

SINGE CURS I

Singele este alcătuit din plasma și elemente figurate (hematii, leucocite, trombocite); împreună cu limfa, L. interstitial și L. transcelulare alcătuieste LEC, functional sinonim cu Mediul Intern. Menținerea constantă a parametrilor fiziologici ai acestuia este definită drept **homeostazie** (homeios = aceeasi, stasis=stare), conform definițiilor date de Claude Bernard (1865) și mai târziu de Kanore (1939).

Homeostazia este azi considerată prezentă la toate nivelele la care materia vie e organizată în sisteme: celular, tisular, organic, organism, populație, biocenoză, ecosistem. Singele, ca sistem fizic e compus din fază dispersată (elem. figurate) și fază dispersantă, plasma, care se separă prin centrifugare.

Volumul sanguin este alcătuit din **volumul plasmatic** și **cel globular**.

Volumul globular exprimat procentual este hematocritul -Ht.

Determinarea Vol. Sangh, se face prin metoda diluției. Primele determinări au fost făcute la condamnați prin decapitare – Birschoff-1857.

Volemia la un adult este de 5L, adică 65-70mL/kgc, adică 8% din GC, din care >4% sunt determinate de vol plasmatic și 3% de vol globular.

Diferența dintre sexe, la adulți este de aproximativ 1L în favoarea sexului masculin. Diferențele se datorează h. sexuale, în ceea ce privește Ht, c% de Hb, și procentului de țes. adipos, mai slab vascularizat. Ca dovadă, după castrare, diferențele de volemie practic dispar.

Vol. sanguin se raportează și la suprafața corporală: 3,1 L/mp la B și 2,5 L/mp pt.F, exprimare corectă și în caz de retenții hidrosaline importante (edeme) și pt. obezi.

La copiii nou născuți (NN) la termen, vol sangh/Greut corp. este de 80-100mL/Kgc, dat. vol. eritrocitar mai mare. La prematuri, volemia e și mai mare, de 108mL/kgc, datorită greutății corporale mai mici.

Determinarea vol. sangh. se face cel mai corect prin det. simultană a vol. plasm și a vol glob.

Determinarea VP se face prin adm iv de coloranți (albastru Evans=sol. T1824, albastru Chicago, roșu Congo) care se leagă de albuminele plasmatică. Se mai pot folosi albumine marcate cu I^{131} sau I^{135} . Volumul globular sau corpuscular se determină prin injectare de hematii marcate cu Cr^{51} , P^{32} , Tc^{99} . Determinarea simultană a VP și a VG se numește metoda dublului marker.

Determinarea Ht se face pe singe venos recoltat pe anticoagulant în tuburi capilare cu pereți groși, prin centrifugare, la 3000t/min. Hematiile, cu densitatea de 1090 sedimentează la baza tubului, iar plasma - deasupra coloanei celulare. La limita de separare dintre ele se detasează un strat albicios de limfo-monocite și trombocite, a căror densitate este între cea a hematiilor și cea a plasmiei. Pentru determinarea corectă a Ht, este necesară aplicarea unor factori de corecție ce țin de anticoagulantele folosite și de plasma sechestrată în urma centrifugării între elementele figurate din singele venos folosit. Astfel, în cazul folosirii de oxalat de Na ca AC, F1 de corecție este 1,09, datorită modificării volumului eritrocitor și de 1 în cazul heparinei.

F2, ce ține de plasma sechestrată este de 0,96. Valorile Ht astfel obținute după corectare prin înmulțire cu F1 și F2 sunt de 42% pt.F și 45% pt.B. La nou-născut (NN), Ht are o valoare mai mare, de 56%, datorită numărului crescut de hematii și datorită unei

usoare deshidratari specifice acestuia. Ht. venos de 45% este putin mai mare fata de cel arterial, 42%, datorita transferurilor hidroelectrolitice de la nivelul segmentului capilar: hematia din singele venos contine mai mult clor si mai multa apa datorita fenomenului de membrana Hamburger.

Valoarea Ht variaza si in functie de organul in care este determinat: la nivel splenic, Ht este de 70%, la nivelul capilarelor sinusoidale care "filtreaza" eritrocitele. La nivelul capilarelor si venulelor, Ht este mai mic, datorita curgerii axiale a singelui, iar la nivel tisular, este mai mic fata de Ht arterial si venos.

