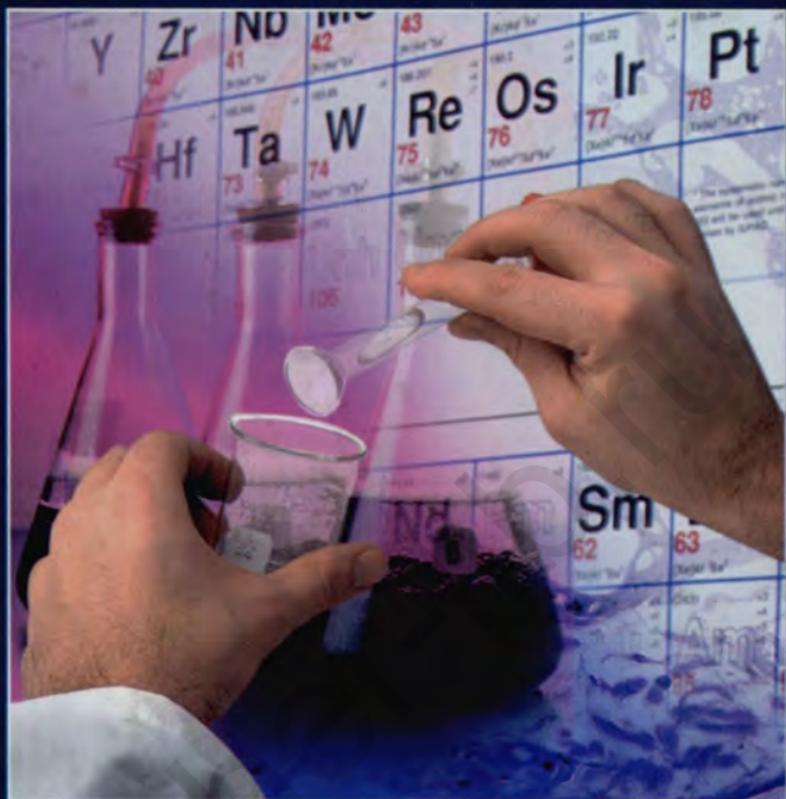




Медицина для вас



**ОСНОВЫ
БИОХИМИИ
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
КОЛЛЕДЖЕЙ**

ФЕНИКС

Серия «Медицина для вас»

Л. М. Пустовалова

ОСНОВЫ БИОХИМИИ

для медицинских колледжей

Допущено Министерством образования РФ в качестве учебного пособия для студентов образовательных учреждений среднего профессионального образования, обучающихся по медицинским специальностям

Ростов-на-Дону

«ФЕНИКС»

2003

ББК 28.072

П89

Пустовалова Лидия Михайловна — заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 2 Ростовского государственного медицинского университета, профессор РАЕ, кандидат медицинских наук.

Р е ц е н з е н т ы:

А. Е. Губарева — доцент кафедры биохимии Московской государственной медицинской академии им. И. М. Сеченова,

А. В. Ткачев — зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Ростовского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор.

Пустовалова Л. М.

П89 Основы биохимии для медицинских колледжей/Серия «Медицина для вас». — Ростов н/Д: Феникс, 2003. — 448 с.

В процессе изучения основ биохимии с методами клинико-биохимических исследований студенты должны получить конкретные представления об отдельных компонентах живой клетки, их химическом строении, физических свойствах, функции в организме, особенностях и многообразии обмена веществ, тесной взаимосвязи этих обменов и многом другом. Учебное пособие по биохимии предназначено для студентов и преподавателей медицинских колледжей отделения «Лабораторная диагностика» по специальности 0407.

ISBN 5-222-03395-3

ББК 28.072

© Пустовалова Л. М., 2003

© Оформление: издательство «Феникс», 2003

Предисловие

Интенсивные изменения в образе жизни нашего общества, быстрое развитие промышленности, химизация быта и окружающей среды, успехи атомных технологий, сопровождающиеся неотделимой тенью ионизирующей радиации, существенное вмешательство в природу, зачастую нарушающее биологическое равновесие, нарушения в питании, вредные привычки, стрессы — все это порождает ряд проблем, которые неблагоприятно сказываются на здоровье людей, и для решения этих проблем медицине необходим биохимический подход.

Реформа здравоохранения в России и развитие новых экономических отношений в медицинской практике требуют коренного совершенствования лечебно-профилактической помощи населению, повышения качества диагностики заболеваний.

Важное место среди диагностических служб занимает клиническая лабораторная диагностика, поставляющая практическому здравоохранению 70–80 % объема объективной диагностической информации, необходимой для своевременного принятия правильного клинического решения. Биохимические тесты помогают лечащему врачу в скри-

нинге, диагностике, мониторинге и прогнозе заболевания у конкретного обследуемого пациента, поэтому в процессе подготовки медицинских лабораторных техников значительно возросла роль курса биохимии и патологии обмена веществ при заболеваниях и увеличился арсенал используемых для обучения методов биохимических исследований. Все это предъявляет особые требования к теоретическому изложению курса биохимии и практическим занятиям, определяющим профессиональную подготовку.

Теоретический курс биохимии должен быть соотнесен с областью практического использования знаний в медицинской практике. В процессе изучения основ биохимии с методами клинико-биохимических исследований студенты должны получить конкретные представления об отдельных компонентах живой клетки, их химическом строении, физических свойствах, функции в организме, особенностях и многообразии обмена веществ, тесной взаимосвязи этих обменов, нарушениях метаболизма белков, липидов, углеводов, водно-минерального обмена, эндокринной системы, овладеть унифицированными методами анализа биологических жидкостей; уметь дифференцировать нормальные и патологические показатели результатов лабораторных исследований; уметь провести внутрилабораторный контроль качества; уметь оформить результаты исследований; нести ответственность за качество исследований.

Учебное пособие «Основы биохимии с методами клинико-биохимических исследований» написано в соответствии с

1) «Примерной программой по основам биохимии с методами клинико-биохимических исследований», Москва, 1997 г.,

2) «Государственным образовательным стандартом среднего профессионального образования» по специальности 0407 «Лабораторная диагностика» (базовый уровень среднего профессионального образования), Москва, 2002 г., и

3) Квалификационной характеристикой специалиста со средним медицинским образованием по специальности «Лабораторная диагностика», Приказ № 580 от 25.12.97 МЗ «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения РФ».

В основу положен многолетний опыт чтения лекций и проведения лабораторных практических занятий как в высшей медицинской школе, так и в медколледже Ростовского государственного медицинского университета по биохимии, клинической биохимии, лабораторной диагностике.

Автор будет признательна всем, кто пожелает высказать свои пожелания по поводу данного учебного пособия.

Глава 1. Введение в основы биохимии

Биологическая химия — наука, изучающая химический состав и структуру молекул, входящих в состав живой материи; превращение молекул в живой системе, т.е. наука о химических основах процессов жизнедеятельности. Структурной единицей живой материи является **КЛЕТКА**.

Признаки живой материи

1. Высокий уровень структурной организации (упорядоченность).
2. Способность к эффективному преобразованию и использованию энергии.
3. Постоянный обмен веществ с окружающей внешней средой.
4. Самовоспроизведение и передача наследственных свойств.

Задачи биохимии человека

1. Изучение строения и функций биомолекул, входящих в состав тканей организма.
2. Изучение механизмов поступления пластических и биологически активных веществ во внутреннюю среду организма.
3. Изучение механизмов превращения поступивших мономеров в биополимеры, специфичные для данного организма.

4. Изучение механизмов высвобождения, накопления и использования энергии в клетке.

5. Изучение механизмов образования и выведения конечных продуктов распада веществ в организме.

6. Изучение механизмов воспроизведения и передачи наследственных признаков организма.

*Материальные основы живой системы —
организма человека*

Макромолекулы	Низкомолекулярные биологически активные вещества	Неорганические вещества
(ВМС) Белки — 17% Липиды — 10–12% Углеводы — 1,5–2% Нуклеиновые кислоты — 2%. В организме человека они соединены друг с другом, образуя смешанные макромолекулы	Витамины, простагландины, биогенные амины, пептиды, свободные нуклеотиды, промежуточные метаболиты распада ВМС	Вода — 65% Минеральные вещества — 4–6%

Живая система от неживой отличается обменом веществ и энергии. Обмен веществ и энергии называют *метаболизмом*.

Биохимия создает теоретическую базу для изучения медико-биологических и специальных дисциплин: биологии, гигиены, физиологии, генетики, гистологии, микробиологии, патологии внутренних органов и др.

Метаболизмом называют совокупность химических процессов, которым подвергаются различные соединения с момента их поступления в орга-

низм до момента их выделения из организма. В результате метаболизма организм получает пластические вещества для построения специфических биополимеров клеточных структур и, расщепляя биополимеры, выполнившие свою функцию в организме, получает энергию, необходимую как для биосинтеза, так и для выполнения различных видов работ в клетке (ионные насосы, мышечное сокращение и др.).

Таким образом, в метаболизме различают *анаболизм* и *катаболизм*, и по гребню этих процессов, связанных энергией, протекает процесс жизнедеятельности.

В метаболизме выделяют 4 стадии.

1. **Переваривание** — происходит в желудочно-кишечном тракте, в ходе которого чужеродные биополимеры лишаются своей тканевой и видовой специфичности, распадаясь до мономеров.

2. **Всасывание** — прохождение мономеров через слизистую желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма.

3. **Промежуточный (межуточный) обмен** — ферментативно обусловленные и регулируемые гормонально и аллостерически внутриклеточные процессы синтеза и распада.

4. **Выделение конечных продуктов обмена.**

Принципы метаболизма: унификация и конвергенция.

Унификация — постоянное уменьшение числа участников обменных процессов в организме человека: так из многочисленных полимеров в результате 1-го этапа метаболизма — переваривания — образуется лишь 35 участников обмена (метаболитов).

Конвергенция — объединение различных метаболических процессов в клетке, характерных для

отдельных видов веществ, в единый процесс — терминальное окисление, протекающее в митохондриях клетки, ведущее к образованию энергии для организма и конечных продуктов распада. В клетке одновременно протекает около 2000 химических реакций.

В результате метаболизма в биологические внутренние среды нашего организма поступает большое количество метаболитов, содержание которых у здорового человека варьирует незначительно и составляет ГОМЕОСТАЗ внутренних сред организма (кровь, сыворотка, спинномозговая жидкость, моча, пищеварительные соки и др.).

Практически любое заболевание начинается с повреждения (нарушения) одной реакции в метаболизме клетки, а затем оно распространяется на ткань, орган и целый организм. Нарушение метаболизма ведет к нарушению гомеостаза в биологических жидкостях организма человека, что сопровождается изменением биохимических показателей.

Медицина — эта та область знаний, для которой трудно переоценить значение биохимии, значение клинико-биохимических методов исследования биологических жидкостей. Достаточно напомнить, что только в крови человека можно определить современными методами биохимических исследований около 1000 показателей метаболизма.

В процессе подготовки медицинских лабораторных техников знание основ биохимии с методами клинико-биохимических исследований имеет очень большое значение, так как биохимические показатели биологических сред организма человека широко используются при:

- 1) постановке диагноза заболевания, особенно дифференциального диагноза;
- 2) выборе метода лечения;

3) контроле за правильностью назначенного лечения;

4) результаты биохимических анализов служат одним из критериев излеченности патологического процесса;

5) скрининге (выявлении болезни на доклинической стадии);

6) мониторинге (контроле за течением заболевания и результатом лечения);

7) прогнозе (информации о возможном исходе заболевания).

1.1 Основные правила проведения клинико-биохимических исследований

I. На преаналитическом этапе лабораторных исследований.

1) Для того чтобы данные биохимического анализа представляли клиническую ценность, при заборе образцов анализируемого материала и их транспортировке в лабораторию должны выполняться определенные требования. Первое из них — это составление запроса на анализ, в котором должно быть указано следующее:

- Имя, отчество, фамилия, пол и дата рождения пациента.

- Палата, больница, адрес.

- Имя врача, делающего запрос (в срочных случаях — с указанием телефона).

- Клинический диагноз (описание проблемы).

- Требуемые анализы.

- Тип анализируемого материала.

- Дата и время взятия пробы.

- Назначенное лечение (например, медикаменты).

2) Соблюдать строго условия взятия биологического материала (кровь, моча, спинномозговая жидкость и др.):

- а) срок сбора, время взятия;
- б) подготовка обследуемого (или участка тела обследуемого);
- в) процедура взятия биологического материала;
- г) чистота посуды и материалов для забора (одноразовые шприцы);
- д) факторы внешней среды (особенно температура);
- е) наличие или отсутствие консервантов, антикоагулянтов;
- ж) первичная обработка биологического материала.

