурам определенных тканей и органов и отличающие их друг от друга. Тканеспецифические антигены присутствуют в тканях, имеющих специализированные гистогематические барьеры.

Участвующие в иммунитете лимфоциты делят на 2 типа: Т-лимфоциты и В-лимфоциты

Среди эффекторных Т-клеток различают следующие классы: 1) Т-хелперы или клетки помощники, обеспечивающие стимуляцию дифференцировки В-лимфоцитов; 2) Т-киллеры — обеспечивающие цитотоксический эффект и разрушающие чужеродные клетки; 3) Т-амплифайеры — усиливающие и расширяющие пролиферацию Т-киллеров; 4) Т-супрессоры — подавляющие иммунный ответ на определенный антиген.

Иммунные реакции, реализуемые с помощью эффекторных Т-лимфоцитов получили название клеточного иммунитета, поскольку защита и уничтожение антигена осуществляется самими лимфоидными клетками. Одной из разновидностей клеточного иммунитета является трансплантационный, проявляющийся реакцией отторжения трансплантированного органа.

Вторым типом лимфоцитов являются В-клетки. После приобретения антигенной специ-фичности, что происходит также в костном мозге и связано с появлением на мембране рецепторов в виде иммуноглобулинов М, эти еще незрелые клетки расселяются, главным образом, в лимфатические узлы, а также селезенку и пейеровы бляшки. Здесь при антигенной стимуляции В-лимфоциты пролифирируют и дифференцируются в В-лимфоциты памяти и плазматические клетки, секретирующие антитела. Связываясь с антигенами, антитела способствуют разрушению чужеродных клеток, нейтрализации продуктов их жизнедеятельности. Поскольку антитела или иммуноглобулины являются белками лимфы и крови, т.е. переносятся жидкой средой, говорят о том, что В-лимфоциты обеспечивают гуморальный иммунитет.

Иммунный ответ и взаимодействие иммунокомпетентных клеток.

Когда антиген впервые попадает в организм, его распознавание и активация иммунной системы требуют определенного времени. В этот период, называемый латентным, после связывания антигена со специфическими рецепторами лимфоидных клеток происходит их пролиферация и дифференцировка с образованием клеток памяти и эффекторных Т- и В-лимфоцитов. В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие антитела. Примерно спустя трое суток в крови можно уже обнаружить первые антитела, выработавшиеся к этому антигену. Их количество .или титр, постепенно нарастает к 10- 14 дню, а затем также постепенно падает и спустя 3-4 недели в крови выявляются очень низкие концентрации антител. Эта реакция системы иммунитета на первый контакт с антигеном получила название первичного иммунного ответа.

При повторном поступлении антигена спустя 3-4 недели и в течение довольно длительного времени (месяцы или даже годы) быстро, почти без латентного периода начинается синтез антител, концентрация которых достигает существенно больших значений и сохраняется в крови более длительный срок. Эту реакцию иммунной системы на повторное поступление того же антигена называют вторичным иммунным ответом. Вторичный ответ характеризуется и повышенным образованием Т-эффекторных клеток. Очевидно, что в основе вторичного ответа лежит иммунологическая память, обусловленная сохранением в организме антигенной информации специализированными Т- и В-лимфоцитами памяти.

Реализация реакции иммунной системы на антиген требует обязательного взаимодействия или кооперации разных иммунокомпетентных клеток. При внедрении антигена во внутренней среде организма происходит его поглощение или фагоцитирование макрофагами, которые "очищают" детерминантные группировки чужеродных макромолекул с помощью протеолитическх ферментов в кислой среде эндосомальных пузырьков. Образовавшиеся изолированные детерминанты путем экзоцитоза выводятся на поверхность мембраны и здесь связываются с мембранными белками макрофага, кодируемыми генами главного комплекса гистосовместимости. Эти гены постоянно обеспечивают образование белков, определяющих иммунологическую индивидуальность тканей организма. Мембранные белки или антигены гистосовместимости называют также трансплантационными антигенами, поскольку они всегда отличаются у разных индивидуумов и вызывают иммунную реакцию отторжения трансплантата при пересадке чужеродных тканей и органов. Эти мембранные белки всегда присутствуют на поверхности клеток, в том числе макрофагах, и именно с ними соединяется поглощенный и обработанный внутри макрофага детерминантный фрагмент молекулы антигена. Эти белки "демонстрируют" очищенную антигеннную детерминанту Т-лимфоцитам. Т-лимфоциты, за счет содержащихся на их поверхности специфических рецепторов, обладают способностью определять чужеродность детерминантной группы антигена, снимать антиген с поверх-ности макрофага, связываясь с ним. Связывание антигена с рецептором Т-лимфоцита вызывает активацию Т-лимфоцита, образование в нем и секрецию особого белка, названного интерлейкин-2. На мембранах Т-клеток образуются специальные рецепторы к интерлейкину, после связывания с которыми этот белок вызывает стимуляцию процессов деления и дифференцировки Т- клеток с образованием клонов или популяций клеток- эффекторов. Одни из них сами способны к уничтожению антигена (Т-киллеры), другие являются посредниками для вовлечения в иммунный ответ В-лимфоцитов (Т-хелперы).

Передача информации об антигене В-клеткам осуществляется Т-лимфоцитами-хелперами с обязательным повторным участием макрофагов. Макрофаги снимают с поверхности Т-лимфоцитов антигенрецепторные комплексы, концентрируют их на своей поверхности в виде "обоймы", ориентируя детерминантами наружу, и передают "обоймы" антигенных молекул В-лимфоциту. В-лимфоцит не способен реагировать на единичные молекулы антигена, для его активации необходима подготовленная Т-лимфоцитом и макрофагом "обойма" молекул антигена. Так осуществляется передача специфической информации об антигене от Т- лимфоцита к В-лимфоциту. Кроме этого специфического сигнала Т- клетки передают В- лимфоцитам и второй неспецифический сигнал в виде гуморального стимула. Получившие специфический и неспецифический стимулы В-лимфоциты пролиферируют с дифференцировкой в разные клоны эффекторных клеток, образуя при этом плазматические клетки, начинающие секрецию иммуноглобулинов.

Макрофаги участвуют в иммунном ответе и за счет других, присущих им, функциональных свойств. Являясь фагоцитами, они удаляют из внутренней среды организма избыточные количества антигена, которые могут блокировать включение лимфоцитов в иммунный ответ. Благодаря секреторной активности, макрофаги выделяют во внутреннюю среду отдельные компоненты системы комплемента (С2-С5), а также интерферон и лизоцим. Выделяемые макрофагами вещества входят в большую группу гуморальных медиаторов (химических посредников) иммунных реакций.

Иммунный ответ на собственные макромолекулы, обладающие детерминантными группами, например, детерминанты белков главного комплекса гистосовместимости, за исключением "забарьерных" тканей, в физиологических условиях отсутствует. Это явление получило название естественной иммунологической толерантности. В иммунологической толерантности играют роль и Т-лимфоциты-супрессоры. Состояние иммунологической толерантности может быть получено искусственно: либо введением в организм антигенов в период формирования способности распознавать "свое" и "чужое", т.е. внутриутробно или в первые несколько дней после рождения; либо с помощью иммунодепрессантов, т.е. веществ или ионизирующего облучения, подавляющих иммунную систему.