Ht intregului organism este media valorilor Ht din toate tesuturile si organele. Astfel, Ht somatic este de 35%. Raportul dintre Ht somatic si Ht venos se numeste Factor celular si este subunitar: 0,91 la adult si 0,87 la NN. Ht este direct proportional cu nr de hematii/mm³ de singe, tinind cont ca volumul eritrocitar mediu (VEM) normal este de 80-94 micrometri cubi. Ht creste in poliglobulii (plethora globulara), insotita si de hipervolemie. In plasmoragii, volemia scade, dar Ht creste datorita hemoconcentratiei. Ht scade in anemii, cu volemie normala sau scazuta, in hiperhidratari (hidremii) situatie in care volumul globular este normal, dar Ht scade datorita hemodilutiei.

In cazul hemoragiilor acute, inaintea declansarii mecanismelor compensatorii pentru corectarea hipovolemiei prin intravazarea lichidului interstitial, Ht este normal, dar volumul globular este scazut.

Modificarile fiziologice ale volemiei. Factori endogeni.

Digestia determina o usoara si lenta crestere a volemiei, datorita absorbtiei lichidelor in intestin.

In timpul efortului fizic intens, volemia scade cu citeva sute de mL in primele 10-15 min., datorita extravazarii de lichid in spatiul interstitial, datorita cresterii nr. de capilare functionale. La subiectii antrenati, acest proces e mai putin intens. Volemia este direct proportionala cu activitatea fizica: la sportivii bine antrenati, raportul volum sanguin/G corp este de 100 mL/kgc.

Postura: dupa 30 min de ortostatism, volumul sanguin este cu 15% mai mic fata de clinostatism, datorita extravazarii lichidului din plasma la nivelul capilarelor membrelor inferioare, ca urmare a cresterii presiunii hidrostatice la acest nivel.

Repausul la pat pe termen scurt determina cresterea volemiei cu 5%. Prelungit, (2-3 saptamini) acesta determina scaderea volumului plasmatic la adult cu pina la 500 mL.

Sarcina determina crestere mari ale volemiei, in medie cu 20-30%, uneori cu 100% (in cazul sarcinilor gemelare sau cu tripleti). Cresterea volemiei incepe din saptamina 10 si continua progresiv pina in saptamina 30-34, raminind nemodificata pina la nastere. Revenirea la normal se face lent, dupa 2-8 sapt de la nastere. Aceasta crestere se datoreaza cresterii atat a volumului plasmatic (VP), cit si a volumului globular (VG). VP creste datorita retentiei hidrosaline din timpul sarcinii, ca urmare a secretiei crescute de aldosteron si ADH. Estrogenii si progesteronul placentari induc vasodilatatie (prin lipsa de raspuns la efectele presoare ale ATII), ce scad rezistenta periferica. Perfuzia renala scade si ca urmare a compresiei mecanice exercitate de uterul gravid. VP creste in sarcina si datorita cresterii sintezei de proteine plasmatic. Cresterea VG in sarcina variaza direct proportional cu aportul de Fe exogen. Cauza cresterii de VG este descarcarea de eritropoietina, stimulata de prolactina si de Hormonul lactogen placentar (somatomotropina corionica umana, denumita si prolactina placentara – hLP).

Factori exogeni. Climatul cald induce usoara crestere a volemiei, iar cel rece o usoara scadere, datorita transferului de lichid in tesuturi (ficat, muschi). La mare altitudine, presiunea atmosferica scazuta si hipoxia prelungita determina cresterea volemiei, prin stimularea eritropoiezei.

Variatiile patologice ale volemiei. Scaderea volumului sanguin total reprezinta **hipovolemiile sau oligohemiile**. Acestea apar in: pierderi externe de sange (traumatisme, interventii chirurgicale) sau interne (ruptura de organ: ficat, splina). Scaderea volumului globular caracterizeaza anemiile. Scaderea VP se datoreaza pierderii de plasma si lichidelor hidroelectrolitice in arsuri, varsaturi, diarei profuze, fistule digestive, ocluzii intestinale inalte, diureze excesive, diabet zaharat (poliurie), insuficienta CR, transpiratii profuze, edeme generalizate, acumularea de mari cantitati de lichid in pleura sau peritoneu.