3) Строго соблюдать условия транспортировки биологического материала (особенно при исследовании активности ферментов).

II. На аналитической стадии клинико-биохимических исследований.

Методы исследования по своим аналитическим качествам можно разделить на три группы:

а) *рутинные*, повседневно используемые в лабораторной практике. Они могут быть унифицированными, рекомендованными. Характеризуются доступностью для повседневного воспроизведения в обычных клинических лабораториях и достаточной точностью в соответствии с потребностями клинической диагностики;

б) *референтные*, обладающие более высокой точностью, чем рутинные, и используемые для оценки свойств последних и их аттестации, для апробации материальных средств анализа — приборов, наборов реактивов контрольных материалов и калибраторов;

в) *окончательные (дефинитивные)* — отличающиеся наивысшими точностными характеристиками, достижимыми на современном уровне науки и техники. Они используются для оценки ре-

ферентных методов и первичных референтных материалов.

В биохимических исследованиях необходимо использование:

- 1) чувствительных биохимических тестов;
- 2) специфических для данного заболевания биохимических тестов;
- 3) тестов, обладающих диагностической и прогностической ценностью.

Чувствительность — способность метода выявлять наименьшие различия между двумя концентрациями вещества — характеризуется углом наклона калибровочной кривой. Нижний предел чувствительности — концентрация исследуемого вещества, которая соответствует наименьшему результату, статистически достоверно отличающемуся от показателей холостой пробы.

Специфичность — способность метода измерять лишь тот компонент, для определения которого он предназначен. Для оценки специфичности используют примеси. На специфичность определения может оказать влияние интерференция других веществ: фармакологическая (в организме) и технологическая (в пробирке, в процессе исследования).

Используемые клинико-биохимические методы исследования в медицине должны быть: 1) точными, 2) воспроизводимыми, 3) надежными.

Точностью метода называют степень приближения полученного значения к истинному содержанию вещества в данной биологической жидкости.

Воспроизводимостью метода называют разброс показателей, полученных при анализе нескольких проб одного и того же образца биологической жидкости.

Надежность метода исследования определяется двумя факторами — точностью и воспроизводимостью.

Воспроизводимость метода исследования зависит от: 1) сложности метода, 2) качества и стабильности реактивов, 3) надежности работы лабораторного оборудования, 4) квалификации персонала клинико-биохимической лаборатории.

Современная номенклатура биохимических исследований представлена в сборнике «Управление качеством лабораторных исследований» под редакцией В. В. Меньшикова, М.: Лабпресс, 2000, стр. 84–104 (разд. 4).

Медицинский лабораторный техник должен:

- владеть унифицированными методами анализа биологических жидкостей;
- работать на фотоколориметрах, биохимических и коагулологических анализаторах и другом оборудовании, применять автоматические пипетки, дозаторы и другую малую механизацию;
- интерпретировать полученные результаты биохимических исследований.

В области безопасности работы в клинико-биохимических лабораториях знать:

- общие принципы безопасности работы с биологическим материалом;
- особенности безопасной работы с биологическим материалом в лабораториях различного профиля;
- уметь обезвреживать биологический материал после исследования.

III. На постаналитической стадии клинико-биохимических исследований необходимо обращать внимание на правильность оформления бланков с результатами, их лабораторно-клиническую интер-

претацию, доведение полученной информации до сведения лечащего врача.

1.2. Принципы и основы тактики

биохимических исследований

(по Комарову Ф.И., Коровкину Б.Ф., Меньшикову В.В. «Биохимические исследования в клинике», 1998 г.).

1.2.1. Принципы использования биохимических исследований

1. Для целей клинической диагностики представляет интерес: химический состав биологических жидкостей и тканей организма, распределение жидкости и химических компонентов между органами и тканями, процессы превращения веществ в целом организме и различных его органах и регуляция с помощью ферментов и биологически активных соединений. Исследование может проводиться *in vitro* в пробах биологических жидкостей (кровь, моча, цереброспинальная жидкость, пот, пищеварительные соки и т. д.), патологических жидкостей (отечной, асцитической, плевральной, перикардальной, внутрисуставной и т. д.), а также выдыхаемого воздуха, или *in vivo* с помощью введенных в организм датчиков (например, ионоселективных электродов).

2. При исследовании биохимических показателей в биологических жидкостях следует помнить, что каждый отдельный определяемый показатель отражает деятельность многих органов и тканей, а также собственную функцию данной жидкости (транспортную, метаболическую, гомеостатическую, экскреторную и т. д.). Поэтому при интерпретации полученных результатов следует их рассматривать в свете одновременного действия многих факторов,

нередко конкурирующих друг с другом, взвешивать их относительное влияние на изучаемый биохимический параметр.

3. Все процессы жизнедеятельности подвержены колебательным изменениям, отражающим периодические воздействия внешних факторов (изменение солнечной активности, смена времен года, лунные месяцы, смена времен суток, прием пищи). Некоторые параметры испытывают очень существенные колебания, которые следует учитывать при трактовке результатов и сопоставлении данных, полученных в различные периоды соответствующего ритма.

4. Биохимический состав биожидкостей и его изменения под влиянием стандартных нагрузок подвержены индивидуальным колебаниям у различных людей, отражая влияние пола, возраста, характера питания, характера и условий профессионального труда, образа жизни, вредных привычек, генетических особенностей и т. п.

Учет этих факторов обязателен при трактовке результатов биохимических исследований во избежание ошибочных диагностических решений.

5. При решении вопроса об отклонении биохимического параметра от нормы правильнее ориентироваться не на средние показатели, а на референтные (справочные) величины, получаемые с учетом влияния факторов, указанных в п. п. 3 и 4.

6. Для получения результатов биохимического анализа, правильно отражающих происходящие в организме изменения, необходимо обеспечить строгое соблюдение правил взятия проб биоматериала, условий его хранения и транспортировки в лабораторию. Выполнение этих правил полностью зависит от клинического персонала и должно быть под постоянным контролем врача.

7. Трактую результаты биохимических исследований, следует учитывать условия, в которых находится обследуемый перед взятием пробы биоматериала, в том числе степень физической активности, положение тела (стоя, лежа), другие диагностические исследования (введение контрастных материалов, проведение нагрузочных проб, некоторые виды пальцевого обследования и т.д.), лечебные меры (лекарственное, физиотерапевтическое, хирургическое лечение).

8. Диагностическое значение результата биохимического исследования зависит от степени связи исследуемого параметра с патологическим процессом. Поскольку большинство биохимических параметров отражает влияние не одного, а нескольких факторов (п. 2), большая часть измененных показателей при биохимических исследованиях должна рассматриваться с позиций вероятностного, многофакторного подхода и диагностическая ценность этих отклонений от нормы для каждого вида патологии должна рассчитываться на основе математического анализа значительного числа подтвержденных случаев заболевания. При этом должны учитываться величины диагностической чувствительности, специфичности, эффективности лабораторных тестов.

9. Результаты биохимических исследований являются лишь частью сведений об обследуемом человеке. Учитывая высокую вариабельность физиологических и патологических процессов, в клинической диагностике в большинстве случаев нельзя опираться только на данные биохимического исследования. Однако тесная связь биохимических параметров с наиболее существенными процессами метаболизма позволяет в ряде случаев выявлять биохимическими методами ранние и скрытые

формы патологии, что может существенно расширить возможности ранней диагностики диабета, нарушений липидного обмена, подагры, гиперпаратиреозидизма и особенно наследственной патологии у новорожденных (в некоторых случаях — даже пренатально).

1.2.2. Тактика биохимического обследования

1. Лабораторные тесты, назначаемые обследуемому, должны соответствовать основной клинической цели обследования: а) выявлению ранее не наблюдавшегося отклонения от нормы (профилактическое обследование); б) установлению диагноза болезни (диагностическое, большей частью дифференциально-диагностическое обследование); в) оценке эффективности лечебных мер (контроль за лечением); г) оценке степени выздоровления и восстановления нарушенных болезнью функций (прогностическое обследование, диспансерное наблюдение). Цель исследования должна определять набор, комбинацию и частоту назначения тестов.

2. Поиск ранее не наблюдавшейся патологии может проводиться как «вслепую», по широкому кругу тестов, так и направленно, по узкому набору тестов. Наиболее рационален целенаправленный поиск в контингентах, связанных с факторами риска. Находит распространение недетерминированный (т. е. не назначенный клиницистом) в отношении конкретного больного, но детерминированный в отношении всего больничного контингента так называемый «вступительный скрининг», т. е. проведение каждому поступающему в стационар пациенту еще до осмотра его лечащим врачом заранее отобранного и установленного стандартного набора биохимических тестов.

3. Детерминированное назначение одновременного выполнения комплекса (конstellляции) тестов предпочтительнее последовательного назначения этих же тестов, растянутого во времени. В состав конstellляции должны подбираться тесты, отвечающие задаче диагностики определенного заболевания и его дифференциации от других форм патологии в соответствии с наиболее высокими значениями диагностической чувствительности, специфичности и эффективности лабораторных тестов по отношению к данному заболеванию.

4. Более высокой формой рационализации лабораторной диагностики являются дифференциальные диагностические программы, включающие несколько конstellляций, применяемых поэтапно. Конstellляция 1-го этапа имеет ориентирующий характер; в зависимости от ее результатов включается одна из альтернативных конstellляций 2-го (если нужно и 3-го) этапа, позволяющая получить наиболее точную диагностическую информацию о форме патологии.

5. Лабораторные тесты должны назначаться с учетом их диагностической ценности при различных стадиях болезненного процесса (скрытое течение, острая фаза, криз) и возможностей наблюдения за течением болезни.

6. Нагрузочные тесты (функциональные и фармакологические пробы) обладают большей способностью выявлять скрытые и неявные изменения биохимических параметров, резервные возможности систем, чем исследования в состоянии покоя. Назначение нагрузочных тестов должно проводиться с учетом состояния больного и возможных отрицательных эффектов пробы.

7. При биохимическом контроле за результатами действия определенного вида лечения следует

учитывать возможные влияния других лечебных воздействий, а также диагностических мероприятий.

1.3. Международная система единиц измерения в клинико-биохимических исследованиях

Международная система единиц (СИ) как единая универсальная система для всех отраслей науки, техники и производства была принята в 1960 г. XI Генеральной конференцией по мерам и весам, XXX сессия Всемирной Ассамблеи здравоохранения, состоявшаяся в 1974 г., рекомендовала принять СИ во всех областях медицины, включая практическое здравоохранение.

В основу СИ положена метрическая система. Международная система включает основные физические величины.

Величины	Единица		
	Наименование	Обозначение	
		Русское	Международное
Длина	метр	м	m
Масса	килограмм	кг	kg
Время	секунда	с	s
Сила электрического тока	ампер	А	A
Количество вещества	моль	моль	mol
Термодинамическая температура	кельвин	К	K

Наряду с основными единицами в СИ входят и их производные. Производные единицы образуются из основных в соответствии с правилами Международной системы единиц.

Результаты биохимических исследований должны выражаться только в основных единицах или их производных:

1) концентрацию вещества с известной молекулярной массой в биологических жидкостях (кроме мочи) следует выражать в молях или его долях на литр (моль/л, ммоль/л, мкмоль/л, нмоль/л и т. д.);

2) в тех случаях, когда молекулярная масса вещества неизвестна или не может быть определена (в смесях), результат определения нужно выражать в единицах массы на литр (г/л, мг/л и т. д.);

3) выведение различных веществ с мочой выражают в долях моля за сутки (если относительная молекулярная масса известна) или в единицах массы за сутки (если относительная молекулярная масса неизвестна);

4) плотность веществ указывается в г/л, клиренс в мл/с.

Некоторые приставки и множители СИ для образования десятичных кратных и дольных единиц

Приставки	Обозначение		Множители
	Русское	Международное	
Мега	М	M	10^6
Кило	к	k	10^3
Гекто	г	h	10^2
Дека	да	da	10
Деци	д	d	10^{-1}
Санتي	с	c	10^{-2}
Милли	м	m	10^{-3}
Микро	мк	mk	10^{-6}
Нано	н	n	10^{-9}
Пико	п	p	10^{-12}

Единицей СИ активности ферментов является «катал» (кат) и его производные (мккат и т. д.). Катал — количество фермента, которое катализи-

рует превращение 1 моля субстрата за 1 секунду (моль/с). Следовательно, активность ферментов в клинико-биохимических исследованиях должна выражаться в каталах и его долях на литр, при этом необходимо помнить, что $\text{кат/л} = \text{моль}/(\text{с}\cdot\text{л})$, $\text{мкат/л} = \text{ммоль}/(\text{с}\cdot\text{л})$, $\text{мккат/л} = \text{мкмоль}/(\text{с}\cdot\text{л})$, $\text{нкат/л} = \text{нмоль}/(\text{с}\cdot\text{л})$.