Hipovolemiile sint insotite sau nu de modificarea HT. In hemoragiile acute, la inceput, hipovolemia este normocitemica, apoi, pe masura intravazarii de lich. interstitial, Ht incepe sa scada si hipovolemia devine oligocitemica. In cazul pierderilor de plasma si/sau lichide electrolitice, datorita hemoconcentratiei, hipovolemia este policitemica. Daca se pierde lichide hipotone (transpiratii, varsaturi, diureze apoase), plasma devine hipertona, hematiile se ratatineaza, scade VG si Ht scade, indicand astfel pierderi lichidiene mai mici ca in realitate. In cazul pierderilor de lichide mai putin hipotone, (bila, suc pancreatic) prin varsaturi sau fistule digestive, sau in cazul evacuarilor repetate de transudate pleurale sau peritoneale, plasma devine usor hipotona, hematiile cresc in volum, creste VG si astfel Ht indica pierderi mai mari ca in realitate. In hemoragiile acute datorate leziunilor venoase ce nu depasesc 10% din vol.sangh. total, presiunea arteriala (PA) practic nu se modifica, iar in cazul leziunilor arteriale ce duc la pierderi de sub 10% din vol.sangh, PA se modifica, dar pe termen scurt si in mica masura, datorita declansarii prompte a mecanismelor compensatorii: mobilizarea singelui din depozite, intravazarea lich.interst. in capilare, oligurie pina la anurie, cu declansarea sistemului R-A-aldosteron, scaderea secretiilor exocrine, ajustarea patului vascular la vol.sangh. scazut prin vasoconstrictie selectiva si redistributia singelui spre organe vitale; se sunteaza sectorul arteriolo-venular, deci scade patul vascular.

Daca hemoragia se soldeaza cu pierderea de peste 30% din Vol sangh, se instaleaza **socul. Acesta se instaleaza in hipovolemii absolute, datorate pierderilor lichidiene si in hipovolemii functionale:** decompensarea acuta a VS in cazul IMA, tamponadei pericardice, rupturii de valve cardiace, in toate aceste cazuri aparind EPA (edemul pulmonar acut).

Hipervolemiile sau pletorele sanghine se pot instala datorita cresterii VP in cazul **hipervolemiilor oligocitemice**, cind VG este N sau usor scazut asa cum se intimpla in hiperhidratari: administrarea unor cantitati mari de solutii saline, plasma, inlocuitori de plasma, solutii macromoleculare (dextrani), aport de lichide in exces.

Hipervolemia policitemica se caracterizeaza prin cresterea VG, fara modificarea VP: **poliglobuliile secundare** (altitudine), boli respiratorii cronice sau **poliglobuliile primare: Policitemia Vera.**

Hipervolemia normocitemica se datoreaza cresterii atita VP cit si a VG, cu Ht N: hipertiroidie, transfuzie de sange integral. Hipervolemiile acute se datoreaza perfuziei masive de diferite solutii: sange, plasma, masa eritrocitara, solutii cristaloidice.

Repartitia volumului sanghin este inegala, cea mai mare parte, 85% gasindu-se in sistemul de joasa presiune, adica in **rezervorul de capacitate**, reprezentat de cord, venele mari, capilarele din marea circulatie, mica circulatie, iar restul de 15% sint repartizate in aorta si artere, ce reprezinta **rezervorul de presiune**.

In conditii fiziologice si in repaos, jumătate din VS total se afla efectiv in circulatie, ca VS circulant, iar restul circula de 10-12 ori mai lent, sau stagneaza in sectoare ale sistemului venos, ca VS de rezerva. In ficat exista 0,5-1L de sange, in splina 0,3-0,5L, si de asemenea, la nivelul plexurilor subpapilare. La aceste nivele, se pot acumula cantitati relativ mari de S, fara modificarea presiunii intravasculare.

Controlul volemiei. Reglarea volumului plasmatic. Mecanismele de baza ale controlului volemiei plasmatic sint corelate cu cele care controleaza echilibrul hidro-electrolitic, nivelul natremiei, PA si functia renala.

VOLUMUL EFECTIV CIRCULANT este parametrul functional care regleaza natriureza. El reflecta nivelul perfuziei tisulare asigurat de presiunea intravasculara din tesut. Pentru organism, VEC este indexul balantei Na. Fiziologic, modificarile VEC evolueaza in paralel cu cele ale LEC. In anumite boli (insuficienta cardiaca, sd.nefrotic, ciroza hepatica), desi LEC creste (edeme, ascita), VEC scade, inducind retentia de Na. In cazul cresterii VP, creste debitul cardiac, creste PA, creste presiunea in a.renala, creste filtratul glomerular, creste diureza si astfel se corecteaza volemia prin mecanismul hemodinamic de **DIUREZA PRESIONALA**.

Natriureza si diureza variaza direct proportional cu nivelul VEC. Cind acesta creste, este inhibat sistemul R-A-A, si astfel scade reabsorbtia de Na. Pt valori mici ale VEC, mecanismul invers, de retentie hidrosalina are la baza sistemul R-A-Aldosteron. In hipervolemia datorata unui VP mare, intervine rapid (secunde, minute) reflexul intindere a mecanoreceptorilor din zonele de joasa presiune ("stretch receptors"), denumit "reflex de volum", astfel: cresterea VEC stimuleaza mai ales receptorii de intindere de la nivel atrial, efectele instalate fiind tahicardia (reflexul Bainbridge), vasodilatatia la nivelul arteriolelor renale si scadrea secretiei de ADH.

Cresterea VP stimuleaza si eliberarea de **atriopeptina**, ca urmare va creste natriureza si diureza de 3 pina la 10 ori, mecanismul nefiind, insa, de lunga durata. Concomitent, atriopeptina inhiba eliberarea de aldosteron.

Modificarile VEC sint "monitorizate" de baroreceptorii situati in cele 2 zone, de inalta presiune si de joasa presiune din circulatia sistemica si in plus de baroreceptorii situati la nivelul a.afereente renale si la nivel hepatic. Scaderea VEC sesizata de baroreceptorii circulatiei arteriale centrale induce prin stimulare simpatica la nivelul AJG eliberarea de renina si declansarea axului R-A-A.

Scaderea VEC este sesizata si de receptorii de intindere de la nivelul celulelor granulare din a.afereenta (celule musculare netede care secreta, stocheaza si elibereaza R); reducerea gradului de intindere a acestor receptori duce la scaderea Ca intracelular si cresterea eliberarii de R si activarea intregului ax R-A-A, pentru cresterea PA. Invers, in conditiile resterii distensiei acestor receptori, cind creste VEC, este inhibata eliberarea de R.

Un alt efect al stimulării baroreceptorilor din circulatia arteriala sistemica, atunci cind scade VEC, este inducerea pe cale simpatica a scaderii fluxului plasmatic renal, cu scaderea consecutiva a eliminarii de Na.

Totodata, scaderea marcata a VEC induce cresterea secretiei de ADH de catre hipofiza posterioara si inhibarea eliberarii de PNA, cu reducerea natriurezei si diurezei.

In cazul scaderii VEC, scade presiunea arteriala medie, scade rata impulsurilor inhibitorii descarcate de baroR sinocarotidieni si aortici la nivelul centrilor simpatici cardioaccelerator si vasoconstrictor bulbari, efectele fiind tahicardia si vasoconstrictia. Intervine si aldosteronul care favorizeaza reabsorbtiia de Na si apa in segmentele distale ale tubilor renali, ca urmare volemia creste cu 10-20% in primele doua zile dupa cresterea eliberarii de aldosteron. Pe masura ce creste PA, datorita cresterii volemiei, se instaleaza fenomenul "aldosteron escape" care consta in cresterea diurezei si natriurezei in ciuda aldosteronului eliberat in cant mai mare. Volemia revine in citeva zile la valori cu 5-10% mai mari ca normal, dupa fenomenul "aldosteron escape".

In mentinerea volemiei intevin si eliberarea de ADH si mecanismul setei, ca si mecanismul "apetitului pentru sare", ce intervine in hipovolemia din B.Addison, neuronii din structurile ce regleaza apetitul pt.sare fiind situati in aria anteroventrala a V3. Lezarea acestora (traumatica, ischemica, experimentală) induce disparitiia apetitului pentru sare.