Коэффициенты для перевода различных ранее применявшихся единиц ферментативной активности МЕ/л в нкат/л:

1) ммоль/мин/л

$\times 16667 \uparrow \downarrow \times 0,00006$

нкат/л;

2) ммоль/ч/л

$\times 277,78 \uparrow \downarrow \times 0,0036$

нкат/л;

3) мкмоль/ч/л

$\times 277,78 \uparrow \downarrow \times 0,0036$

нкат/л;

4) мкмоль/ч/л

$\times 0,2778 \uparrow \downarrow \times 3,6$

нкат/л;

5) ммоль/с/л

$\times 1000000 \uparrow \downarrow \times 10^{-6}$

нкат/л;

6) мкмоль/мин/л (МЕ/л)

$\times 16,67 \uparrow \downarrow \times 0,06$

нкат/л.

1.4. Контроль качества лабораторных исследований

В настоящее время исключительно большое внимание уделяется оценке надежности клинико-биохимических исследований.

Качество лабораторных исследований во многом определяется особенностями используемого метода, тщательностью его исполнения, квалификацией лаборантов, техническим совершенством используемой аппаратуры, чистотой реактивов и точностью мерной посуды.

Контроль качества лабораторного исследования — это система мер по контролю за качеством выполнения лабораторного анализа на всех этапах его осуществления — от периода подготовки пациентов к процедуре взятия биологической жидкости до использования полученных результатов в клинике. Осуществляется ежедневно и включает в себя следующие основные этапы:

1) *преаналитический* (подготовка пациента, взятие биологического материала, его предварительная обработка, транспортировка и хранение);

2) *аналитический* (контроль процедуры дозирования, проведения реакции, т.е. перемешивания, термостатирования, соблюдения необходимого времени реакции, измерения и др.), расчет результатов;

3) *постаналитический* (на этом этапе обращают внимание на правильность оформления бланка с результатами, их лабораторно-клиническую интерпретацию, доведение полученной информации до сведения врача).

На каждом из этих этапов могут возникать ситуации, приводящие в последующем к ошибкам определения показателей лабораторных тестов, диагностики и лечения. По данным В. В. Долгова с соавт. (1997) от 70 до 90% ошибок в лабораторной медицине возникают на внелабораторных этапах лабораторно-диагностического исследования.

Гл. 7 полностью посвящена контролю качества лабораторных исследований. Нормативные документы по контролю качества лабораторных иссле-

дований изложены в сборнике: «Управление качеством клинических лабораторных исследований» под ред. профессора В. В. Меньшикова. М.: Лаб-пресс, 2000, 152 с.

1.5. Оценка качества работы медицинского лабораторного техника

Оценка качества работы медицинского лабораторного техника является частью программы внутрилабораторного контроля качества исследований и производится с помощью следующих методов:

1. Метод, использующий результаты внешней оценки качества.
2. Метод дублирования анализов.
3. Метод случайных проб.
4. Метод разведения проб.
5. Метод, использующий результаты внутрилабораторного контроля качества. (Подробнее см. гл. 7 данного пособия.)

1.6. Техника безопасности при работе в биохимических лабораториях

1. Проводите опыты, только предусмотренные преподавателем, соблюдая правила безопасности.

2. Будьте особенно осторожны в обращении с концентрированными растворами кислот, щелочей, огнеопасными и ядовитыми веществами.

3. В химической лаборатории не ешьте, не пробуйте вещества на вкус, не наклоняйтесь над склянкой с реактивами.

4. Определяя вещество по запаху, не делайте глубокого вдоха. Осторожно направляйте к себе газ или пар рукой.

5. Наливайте или насыпайте реактивы только над столом. Пролитые или рассыпанные реактивы

немедленно удалите по указанию преподавателя. Не оставляйте открытыми склянки с жидкостями и банки с сухими реактивами. Участки кожи или одежды, на которые попал реактив, сначала тщательно промойте водой, затем протрите нейтрализующим веществом.

6. Для опыта берите вещество в количествах, указанных в руководстве или преподавателем. Оставшиеся вещества не сливайте и не сыпайте в сосуд, из которого они были взяты, а собирайте только в специально предназначенную для этого посуду. Убирайте свое рабочее место, не оставляйте посуду с остатками вещества.

7. Правильно пользуйтесь нагревательными приборами и строго соблюдайте правила безопасности при нагревании:

1) зажигайте спиртовку спичкой или лучинкой, гасите спиртовку, накрывая пламя колпачком;

2) нельзя нагревать вещества в толстостенной посуде;

3) отверстие открытого сосуда (пробирки) при нагревании в нем жидкости направляйте в сторону от себя и своих товарищей, не наклоняйтесь над нагреваемым сосудом;

4) в пробирке нагревайте только небольшие количества вещества, жидкость должна занимать не более $1/3$ объема пробирки;

5) пробирку с веществом слегка прогрейте всю, затем нагревайте в нужном месте, не вынимая из пламени спиртовки. Нагревайте пробирку ниже уровня жидкости в ней;

6) поджигайте испытуемые газы и пары после их проверки на чистоту;

7) после нагревания немедленно гасите пламя.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что изучает биохимия? Какие задачи решает биохимия?
2. Перечислите признаки живой материи.
5. Что составляет материальные основы живой материи?
4. Что называют метаболизмом? Каковы принципы метаболизма? Этапы?
5. О чем могут свидетельствовать показатели метаболизма в биологических жидкостях организма человека?
6. Значение клинико-биохимических методов исследования в медицине.
7. Какие биологические материалы из организма человека могут быть подвергнуты клинико-биохимическим исследованиям?
8. Какие факторы необходимо учитывать при взятии биологического материала для биохимических исследований?
9. Какие условия необходимо соблюдать при транспортировке биологического материала в лабораторию?
10. Чем обусловлен выбор биохимических тестов?
11. Какова количественная оценка биохимических тестов?
12. Перечислите, какие единицы измерения системы СИ используются для выражения концентраций в биохимических исследованиях?
13. Что называют контролем качества лабораторных исследований?
14. Каковы основные правила техники безопасности при работе в клинико-биохимических лабораториях?

Глава 2. Химия биоорганических соединений

2.1. Химия белков, пептидов, аминокислот

Основную роль в процессах жизнедеятельности играют белки, представляющие собой полимеры 22 природных аминокислот со специфическими структурами.

2.1.1. Классификация аминокислот

Классификация аминокислот по строению радикала и функциональным группам

I. Ациклические			II. Циклические		
1) моно-аминомоно-карбоновые		2) моно-амино-дикарбо-новые	3) диамино-монокар-боновые	1) гомо-цикли-ческие	2) гетеро-цикличе-ские
ГЛИ АЛА СЕР ЦИС ТРЕ МЕТ ВАЛ	ЛЕЙ ИЛЕЙ НЛЕЙ	АСП ГЛУ	ЛИЗ АРГ	ФЕН ТИР	ТРИ ГИС

Классификация аминокислот по полярности радикалов

I. Полярные (гидрофильные)		II. неполярные (гидрофобные)
1. Ионогенные	2. Неионогенные	
АСП ГЛУ ЛИЗ АРГ ГИС	ГЛИ СЕР ЦИС ТРЕ ТИР АСН ГЛН } амиды	АЛА ВАЛ МЕТ ЛЕЙ ИЛЕЙ ФЕН ТРИ ПРО

Аминокислоты, постоянно встречающиеся
в составе белков

Аминокислота (эмп. и р.н.)	Формула	Сокращенное обозначение
Глицин (аминоуксусная кислота)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	ГЛИ
Аланин (α -аминопропионо- вая кислота)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	АЛА
Валин (α -аминоизо- валериановая кислота)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \backslash \\ \text{CH} - \text{CH} - \text{COOH} \\ / \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	ВАЛ
Лейцин (α -аминоизо- капроновая кислота)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$	ЛЕЙ.

Аминокислота (эмп. и р.н.)	Формула	Сокращенное обозначение
Изолейцин (α -амино- β -метилвалериановая кислота)	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}} - \underset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{COOH}$	ИЛЕЙ
Аспарагиновая (аминоянтарная) кислота	$\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{COOH}$	АСП
Глутаминовая (α -аминоглутаровая) кислота	$\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{COOH}$	ГЛУ
Гистидин (α -амино- β -имидазолпропионовая кислота)	$\begin{array}{c} \text{N} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \parallel \quad \parallel \quad \quad \quad \\ \text{HC} \quad \text{CH} \quad \quad \quad \text{NH}_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$	ГИС
Пролин (пирролидин- α -карбоновая кислота)	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH} - \text{COOH} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$	ПРО
Фенилаланин (α -амино- β -фенилпропионовая кислота)	$\begin{array}{c} \text{CH} = \text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} = \text{CH} \end{array} - \text{C} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{COOH}$	ФЕН
Тирозин (α -амино- β -параоксифенилпропионовая кислота)	$\begin{array}{c} \text{HO} - \text{C} = \text{CH} - \text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} = \text{CH} \end{array} - \text{C} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{COOH}$	ТИР

Аминокислота (эмп. и р.н.)	Формула	Сокращенное обозначение
Триптофан (α -амино- β -индолилпропионовая кислота)	$ \begin{array}{c} \text{CH} \\ // \\ \text{HC} \quad \text{C} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \quad \quad \\ \text{HC} \quad \text{C} \quad \text{CH} \\ // \quad / \quad \backslash \\ \text{CH} \quad \text{NH} \end{array} $	ТРИ
Серин (α -амино- β -оксипропионовая кислота)	$ \text{HO} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{COOH} $	СЕР
Треонин (α -амино- β -оксимасляная кислота)	$ \text{CH}_3 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{COOH} $	ТРЕ
Цистин (β, β -дитио-бис- α -аминопропионовая кислота)	$ \text{COOH} - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \text{S} - \text{S} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{COOH} $	ЦИС-SS
Цистеин (α -амино- β -меркаптопропионовая кислота)	$ \text{HS} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{COOH} $	ЦИС
Метионин (α -амино- γ -метилтиомасляная кислота)	$ \text{CH}_3 - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{COOH} $	МЕТ
Аргинин (α -амино- δ -гуанидинвалериановая кислота)	$ \text{H}_2\text{N} - \underset{\text{NH}}{\text{C}} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{COOH} $	АРГ
Лизин (α, ϵ -диаминокапроновая кислота)	$ \text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{COOH} $	ЛИЗ

2.1.2. Биологическое значение аминокислот

1. Входят в состав белков организма человека.
2. Входят в состав пептидов организма человека.
3. Из аминокислот образованы в организме многие низкомолекулярные биологически активные вещества: ГАМК, биогенные амины и др.
4. Часть гормонов в организме — производные аминокислот (гормоны щитовидной железы, адреналин).
5. Предшественники азотистых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот.
6. Предшественники порфиринов, идущих на биосинтез гема (для гемоглобина и миоглобина).
7. Предшественники азотистых оснований, входящих в состав сложных липидов (холина, этаноламина).
8. Участвуют в биосинтезе медиаторов в нервной системе (ацетилколин, дофамин, серотонин, норадреналин и др.).

2.1.3. Пептиды

Пептиды — органические молекулы, в состав которых входит несколько остатков аминокислот, связанных пептидной связью. В зависимости от количества остатков аминокислот и молекулярной массы различают:

1. *Низкомолекулярные пептиды*, содержащие в своем составе от двух до десяти остатков аминокислот. Например, ди-, три-, тетра-, пента-пептиды и т. д.
2. *Пептиды со средней молекулярной массой* — от 500 до 5000 Д, так называемые «средние молекулы».
3. *Высокомолекулярные пептиды* с молекулярной массой от 5000 до 16000 Д.

Биологическое значение пептидов. Пептиды обладают значительной биологической активностью, являясь регуляторами ряда процессов жизнедеятельности. В зависимости от характера действия и происхождения пептиды делят на несколько групп:

1. *Пептиды-гормоны*: например, вазопрессин, окситоцин, глюкагон, кальцитонин, рилизинг-факторы и др.

2. *Пептиды, участвующие в регуляции пищеварения*: гастрин, секретин, панкреатический полипептид (ПП), вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) и др.

3. *Пептиды крови*: глутатион, ангиотензин, брадикинин, каллидин и др.

4. *Нейропептиды*: пептиды памяти, пептиды сна, эндорфины, энкефалины и др.

5. *Пептиды, участвующие в сокращении мышц*: анзерин, карнозин.