Mentinerea normala a volemiei se datoreaza si schimburilor lichidiene de la nivelul capatului arterial al capilarului, interstitiului si capatului venos al capilarului, guvernate de un joc presional denumit "Fortele Starling". Presiunea hidrostatica la capatul arterial este de 30mmHg, cea coloid-osmotica de 28 mmHg, presiunea coloid-osmotica din interstitiu este de 8 mmHg, iar cea hidrostatica a lichidului interstitial este negativa, datorita suptiunii limfatice. Structurile solide din interstitiu dezvolta o presiune de sens contrar celei din lichid, iar turgorul cutanat (elasticitatea pielii) exercita o presiune de 2 mmHg. Suma algebrica a fortelor de la capatul arterial al capilarului este egala cu o presiune efectiva de filtrare de citiva mmHg, al carei efect este extravazarea de lichid din capilar in interstitiu: 0,3% din plasma capilara. La capatul venos, predomina forta de intravazare, datorita scaderii presiunii hidrostatice la 10mmHg; reintra in capilar o mare parte din totalul lichidului extravazat, iar o mica ia calea limfei, cu o rata de 2mL/min..

Proprietatile singelui. Culoarea singelui se datoreaza Fe din Hb, care reflecta razele spectrale rosii. OxiHb da culoarea rosu-aprins, Hb deoxigenata (reduasa) da culoarea rosu-inchis, cianoza se datoreaza cresterii cantitatii de Hb reduasa la 6-7g% sau mai mult. In zonele cu staza sanghina sau circulatie incetinuta, culoarea singelui este inchisa. CarboxiHb are culoarea rosu-aprins iar metHb-rosu brun -"cianoza bruna".

Temperatura singelui creste paralel cu activitatea metabolica tisulara. La nivel hepatic: 41grade C. Cea mai scazuta este cea cutanata, datorita proceselor de termoliza. Un factor esential pt.termoreglare este caldura specifica mare a singelui.

Densitatea singelui este de 1050-1070. Cea a plasmei este 1030, iar a hematiilor este 1090; densitatea singelui creste in policitemii, iar a plasmei creste in pierderi hidro-electrolitice (pe cale digestiva), in arsuri, hiperproteinemii patologice. Densitatea singelui scade in anemii, iar a plasmei scade in retentii hidrosaline de cauza renala, hepatica, sau in casexie.

Presiunea osmotica este forta ce se opune osmozei apei printr-o mb.semipermeabila si este direct proportionala cu nr.particulelor dizolvate in solutie. PO a S este 280-290 mOsm/L, si este egala cu PO a unei sol de NaCl 0,9g% (9g/mie) sau a unei sol. de glucoza 5%. Determinantii PO sint anionii si cationii plasmei, moleculele neionizate, nedisociate, proteinele (albuminele si globulinele). PO a singelui = PO a

plasmei = PO eritrocitară. P coloid-osmotică sau oncotică se datorează proteinelor plasmatică, în principal albuminelor.

Viscozitatea (V) singelui este un element al rezistenței intravasculare la curgerea singelui, pt.ca singele are în condiții fiziologice un regim de curgere neturbulent.

Ecuatia Hagen- Poiseuille, Q (fluxul) = $\Delta P \times R^4 / 8\eta L$. Viscozitatea depinde de factori plasmatici (globuline alfa 1, alfa 2, beta și gama), fibrinogen. În afibrinogenemii, V scade foarte mult, iar în hiperfibrinogenemii, crește f.mult. Viscozitatea variază direct proporțional cu Ht. În hiperviscozitate, scade mult viteza de circulație a S în microcirculația hepatică, cerebrală, hepatosplenică și există tendința la agregare intraarterială a hematiilor, ceea ce duce la ischemie și stază în acele teritorii, urmate de semne neurologice de focar ce sugerează un accident vascular cerebral ischemic și semne de retinopatie. Hiperviscozitatea sanguină are consecințe foarte grave: infarcte fără tromboză, gangrenă localizată fără ocluzie arterială. HiperV prin creșterea Ht este întâlnită în Policitemia Vera. HiperV este provocată și de creșterea agregării eritrocitare în diferite situații, precum sint: arsuri, intoxicații, embolii grasoase, transfuzii masive de sine; hiperV prin scăderea temperaturii ambiante este întâlnită în hipotermii spontane sau provocate; HiperV prin scăderea deformabilității eritrocitare se întâlnește în diferite hemoglobinopatii și alterări ale metabolismului eritrocitar. Hipoviscozitatea se întâlnește în anemii, hemodilutii, hipoproteinemii, hipertermii.

Functiile singelui. Functia respiratorie, datorită transportului gazelor respiratorii, **Functia nutritivă**, datorată transportului de subst.energogenetice,plastice de la nivelul tubului digestiv la nivel tisular, și de la organele de depozit la alte țesuturi.

Functia excretoare datorată transportului catabolitelor la organele de eliminare (plămân, rinichi, piele, intestin, ficat, gl.sudoripare).

Functia de control al ech.hidroelectrolitic, datorată schimburilor dintre plasma, lich.interstitial și celule, care asigură izoionia (echilibrul ionic), izotonia (menținerea POsm a plasmei) și izohidria (ment.ech.acido-bazic). Pt.realizarea acestei funcții, singele asigură transportul a numeroși hormoni implicați.

Functia de termoreglare asigurată prin transportul de căldură de la organe cu metabolism intens (F) la suprafața corpului, astfel realizându-se termoliza. O importanță aparte în această funcție o detine căldura specifică mare a S, datorită apei ce reprezintă 90% din compoziția singelui.

Functia de hemostază, realizată prin trombocite și o serie de factori plasmatici indispensabili hemostazei și fibrinolizei,

Functia de apărare împotriva diversilor agenți patogeni și cea de eliminare a elementelor celulare imbatrinite, realizată prin cooperarea unor mecanisme complexe imune, specifice și nespecifice, ce implică elemente figurate ale singelui, elemente tisulare și proteine diverse, cu origine plasmatică sau tisulară.

Functia de coordonare și reglare, alături de SNC, asigurată de transportul hormonilor, mediatorilor chimici, substanțe biologice active, toate implicate în menținerea homeostaziei.

Hematopoieza (H) este definită drept **proliferația** cel.progenitoare (precursoare), al cărui număr e menținut ct. de celulele stem și **diferențierea lor în toate componentele**

celulare ale singelui. Sediul H depinde de virsta individului si de starea fiziologica sau patologica a acestuia.

Eritropoeza este procesul prin care sint generate hematiile adulte.

In ontogeneza, etapele acesteia sint:

I.Etapa embriofetala, alcatuita din 3 subetape: 1.Etapa mezoblastica, in care eritropoeza este extraembrionara si intravasculara; astfel, in insulele sanghine mezodermale ale sacului vitelin, se observa in sapt.3-12 de sarcina **hemangioblasti**, cel.mezenchimale sosite prin migrare din “linia primitiva” a blastomerului primitiv.Incepind cu a 22-zi, insule sanghine asemanatoare, dar mai putin numeroase se observa si in tes.mezoblastic al embrionului. Insulele extraembrionare si intraembrionare vor fuziona, alcatuind un sistem vascular unic. In aceasta etapa, se sintetizeaza Hb Gower I, cu 2 lanturi zeta si 2 lanturi epsilon, care se va transforma rapid in Hb Portland, cu formula lanturilor globinice zeta 2 gamma 2 si apoi Hb Gower II, cu 2 lanturi alfa si doua lanturi epsilon. La fat se sint. Hb F, cu 2 lanturi alfa si 2 lanturi gamma.

2.Etapa hepatosplenica se caracterizeaza prin migrarea celulelor pluripotente la acest nivel, unde exista conditii superioare pt.hematopoeza. Ea ocupa intervalul cuprins intre sapt.6-luna 5, spre sfirsitul caruia hematopoeza scade la acest nivel,dar se mentine in grad redus pina la 2 sapt.dupa nastere. La nivel splenic, hematopoeza se prelungeste pina in luna 8 de sarcina.

3.Etapa medulara incepe sa fie activa din luna 5 a VIU, iar incepind cu luna 7, devine principalul sediu al H.

II.A doua mare etapa a H incepe dupa nastere. La NN si la copil, H se desfasoara la nivelul tuturor cavitatilor epifizare si diafizare, si anume la nivelul diafizelor oaselor L si cavitatilor spongioase din oasele late si scurte. **La adult, sediul H se limiteaza la nivelul oaselor scheletului axial** -vertebre,coaste, stern, bazin, oase craniene, epifize proximale femur si humerus. Maduva rosie este activa, functionala, iar cea galbena apare prin inlocuirea celulelor specializate cu adipocite. La 20 de ani, inlocuirea este completa, realizindu-se centripet, dintre extremitati spre trunchi. Adipocitele medulare difera mult de cele din tes.adipos propriuzis: ele sint cel.adventiceale, reticulare si macrofage transformate prin incarcarea cu grasime, si detin si alte roluri, in afara celui de sustinere.