6. Пептиды «средние молекулы» — внутренние эндотоксины, образующиеся в организме в результате различных патологических процессов, обуславливающих тяжесть протекания заболевания.

2.1.4. Белки

Как уже говорилось, белки — это полимеры 22 природных аминокислот со специфической структурой.

Первичная структура — последовательность аминокислотных остатков в полипептидной цепи, образуется за счет пептидных связей, возникающих за счет альфа-карбоксильной группы одной аминокислоты и альфа-аминогруппы последующей аминокислоты.

Вторичная структура — способ укладки полипептидной цепи в альфа-спираль или β -структуру за счет менее прочных водородных связей ($H^{\delta+} \dots O^{\delta-}$).

Третичная структура — пространственная укладка α -спирали или полипептидной цепи в определенную конформацию за счет четырех видов связей:

1) водородных: ($H^{\delta+} \dots O^{\delta-}$),

2) ионных (солеобразующих): $-NH_3^+ \dots C \begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix} -$,

3) дисульфидных: $-S-S-$,

4) гидрофобных (сил Ван-дер-Ваальса).

Третичная структура — субъединица.

Четвертичная структура — «комплекс субъединиц, способных к диссоциации» (Джон Бернал), или объединение в определенном порядке двух и большего количества субъединиц в молекулу олигомерного белка.

Например, молекула гемоглобина состоит из четырех субъединиц (по 17000 Д каждая).

2.1.5. Роль белков в организме человека

1. **Ферментативная** — в клетке участвуют в биохимических реакциях 2000 различных ферментов, и все они по химической природе — белки (простые или сложные).

2. **Гормональная** — в организме человека 50% всех гормонов имеют белковую природу.

3. **Рецепторная** — избирательное связывание различных регуляторов — гормонов, биогенных аминов, простагландинов, медиаторов, циклических мононуклеотидов, протекает с помощью белков-рецепторов на мембранах клеток.

4. **Структурная (пластическая)** — мембраны всех клеток и субклеточных единиц представляют собой бислой: белки и фосфолипиды, т. е. белки играют роль в формировании всех клеточных структур.

5. *Иммунологическая* — гуморальный иммунитет организма человека связан с наличием γ -глобулинов (антител).

6. *Гемостатическая* — свертывание крови связано с наличием в крови белков свертывания крови (факторов).

7. *Противосвертывающая* — антитромбиновая, антитромбопластиновая и фибринолитическая системы связаны с наличием в крови соответствующих белков.

8. *Геннорегуляторная* — белки-гистоны, кислые белки играют роль в регуляции процесса трансляции.

9. *Транспортная* — перенос O_2 , ВЖК, липидов, стероидов, витаминов, лекарственных веществ осуществляют различные фракции белков крови.

10. *Сократительная* — в работе мышц участвуют белки: актин, миозин, тропонины и тропомиозин.

11. *Обезвреживающая* — при отравлениях солями тяжелых металлов (свинец, медь, цинк и др.) и алкалоидами противоядием являются белки (особенно молочных продуктов).

12. *Опорная (механическая)* — прочность соединительной, хрящевой и костной ткани за счет белков — коллагена, эластина, фибронектина.

13. *Создание биопотенциалов* мембран клеток и внутренней мембраны митохондрий.

14. *Энергетическая* — 1 г белка, окисляясь до конечных продуктов — мочевины, углекислого газа и воды, дает 4,1 ккал энергии.

2.1.6. Методы разделения белков и пептидов

1. *Электрофоретические* — основаны на разделении белков в постоянном электрическом поле в зависимости от величины заряда белковой молекулы.

2. *Ультрацентрифугирование* — основано на различной скорости седиментации отдельных белков в зависимости от их молекулярной массы.

3. *Хроматографические*: а) ионнообменная хроматография — основана на различной способности отдельных белков к обмену с ионами ионнообменных смол; б) на молекулярных ситах (гель-фильтрация) — на сефадексах — белки разделяются в зависимости от величины молекулы; в) аффинная хроматография — белки делятся на индивидуальные в зависимости от средства к аффинату (наполнителю колонок).

4. *Высаливание* — чаще с помощью сернокислого аммония — основано на снятии заряда и водной оболочки различными концентрациями солей. Это старый метод разделения белков.

5. Аминокислотный состав белков и пептидов после гидролиза определяют в *аминокислотном анализаторе*.

2.1.7. Физико-химические свойства белков

Вода в организме человека составляет 65%, а ВМС — 35%. Вода заполняет все пространства клеток и тканей, составляя внутреннюю среду организма, а ВМС находятся в ней, образуя растворы с особыми свойствами.

Если одно вещество измельчено и равномерно распределено в другом веществе (например, в воде), то образуется дисперсная система.

Дисперсные системы в зависимости от раздробленности частиц могут быть:

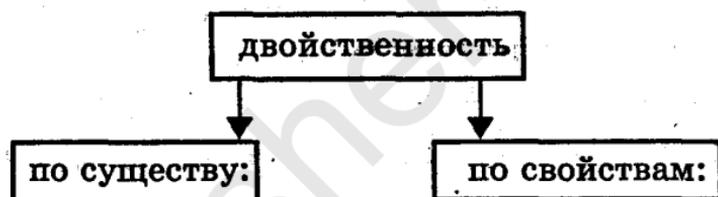
- 1) *грубодисперсными взвесями* (частицы больше 100 нм);
- 2) *коллоидными растворами* (частицы от 1 до 100 нм);
- 3) *ионно-молекулярными растворами* (частицы меньше 1 нм).

Растворы ВМС в организме человека по своим свойствам приближаются к коллоидным растворам — их называют «молекулярные коллоиды».

Признаки коллоидного состояния

1. Наличие двух фаз — дисперсной фазы и дисперсионной среды;
2. Гетерогенность системы — наличие поверхности раздела между дисперсной фазой и дисперсионной средой;
3. Определенная степень раздробленности частиц (от 1 до 100 нм);
4. Определенная степень устойчивости, обусловленная двумя факторами — зарядом и водной оболочкой.

Особенность растворов ВМС (растворов белков)



истинные молекулярные растворы, так как частица ВМС — отдельная молекула

коллоидные растворы, так как обладают свойствами коллоидных растворов

Сходство растворов ВМС и коллоидных растворов

1. Величина частиц (от 1 до 100 нм).
2. Наличие двух факторов устойчивости: заряда и водной оболочки.
3. Явление опалесценции.
4. Способность к коагуляции.
5. Способность к диализу.
6. Медленная диффузия.
7. Способность к седиментации.

8. Низкое осмотическое давление.

Отличие растворов ВМС от коллоидных растворов

1. В растворах ВМС частицы — молекулы ВМС, а не мицеллы.

2. У частиц ВМС в растворах иной механизм возникновения заряда: диссоциация собственных ионогенных групп, а не адсорбция из растворов потенциалопределяющих ионов, добавленных в избытке.

3. У частиц гидрофильных ВМС иной механизм образования водной оболочки: наряду с зарядом частицы водная оболочка образуется за счет гидрофильных групп, расположенных на поверхности частицы.

4. Растворы ВМС термодинамически более устойчивы ($\Delta G < 0$).

5. Растворы ВМС образуются самопроизвольно (не нужен «стабилизатор»).

6. Растворы ВМС обратимы.

Сходство растворов ВМС с ионно-молекулярными растворами

1. В растворе ВМС находятся в виде молекул.

2. Термодинамически устойчивы ($\Delta G < 0$).

3. Образуют гомогенные системы.

4. Образуются самопроизвольно, не требуют «стабилизатора».

Специфические свойства растворов ВМС

1. Способность к набуханию.

2. Способность к желатинированию.

3. Наличие аномальной вязкости.

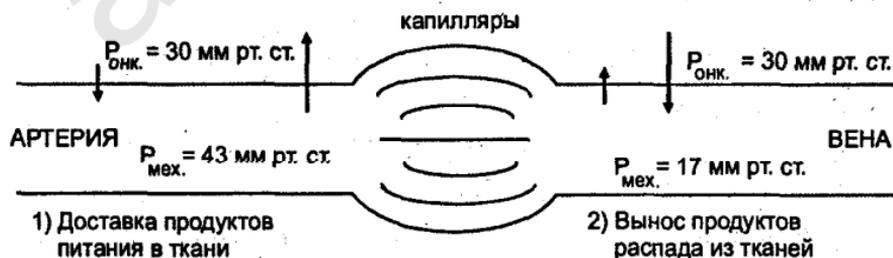
4. Свободное вращение отдельных звеньев полимеров с изменением конформации.

Важной характеристикой белков является ИЗО-ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ТОЧКА — pI — значение pH раствора, при котором количество продиссоциирующих карбоксильных групп в молекуле белка равно количеству продиссоциирующих аминогрупп, т. е. в изоэлектрической точке белок лишен заряда. Устойчивость белков в биологических жидкостях организма человека обуславливают два фактора: заряд и водная оболочка для гидрофильных белков и только заряд — для гидрофобных белков, поэтому в изоэлектрической точке начинается коагуляция белков. Значение pI белка зависит от его аминокислотного состава: кислые белки имеют pI в слабокислой среде, основные белки — в слабощелочной среде.

ОНКОТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ В КРОВИ ОБУСЛОВЛЕНО ПРИСУТСТВИЕМ БЕЛКОВ И РАВНО 0,02–0,04 атм., т. е. 30 мм рт. ст.

Роль онкотического давления в организме человека

Распределение воды и минеральных веществ между кровью и тканями обусловлено соотношением механического и онкотического давлений крови. В норме разность механического и онкотического давлений является постоянной величиной (13 мм. рт. ст.), что соответствует схеме физико-химической регуляции водно-солевого обмена:



Ток жидкости из артерий в ткани компенсируется током жидкости, выходящей из тканей в вены.

Отеки могут развиваться в результате следующих основных отклонений:

1. Уменьшения внутрисосудистого онкотического давления.
2. Увеличения гидростатического давления в сосудах.
3. Увеличения капиллярной проницаемости для белков.
4. Изменения осмотического давления тканей.

2.1.8. Классификация белков

Белки делятся на 2 группы:

1. Простые белки, которые состоят только из аминокислот. Например, белки-ферменты желудочно-кишечного тракта человека — пепсин, трипсин, химотрипсин (протеины).

2. Сложные белки, которые, кроме аминокислот, содержат небелковые вещества — простетические группы.

Например, белки, содержащие углеводы, — *гликопротеины*; белки, содержащие липиды, — *липопротеины*; белки, содержащие нуклеиновые кислоты, — *нуклеопротеины*; белки, содержащие окрашенную простетическую группу, — *хромопротеины*. Типичным сложным белком является *гемоглобин крови*, состоящий из белка глобина и простетической, окрашенной в красный цвет, группы — *гема*.

Строение, свойства и функции гемоглобина в организме человека подробно рассмотрим в гл. 12 «Гемостаз».

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что называют белками? Аминокислотами? Пептидами?
2. Перечислите функции белков, пептидов, аминокислот в организме человека.

3. Дайте определения понятий I, II, III и IV структур белка. Какие типы связей обуславливают эти структуры?

4. Каковы методы разделения белков? аминокислот? Принципы методов.

5. Перечислите физико-химические свойства белков.

6. Чем обусловлена устойчивость белков в биологических жидкостях организма человека?

7. Что называют изоэлектрической точкой (pI) белков?

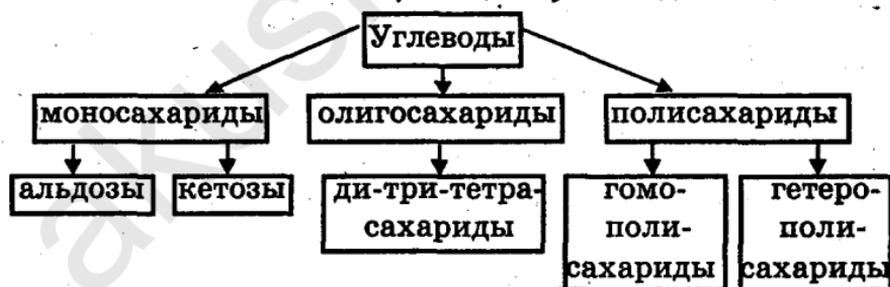
8. Значение онкотического давления в организме человека.

9. Приведите классификацию белков в организме человека. Примеры.

2.2. Химия углеводов

Углеводами называют органические соединения, большая часть которых (но не все!) имеет общую формулу $C_n(H_2O)_m$.