Populatia celulara a maduvei hematogene este alcatuita din: celule stem pluripotente, care sint cele mai timpurii. Sint desemnate prin prescurtarea CFU-S (colony forming units-spleen); aceste celule formeaza colonii pure si mixte de cel.precursoare la nivel splenic, la soareci iradiati. Morfologic, aceste celule sint asemanatoare limfocitelor mici,dar sint incomplete din punct de vedere imunologic. La om exista CFU-blast, celule pluripotente, asemanataoare celulelor CFU-S. Din aceste celule primordiale, se dezvoltă 2 linii celulare:

1.Celule stem multipotente limfoide, din care deriva limfocitele T si B si

2.Cel stem multipotente mieloide, din care deriva precursorii pentru seria elementelor rosii (hematii), granulocite, monocite si megakariocite.

MH se caracterizeaza prin particularitati de microclimat; **stroma celulara** a MH contine cel.endoteliale, fibroblasti, si cel.adventiceale, macrofage centrale, denumite “nurse cells”, cel.doica ce asigura Fe necesar sintezei Hb de catre eritroblastisi, cel.adipoase specifice; **matricea extracelulara** contine glicoproteine ce act.ca situsuri de recunoastere si de adeziune pt.cel.stem hematopoetice, precum: fibronectina, laminina, colagenul,proteoglicanii.

Factorii de crestere hematopoietici sint hormoni ce apartin microclimatului medular si detin si functii extramedulare. Ei controleaza multiplicarea si diferentierea cel.stem in cel.mature; intervin si in functionarea cel.mature in anumite situatii (leucocite in infectii); Sint produși de diverse celule medulare si extramedulare, precum limfocite, monocite, macrofage, celule endoteliale, fibroblasti.

Clasificarea acestora: 1. **factorii nespecifici ce actioneaza pe cel.stem pluripotente si multipotente, denumiti multi CSF factors, cum este IL3, implicata in maturarea granulocitelor, monocitelor, eozinofilelor, mastocitelor, eritrocitelor si megakariocitelor.**

2. **GM-CSF, factori implicati in maturarea granulocitelor si monocitelor si**

3. **factori de crestere specifici, ce actioneaza pe o anumita linie celulara, mai exact asupra celulelor orientate, "comise" spre o anumita linie cel. Astfel, exista G-CSF, M(onocit)-CSF, Eo(sinofil)-CSF, Eritropoietina, trombopoietina, precum si numeroase limfokine si monokine. Acesti factori detin numeroase functii hematopoetice, realizind o adevarata retea de efecte interactive, cum sint raspunsul imun la infectii si apararea antitumorală.**

IL1 (denumit si factor endogen pirogen datorita efectului de hipertermie indus prin actiunea sa la nivel hipotalamic) este o glicoproteina produsa de macrofage in principal, dar si de endotelii, astrocite, fibroblasti si LT, care detine o serie de functii, cum ar fi de stimulare a cel. stromale ale MH pentru sinteza si eliberarea de CSF.

Eritrogenza sau eritropoieza parcurge citeva etape: proEblast-E bazofil, Eblast policromatofil, Eblast acidofil (ortocromatofil = normoblast), reticulocit (R), hematia adulta. Pe parcursul acestor etape, au loc importante modificari ale nucleului si citoplasmei: nucleul dispare treptat, astfel incit este complet expulzat la Eblast acidofil, apoi fagocitat. Pe parcursul maturizarii, scade nr.de ribozomi si mitocondrii, ap.Golgi si sistemul de microtubuli. ProEblastul are deja Hb, concentratia crescind progresiv, pina ajunge la 1/3 din masa hematiei. Hematia adulta contine de 10 ori mai multa Hb fata de ProEblast. Sinteza de Hb in cadrul ciclului celular este mai importanta in faza G2 si inceputul fazei S. Trecerea reticulocitelor din MH in sange prin diapedeza se numeste **eritrodiabaza**.