2.2.1. Классификация углеводов



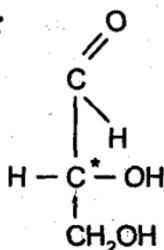
- 1) триозы → C_3
- 2) тетрозы → C_4
- 3) пентозы → C_5
- 4) гексозы → C_6
- 5) гептозы → C_7

- | | | |
|---------------|--------------|---------------------------------|
| 1) сахароза | 1) крахмал | 1) гепарин |
| 2) мальтоза | 2) гликоген | 2) гиалуро-
новая
кислота |
| 3) лактоза | 3) клетчатка | 3) хондро-
итин-
сульфаты |
| 4) целлобиоза | | |

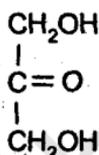
Моносахариды

Моносахаридами называют углеводы, которые не могут быть гидролизованы до более простых форм. В организме человека присутствуют D-формы моносахаридов. С* — асимметрический атом углерода, определяющий стереоизомерию моносахаридов.

1) триозы:

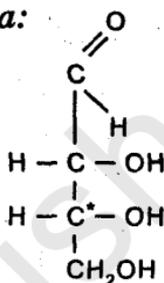


глицеральдегид



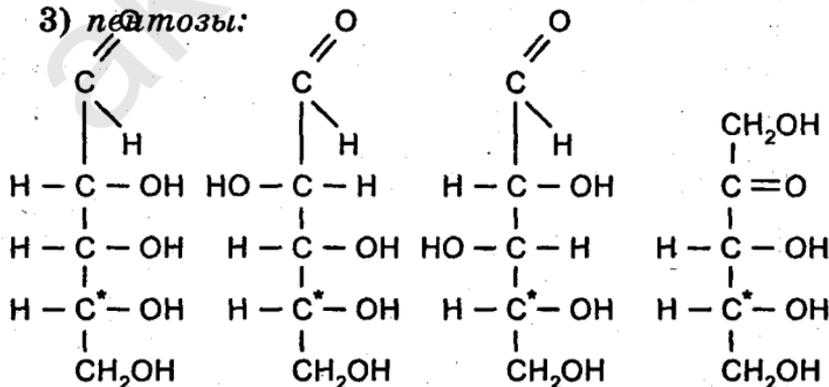
диоксиацетон

2) тетроза:



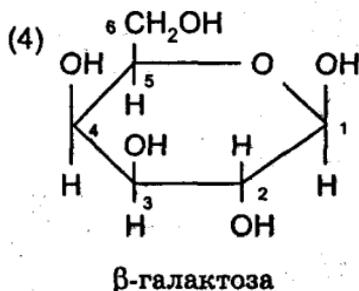
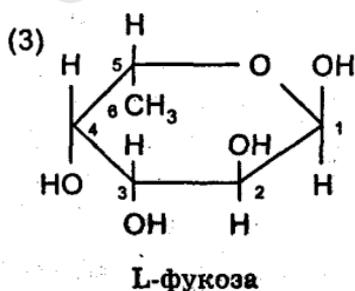
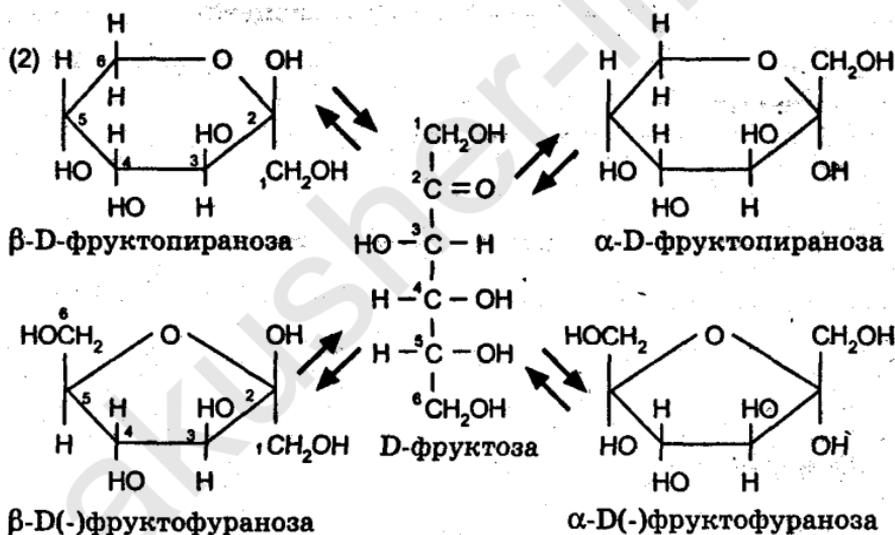
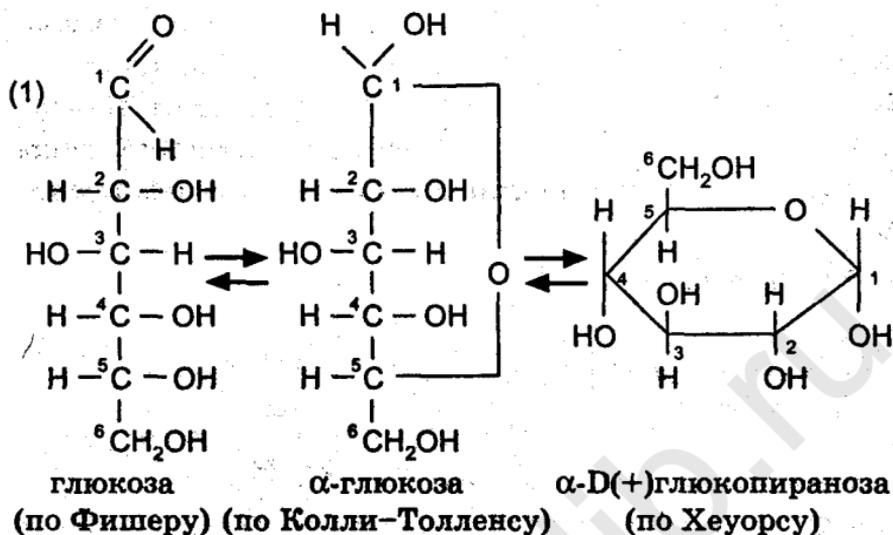
D(-)-эритроза

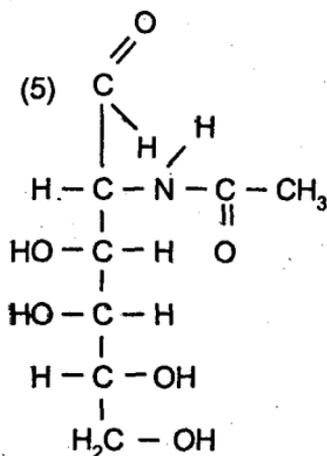
3) пентозы:



D(-)-рибоза D(-)-арабиноза D(+)-ксилоза D(-)-рибулёза

4) гексозы:





N-ацетилгалактозамин

Химические свойства моносахаридов

1. Окисление до моно-, дикарбоновых и гликуроновых кислот.
2. Восстановление до спиртов.
3. Образование сложных эфиров.
4. Образование гликозидов.
5. Брожение: спиртовое, молочнокислое, лимоннокислое и маслянокислое.

Дисахариды

Сахароза — состоит из остатков α -глюкозы и β -фруктозы, соединенных α, β -1,2-О-гликозидной связью, не обладает восстанавливающей способностью.

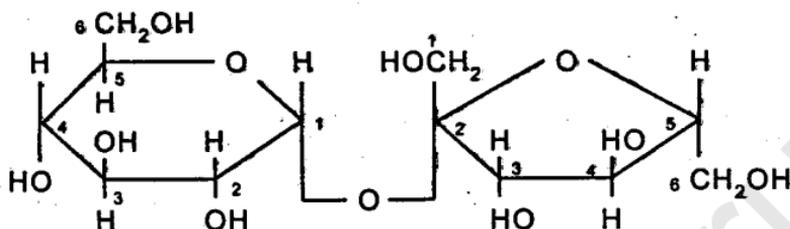
α -лактоза — состоит из остатков α -глюкозы и β -галактозы, соединенных α, β -4,1-О-гликозидной связью.

β -лактоза — состоит из остатков β -глюкозы и β -галактозы, соединенных β, β -4,1-О-гликозидной связью.

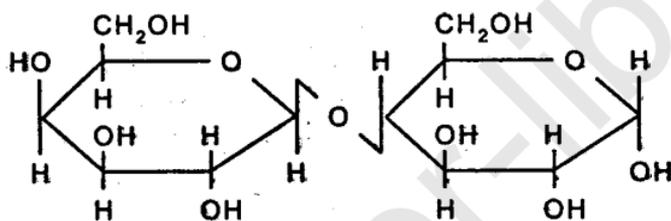
Мальтоза — состоит из двух остатков α -глюкоз, соединенных α, α -1,4-О-гликозидной связью, обладает способностью восстановления.

Изомальтоза — состоит из двух остатков α -глюкоз, соединенных α , α -1,6-О-гликозидной связью.

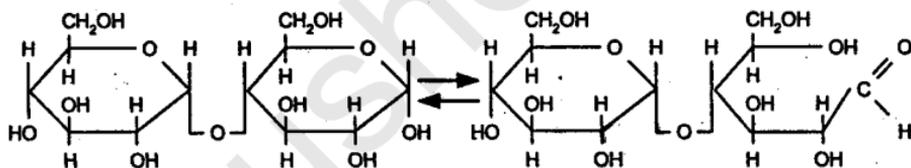
Целлобиоза — состоит из двух остатков β -глюкозы, соединенных β , β -1,4-О-гликозидной связью.



сахара (α -D-глюкопиранозил-1,2- β -D-фруктофуранозид)



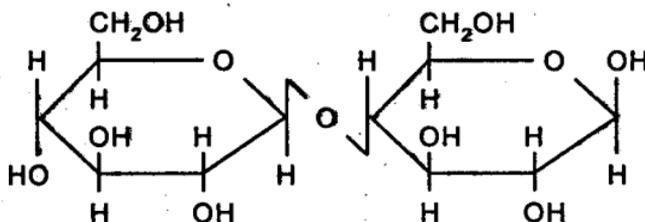
α -лактоза (β -D-галактопиранозил-1,4- α -D-глюкопираноза)



Полностью циклизованная форма α -мальтозы

Полуциклическая форма α -мальтозы со свободной альдегидной группой

(α -D-глюкопиранозил-1,4- α -D-глюкопираноза)

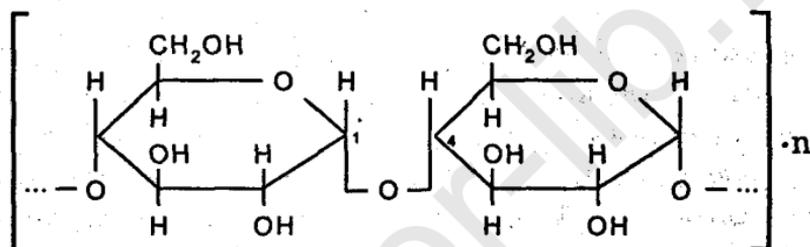


целлобиоза (β -D-глюкопиранозил-1,4- β -D-глюкопираноза)

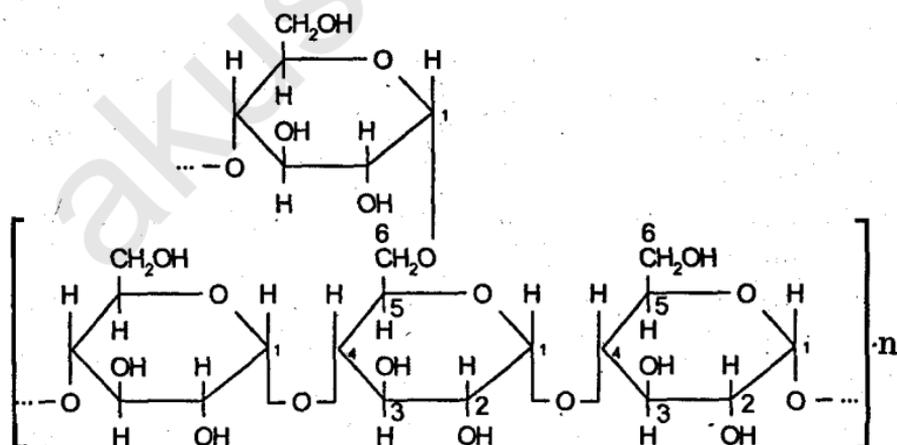
Полисахариды

1) Гомополисахариды

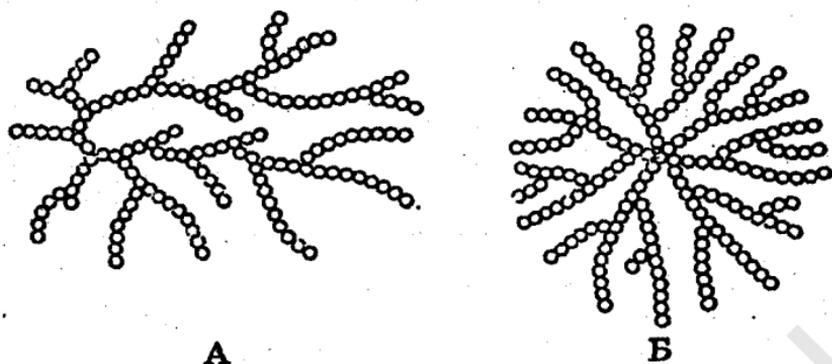
Крахмал — полимер α -глюкозы, состоящий из амилозы (15–20%), имеющей неразветвленную спиральную структуру, и амилопектина (80–85%), образованного разветвленными цепями, каждая ветвь состоит из 24–30 остатков α -глюкозы, соединенных α , α -1,4-О-гликозидными связями; в точках ветвления остатки соединены α , α -1,6-О-гликозидными связями.



биозный фрагмент крахмала



фрагмент молекулы гликогена



Строение молекул крахмала и гликогена:
 А — молекула крахмала, Б — молекула гликогена

Гликоген — животный крахмал, состоящий из α -глюкозы, в виде которого углеводы запасаются в организме. Гликоген характеризуется более разветвленной структурой, чем амилопектин, линейные отрезки цепи включают 11–18 остатков глюкозы, соединенных α , α -1,4-О-гликозидными связями, а в точках ветвления — α , α -1,6-О-гликозидными связями.

Декстринами называют вещества, образующиеся при частичном гидролизе крахмала или гликогена.

Целлюлоза — главный компонент структурной основы растений, линейный полимер β -глюкозы, соединенных между собой β , β -1,4-О-гликозидными связями.

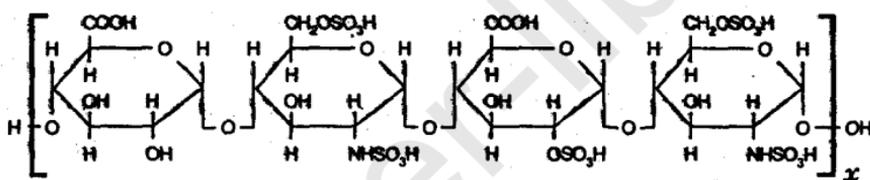
2) **Гетерополисахариды** (мукополисахариды или гликозамингликаны)

Гепарин — полимер, мономер которого содержит в своем составе остатки D-глюкуронат-2-сульфата и N-ацетилглюкозамин-6-сульфата (26 ед.). Гепарин участвует в антисвертывающей системе крови, усиливая ингибирующее действие антитромбина III; ингибирует ряд факторов свертывания крови; активирует ЛП-липазу.

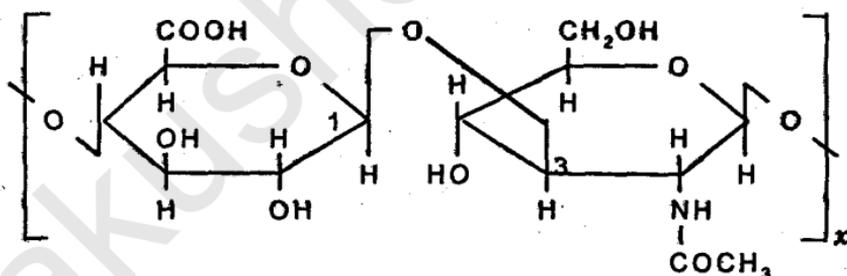
Гиалуроновая кислота представляет собой полимер, мономер которого состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Гиалуроновая кислота входит в состав соединительной ткани и участвует в регуляции проницаемости ткани.

Хондроитин-4-сульфат и **хондроитин-6-сульфат** — полимеры, мономеры которых состоят из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилгалактозамина.

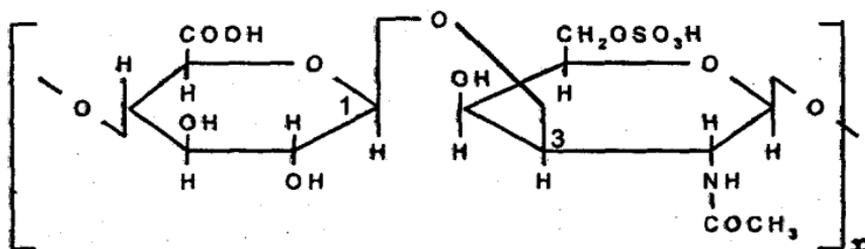
Важную составную часть агрегатов в основном веществе хряща образуют хондроитинсульфаты, связанные с большой полипептидной цепью.



гепарин



гиалуроновая кислота



хондроитинсульфат

2.2.2. Биологическая роль и функции углеводов в организме человека

Углеводы играют очень важную роль в жизнедеятельности организма. Доля их участия в общем энергетическом балансе оказывается весьма значительной, превышающей почти в полтора раза долю белков и жиров, вместе взятых.

Функции углеводов в организме.

1. **Энергетическая** (глюкоза, гликоген).
2. **Структурная** (хондроитинсульфаты, гиалуроновая и другие гетерополисахариды).
3. **Защитная** (синтез иммунных тел в ответ на антигены).
4. **Гемостатическая** (свертывание крови: ф. I, II, VIII, IX, X, XI).
5. **Антисвертывающая** (гепарин).
6. **Гомеостатическая** (поддержание гомеостаза, например водно-электролитного обмена).
7. **Опорная** (кости, хрящи, хондроитинсульфаты).
8. **Механическая** (в составе соединительной ткани).
9. **Группоспецифические вещества эритроцитов** крови.
10. **Осморегуляторная** (глюкоза).
11. **Обезвреживающая** (парные глюкуроновые кислоты).
12. **Антилипидемическая** (гепарин).

2.2.3. Экспресс-методы определения глюкозы в биологических жидкостях человека

Для полуколичественной, скрининговой оценки содержания глюкозы в крови и моче в настоящее время широко используются тест-полоски.

Тест-полоска представляет собой полоску ватмана или другого полимерного материала, на кото-

рую наклеен аналитический элемент в виде квадрата светло-желтого, светло-розового или светло-бежевого цвета, выполненный из фильтрующего материала. Элемент пропитывается активным раствором. Глюкоза под влиянием глюкоксидазы или дегидрогеназы окисляется с выделением эквивалентного количества пероксида водорода, который при участии пероксидазы, реагирует с красителями на аналитическом элементе, изменяя их окраску: желтый переходит в зеленый, розовый — в красный, бежевый — в синий. Возникшую окраску сравнивают с одним из участков цветовой гаммы шкалы, нанесенной на поверхности футляра, в котором хранятся сами тест-полоски. Виды тест-полосок: «Глюко-уротест» — для определения и обнаружения глюкозы в моче; диагностические полоски «ФАН» — для полуколичественного определения глюкозы в крови (от 1 до 44 ммоль/л); индикаторные полоски «БМ-Тест 1-44 РФ», «Гемо-Глюкотест» — для определения концентрации глюкозы в крови; «Глюкостикс» и многие другие.

Ход работы. На тест-полоску наносят каплю крови или погружают на 1–2 секунды в мочу. Избыток мочи удаляют, проведя гранью полоски по краю сосуда. Выдерживают на воздухе 1–3 минуты и визуально сравнивают окраску аналитического элемента со стандартной окраской на поверхности пены (футляра), в котором хранятся полоски.

Для получения правильных результатов исследования следует соблюдать два правила:

1. Не прикасаться руками к аналитической зоне тест-полоски и не допускать попадания на нее прямых солнечных лучей;

2. Хранить тест-полоски в герметической таре (футляре) в сухом прохладном месте, но не в холодильнике; избегать воздействия влаги, высокой тем-

пературы и действия различных химических веществ.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что называют углеводами? Как их классифицируют?
2. Каковы функции углеводов в организме человека?
5. Напишите структуры триоз, тетроз, пентоз, гексоз.
4. Чем отличаются альдозы от кетоз? Приведите примеры.
4. Напишите структурные формулы сахарозы, лактозы, мальтозы.
5. Что такое крахмал? Гликоген? Клетчатка? Гетерополисахариды?
6. Экспресс-методы определения глюкозы в биологических жидкостях.

2.3. Химия жиров (липидов)

Липиды — это группа разнообразных по химическому строению веществ, растворимых в неполярных растворителях (эфире, хлороформе, бензоле) и относительно нерастворимых в воде.

Они широко распространены в природе и являются важной частью пищи. Здоровый человек в сутки потребляет до 100 г липидов.

Липиды выполняют многообразные функции в организме:

1) *структурную*, так как входят в состав клеточных мембран и обеспечивают их жидкокристаллическое состояние и конформацию белков-рецепторов для гормонов;

2) отдельные представители липидов являются:
а) *гормонами* (кальцитриол, кортикостероиды);
б) *витаминами* (D₃, F);

3) *вливают на активность мембранно-связанных ферментов*, формируя их конформацию, образование активного центра;

4) *транспортную*, так как являются транспортной формой «метаболического топлива» в организме в виде липопротеинов, комплексов жирных кислот с альбуминами и т. д.;

5) *участвуют в передаче нервного импульса*;

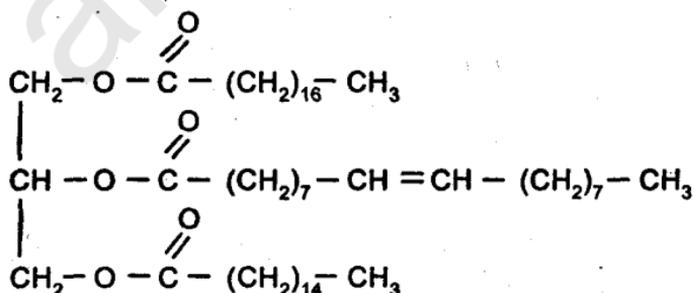
6) *являются растворителями для жирорастворимых витаминов А, D, Е, К*, способствуя их всасыванию;

7) *обеспечивают теплоизоляцию* и поэтому играют важную роль в процессах терморегуляции в организме;

8) *энергетическую*, так как липиды непосредственно используются в химических процессах как основное «метаболическое топливо», а также откладываются в запас в клетках жировой ткани (адипоцитах) на длительное время (в отличие от гликогена — запаса на 24 часа).

В зависимости от химического состава липиды подразделяются на:

1. **Простые липиды** — это сложные эфиры жирных кислот и различных спиртов — *триацилглицерины, диацилглицерины, моноацилглицерины, эфиры холестерина*. Например:

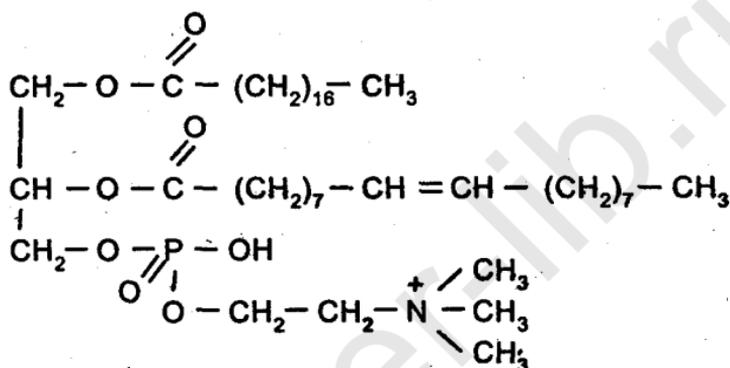


триацилглицерин (нейтральный жир) (ТАГ)
(стеароолеоальмитин)

II. Сложные липиды — это сложные эфиры жирных кислот и спиртов, дополнительно содержащие и другие компоненты. Сложные липиды делятся на классы:

- 1) фосфолипиды;
- 2) гликолипиды;
- 3) сульфолпиды;
- 4) липопротеины.

Например:



фосфатидилхолин (фосфолипид)

III. Предшественники и производные липидов: жирные кислоты, глицерин, стероиды, жирорастворимые витамины, холестерин, простациклины, простагландины, тромбоксаны.

2.3.1. Высшие жирные кислоты (ВЖК)

Алифатические высшие карбоновые кислоты, выделенные из жиров, называются жирными (ВЖК). Они содержат от 4 до 24 атомов углерода. Все жирные кислоты содержат в организме человека четное число атомов углерода, чаще 16, 18 или 20 углеродных атомов. Их длинный неразветвленный углеводородный радикал («неполярный хвост») может быть насыщенным и ненасыщенным (т. е. содержащим одну или несколько двойных связей).