Eritropoieza este ineficienta cind R sint blocate intre cel.endoteliale si ulterior fagocitate de macrofage. Comparativ cu R, eritrocitul adult pierde organele prin autofagie si expulzie, pierde capacitatea proprie de locomotie, contine mai multa Hb si pierde antigenele din sistemul HLA, ce exista pe mb.tuturor precursorilor, inclusiv la R mai virstnice, detinind in schimb celelalte sisteme antigenice, cu cele doua mai importante, AOB si Rh.

Multiplicarea precursorilor eritrocitari este de tip **homoplastic**, adica o celula produce doua celule fiice identice cu ea si intre ele, ceea ce asigura stocul celulelor stem, deci aceasta multiplicare are loc in cazul celulelor nedif. sau slab diferite. Al doilea tip de multiplicare este de tip **heteroplastic**, sau maturizanta, in care cel.fiice difera de celula mama. Este prezenta pina la etapa Eblasti acidofili (Eblast ortocromatic sau normoblast), care nu se mai pot divide.

Marcarea ADN cu Fe59 si timidina tritiata a aratat ca proliferarea celulelor eritroide e asincrona, viteza fazelor ciclului celular difera de la un stadiu la altul. Relativ stabile par fazele S si M, cea mai variabila fiind G1. Numarul mitozelor in seria rosie este de 4: un proEblast formeaza 16 eritrocite (proeriroblast – 2 generatii de eritroblasti bazofili –

eritroblasti policromatofili – eritroblasti acidofili (ortocromatofili sau normoblasti), care nu se mai divid – reticulocit – eritrocit adult.

În MH există un tip particular de eritroblasti cu diferite vîrste, denumiți **sideroblasti**, care conțin granule de Fe neheminic, siderozomi. Numărul granulelor scade progresiv, pe măsura ce se acumulează Hb. Eritrocitele nu conțin siderozomi. Timpul de tranzit medular al Eblastilor este de 4-7 zile. Eritrocitul adult este o celulă anucleată, de formă discoidală, deși sînt denumite globule roșii și reprezintă faza dispersată a singelui.

În S periferic există 25×10^{12} ; la bărbați există 5 milioane/mm³ de singe, iar la femei - 4,5 milioane/mm³ singe. Aceste diferențe, datorate h.sexuali, nu există pînă la pubertate și dispar după climacterium.

Structura funcțională : de disc biconcav, diam.mediu de 7,2-8,3 microni, grosimea scade în p.centrală, (1μ), față de periferie, 2,2μ, ceea ce conferă hematiei maxim de suprafață la un minim de vol. Vol este 80-90μ³. Deformabilitatea h. este o proprietate esențială pt funcția ei. Viscositatea internă a e (1-2centipoise) depinde de cant și calit.Hb. Mb hematiei este importantă pt.această funcție, mai ales prin componentele sale lecitina și lizolecitina. Se adaugă și rolul fct.citoscheletali, și anume prezenta pe versantul intern al mb a actinei, ankirinei, spectrinei fosforilate, care depinde de proteinkinazele AMPc-dependente; defosforilarea spectrinei depinde de act.fosfatazelor, inhibate de 2,3DPG; calmodulina și glicoforinele prezente în citoplasma hematiei, ca și acidul sialic prezent la nivel membranar sînt implicați în deformabilitatea h., care este principalul consumator de ATP, acesta fiind sintetizat 90% prin glicoliza anaerobă și 10% doar prin oxidarea glucozei.

Forma eritrocitului depinde de vîrsta sa și de cant. de ATP. În singele conservat, ATP scade cu 50%, eritrocitele devin crenelate, apoi sferocite. Dacă eritrocitele sînt incubate cu inhibitori de glicoliza anaerobă (NaFl), apar modificări similare. Eritrocitele mai au proprietatea de a se dispune în fisicuri, agregarea eritrocitară fiind numită și **simpexa hematiilor**, fenomen reversibil, ce constă în circulația hematiilor sub formă de trenuri, ruloari. Această proprietate depinde de nr.hematiilor și de macromoleculele plasmatică, precum albumine, globuline, fibrinogen, dextrans. Lungimea ruloarilor de hematii influențează **viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)**. Rezistența globulară a hematiilor la agresiuni mecanice, chimice, osmotice este cercetată prin rezistența la hemoliză, hematiile fiind expuse progresiv la medii tot mai hipotone. VSH explorează stabilitatea în plasmă a hematiilor.