Наиболее часто встречаются в организме человека следующие ВЖК:

а) насыщенные:

пальмитиновая ($C_{16:0}$), — $C_{15}H_{31}COOH$

стеариновая ($C_{18:0}$), — $C_{17}H_{35}COOH$

б) ненасыщенные:

олеиновая ($C_{18:1\Delta 9}$), — $C_{17}H_{33}COOH$

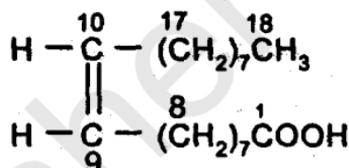
линолевая ($C_{18:2\Delta 9,12}$), — $C_{17}H_{31}COOH$

линоленовая ($C_{18:3\Delta 9,12,15}$), — $C_{17}H_{29}COOH$

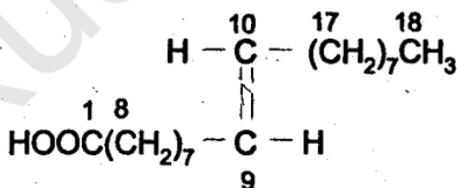
арахидоновая ($C_{20:4\Delta 5,8,11,14}$), — $C_{19}H_{31}COOH$

Все природные ненасыщенные жирные кислоты имеют цис-конфигурацию. Эссенциальными (т. е. незаменимыми) называются ВЖК, которые не синтезируются в организме и поступают в него в основном в составе растительных масел.

Изомеры $C_{17}H_{33}COOH$



Олеиновая кислота (цис-форма) (жидкая, темп. плавл. +14 °C)



Элаидиновая кислота (транс-изомер)
(твердая, темп. плавл. +52 °C)

2.3.2. Биологическое значение ВЖК

1. Жирные кислоты входят в структуру простых и сложных липидов.

2. Полиеновые жирные кислоты, и в первую очередь арахидоновая кислота, — субстрат для образования гормоноподобных веществ: простагландинов, простацклинов, тромбоксанов, лейкотриенов.

3. Жирные кислоты являются одним из основных источников энергии в организме, особенно в скелетных мышцах при длительной физической работе, в сердечной мышце. При окислении 1 молекулы пальмитиновой кислоты образуется 130 молекул АТФ. Нервная ткань не использует жирные кислоты как источник энергии.

4. Эссенциальные жирные кислоты необходимы для нормального роста, развития и функционирования организма, поэтому их объединили в группу витаминов F.

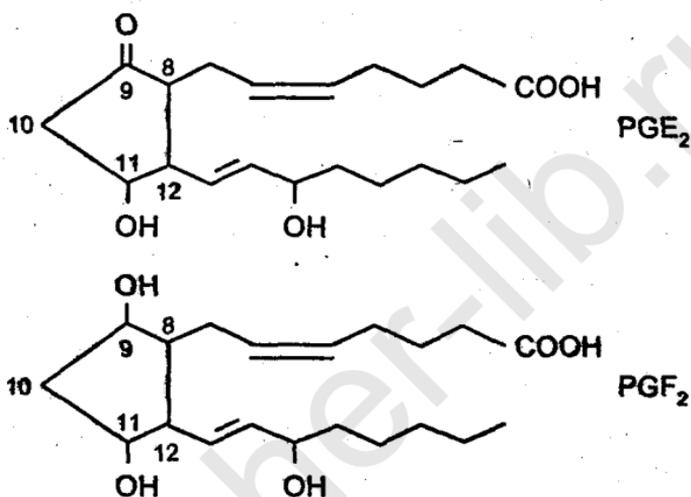
2.3.3. Транс-изомеры ВЖК — ТИЖКи

При получении маргарина из растительных масел под воздействием токов высокой частоты может происходить превращение части цис-изомеров ненасыщенных жирных кислот в транс-изомеры (ТИЖКи). Опасность употребления с пищей ТИЖКов ВЖК состоит в том, что ТИЖКи, встраиваясь в мембраны клеток организма человека, изменяют конформацию мембранно-связанных белков-рецепторов для гормонов; конформацию мембранно-связанных ферментов, что ведет как к нарушению метаболизма в таких клетках, так и к нарушению регуляции метаболизма в клетке, а затем во всем организме, что и заканчивается развитием патологического процесса.

2.3.4. Простагландины (PG)

Простагландины — 20-С содержащие полиеновые жирные кислоты, имеющие в своем составе пятичленный углеродный цикл. По числу двойных

связей в их боковых цепях различают PG_1 , PG_2 , PG_3 , а в зависимости от природы и положения заместителей в их циклопентановом кольце их обозначают буквами А, В, С, D, Е, F. Например, простагландины Е-типа ($PG-E_2$) содержат в циклопентановом кольце в положении 9 кетогруппу, а в простагландине F-типа в этом же положении (9) находится гидроксильная группа.



Простагландины и родственные им простациклины, тромбоксаны, лейкотриены обеспечивают нормальное протекание биохимических и физиологических процессов путем участия в обмене веществ. Например, простагландины семейства Е вызывают расслабление гладких мышц бронхов и трахеи, а простагландины семейства F, наоборот, сокращение.

Простагландины участвуют в воспалительном процессе, усиливая его в очаге воспаления. Аспирин инактивирует фермент, катализирующий превращение арахидоновой кислоты в простагландины. Этим объясняется противовоспалительное действие аспирина.

2.3.5. Простые липиды

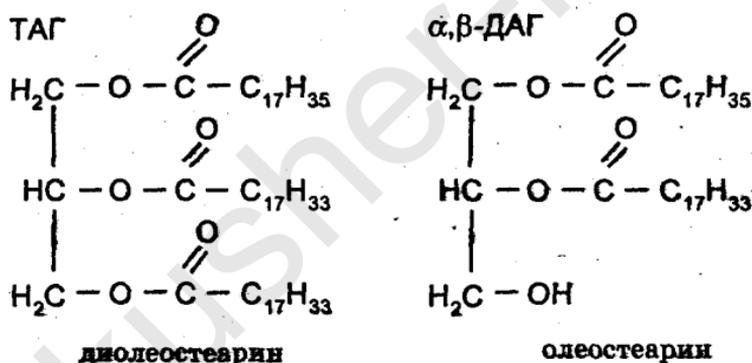
К ним относятся нейтральные жиры, эфиры холестерина, воска.

Нейтральные жиры — это сложные эфиры жирных кислот и трехатомного спирта — глицерина.

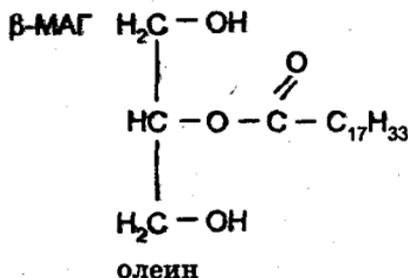
Природные жиры, как правило, представляют собой смесь триацилглицеринов (ТАГ), в молекулах которых все три сложноэфирные связи образованы разными жирными кислотами.

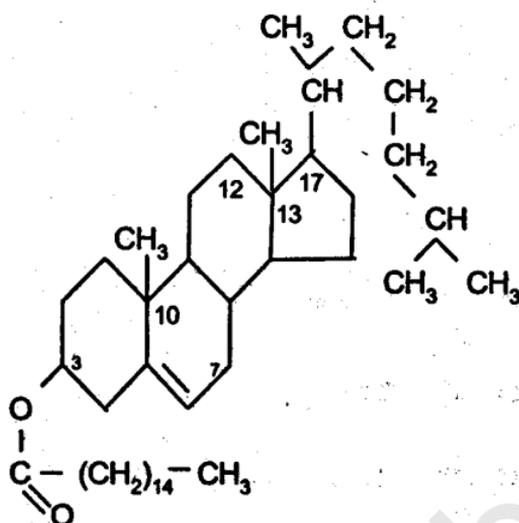
Триацилглицерины — основные компоненты адипоцитов жировой ткани, являющейся депо нейтральных жиров в организме человека и животных.

В тканях, а также при переваривании липидов образуются моно- и диацилглицерины (β -МАГ и α -, β -ДАГ).



α -, β -ДАГ образован глицерином и двумя ВЖК, а β -МАГ образован глицерином и одной ВЖК в β -положении.





сложный эфир холестерина и пальмитиновой кислоты

2.3.6. Сложные липиды

Фосфолипиды — это сложные липиды, содержащие помимо жирных кислот и спирта остаток фосфорной кислоты и азотистые основания, т. е. это 4-компонентные системы.

В зависимости от природы спирта фосфолипиды делятся на:

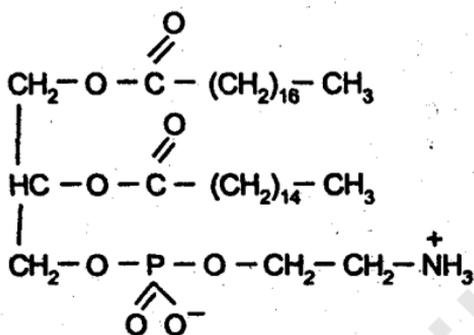
1. **Глицерофосфатиды**, которые образованы глицерином, двумя жирными кислотами (одной насыщенной, другой ненасыщенной), фосфорной кислотой и различными азотистыми основаниями.

2. **Сфинголипиды**, которые вместо глицерина содержат высший ненасыщенный спирт сфингозин.

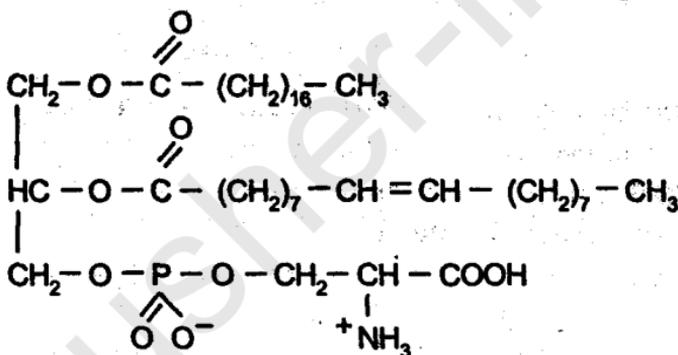
Важнейшие представители глицерофосфатидов (фосфоглицеринов): фосфатидилхолин (лецитин), фосфатидилэтаноламин (кефалин), фосфатидилинозитол, плазмалогены, кардиолипин, лизофосфолипиды.

Представителями сфинголипидов являются сфингомиелины, молекулы которых не содержат глице-

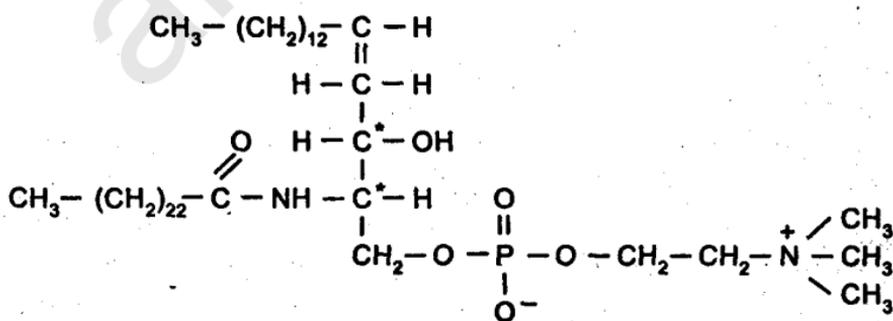
рина и при их гидролизе образуются жирная кислота, фосфорная кислота, холин и высший двухатомный спирт сфингозин. Сфингомиелины в больших количествах встречаются в нервной ткани и в цитоплазме клеток.



фосфатидилэтаноламин



фосфатидилсерин



сфинголипид

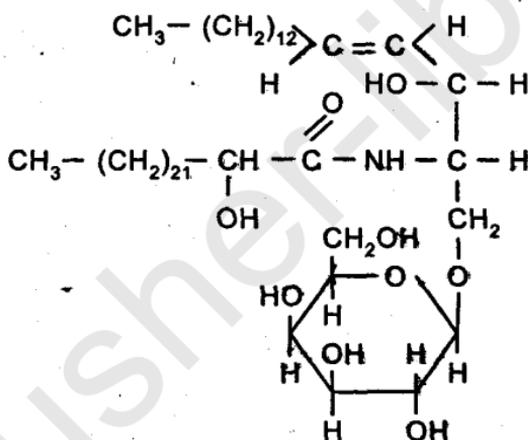
Роль фосфолипидов

1. Участвуют в образовании мембран (фосфолипидный бислой).

2. Влияют на функции мембран — избирательную проницаемость, реализацию внешних воздействий на клетку.

3. Формируют гидрофильную оболочку липопротеинов, способствуя транспорту гидрофобных липидов.

Гликолипиды не содержат фосфорной кислоты, а вместо азотистых оснований их молекулы содержат углеводы.



гликолипид-цереброзид

Гликолипиды делят на две группы:

1. Цереброзиды.
2. Ганглиозиды, которые иногда называют муколипидами.

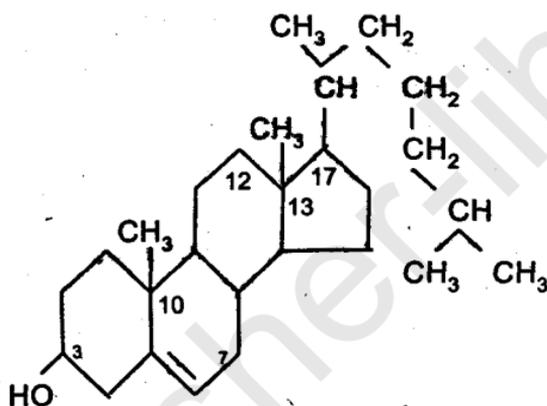
В состав цереброзидов входят высший ненасыщенный спирт сфингозин, ВЖК и D-галактоза.

Ганглиозиды, в отличие от цереброзидов, содержат азотсодержащую N-ацетилнейраминовую кислоту, ВЖК, сфингозин, D-глюкозу и D-галактозу.

Гликолипиды содержатся в мембранах клеток нервной ткани.

Основная масса стерина в организме человека представлена *холестирином* (ХС) — одноатомным циклическим спиртом, содержащим 27 атомов углерода и способным образовывать с жирными кислотами сложные жиры (холестериды).

Холестерин содержится в желчи, в плазме крови ($N = 3,9-6,5$ ммоль/л), входит в состав клеточных мембран, является компонентом липопротеинов.



холестерин (ХС)

Холестерин — производное циклопентанпергидрофенантрена, метилированного в 10-м и 13-м положениях, с боковой цепью из восьми атомов углерода, в организме человека является предшественником следующих биологически активных веществ:

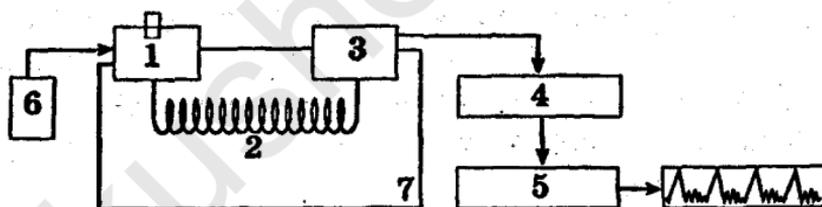
- 1) желчных кислот,
- 2) мужских и женских половых гормонов,
- 3) глюкокортикоидов,
- 4) минералокортикоидов,
- 5) витамина Д₃.

Липопротейны — сложные, многокомпонентные транспортные формы липидов, которые будут подробно рассмотрены в гл. 10 данного учебного пособия.

2.3.7. Устройство газожидкостного хроматографа для разделения и количественного анализа ВЖК

Газожидкостная хроматография (ГЖХ) является универсальным современным методом анализа, в основе которого лежит распределительная хроматография. Подвижная фаза — газ (водород, гелий, аргон, азот и др.), неподвижная фаза — жидкость (полипропиленгликольэтантарат (ППГЭ) или полипропиленгликольадипат (ППГА), нанесенная на твердый инертный носитель (адсорбент). Чувствительность метода — 10^{-12} г.

Схема устройства газожидкостного хроматографа (анализатора):



1 — дозатор, в который микрошприцем вводят исследуемую пробу (при разделении ВЖК — это метиловые эфиры ВЖК);

2 — колонка — представляет собой трубку из меди или нержавеющей стали длиной от 1 до 5 м (обычная) или от 10 до 1500 м (капиллярная), с внутренним диаметром 2–4 мм (обычная) или 0,1–0,5 мм (капиллярная). На стенки колонки наносят неподвижную жидкую фазу ППГА или ППГЭ;

3 — детектор — чаще всего пламенно-ионизационный, в котором ВЖК сгорают, образуя определенное количество ионов, радикалов и свободных электронов. Электро-

проводимость в камере детектора увеличивается, что регистрирует автоматический самописец (5) в виде пиков на хроматограмме. Так как величина сигналов, поступающих из детектора, невелика, используют усилители (4);

6 — баллон с газом-носителем; газ подается под давлением, и с его помощью смесь эфиров ВЖК продвигается по колонке;

7 — термостат; вся колонка (2) и дозатор (1) помещены в термостат, температура в котором достигает 150–180 °С, поэтому смесь эфиров ВЖК находится в газообразном состоянии. Проходя по колонке, метиловые эфиры ВЖК адсорбируются в жидкой фазе, а затем вымываются газом-носителем. Скорость вымывания (десорбции) идет в порядке возрастания температуры кипения ВЖК или увеличения склонности к образованию водородной связи с жидкой средой. Далее фракции ВЖК попадают в детектор.

Пики, полученные на хроматограмме, расшифровывают с помощью предварительно записанных стандартов ВЖК. Число пиков на хроматограмме говорит о качественном составе ВЖК (сколько различных ВЖК в данной смеси), а площадь пиков — о количестве той или иной ВЖК в данной смеси. Приняв сумму площадей всех пиков за 100%, можно рассчитать в % количественное содержание каждой ВЖК в анализируемой смеси.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что называют липидами? Как их классифицируют?
2. Напишите структурные формулы представителей простых и сложных липидов: ТАГ, фосфолипидов, холестерина, гликолипидов.
3. Каковы функции липидов в организме человека?
4. Каковы функции высших жирных кислот в организме человека?

5. Особенность ВЖК, входящих в состав липидов организма человека.

6. Транс-изомеры ВЖК и опасность употребления их с пищей для организма человека.

7. Какие биологически активные предшественники вещества образуются из холестерина в организме человека?

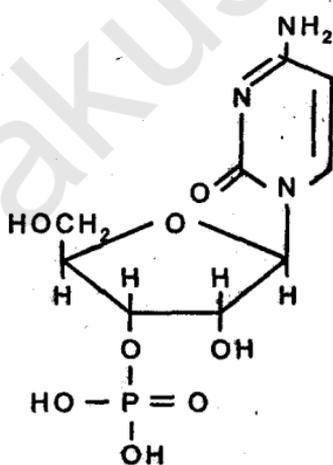
8. Принцип разделения и количественного определения высших жирных кислот в газожидкостных хроматографах (анализаторах).

2.4. Химия нуклеиновых кислот

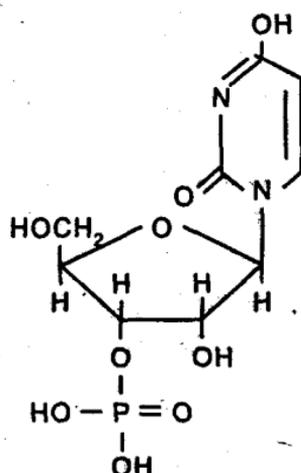
Нуклеиновые кислоты ДНК и РНК являются полимерами нуклеотидов, соединенных 3'-5'-фосфодиэфирными связями. Их мономерные звенья (нуклеотиды) состоят из азотистого основания, рибозы (или дезоксирибозы) и фосфорной кислоты.

Химическое строение нуклеотидов и их полные и сокращенные названия таковы:

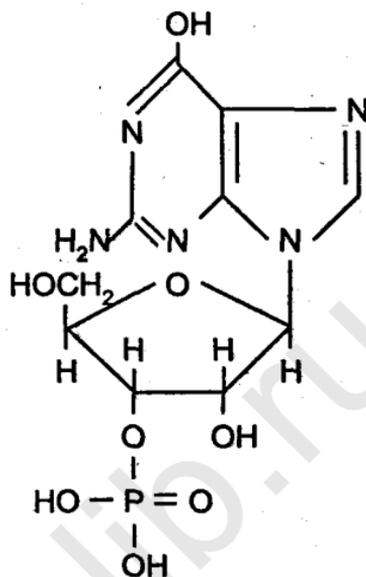
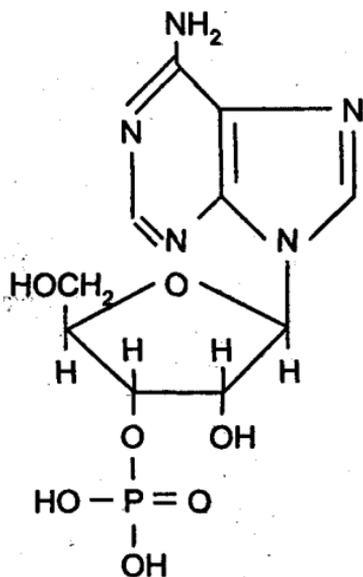
рибонуклеотиды, входящие в РНК



цитидин-монофосфат (ЦМФ)

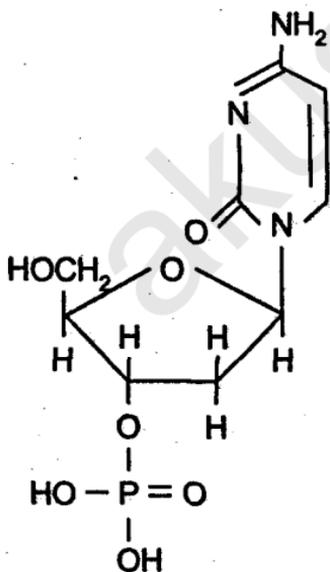


уридин-монофосфат (УМФ)

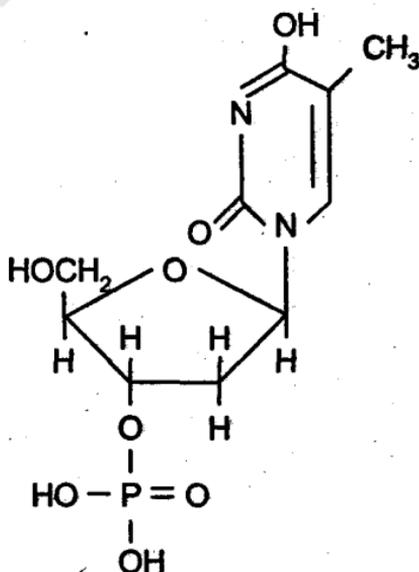


аденозин-монофосфат (АМФ) гуанозин-монофосфат (ГМФ)

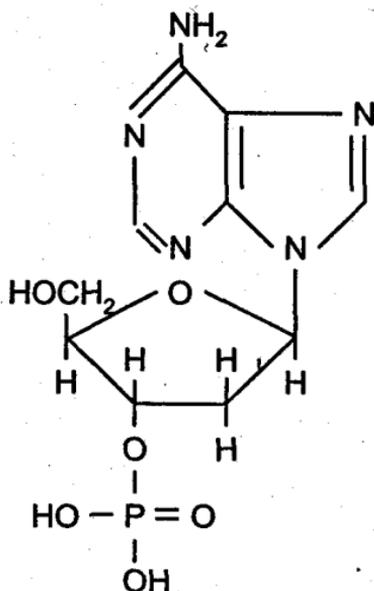
дезоксирибонуклеотиды, входящие в ДНК



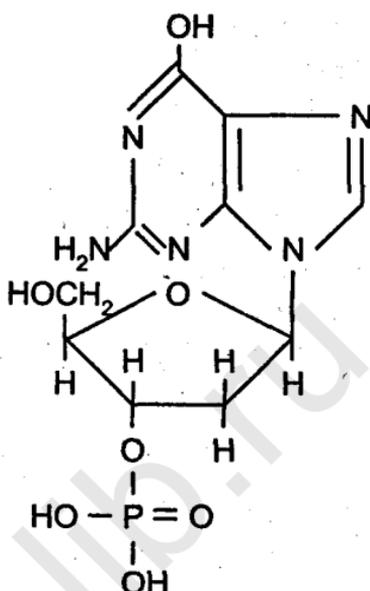
дезокситимидин-
монофосфат (дТМФ)



дезокситимидин-
монофосфат (дТМФ)



дезоксиаденозин-
монофосфат (дАМФ)



дезоксигуанозин-
монофосфат (дГМФ)

Первичная структура НК — это последовательность расположения мононуклеотидов в полинуклеотидной цепи, возникающая за счет 3'-5'-фосфодиэфирных связей.

Вторичная структура ДНК — согласно модели Уотсона и Крика (1953 г.) молекула ДНК состоит из двух правозакрученных вокруг общей оси спиралей. Направление фосфодиэфирных связей (3'-5') в двух цепях антипараллельно. Пуриновые и пиримидиновые основания направлены внутрь двойной спирали и образуют пары А==Т, Г≡Ц, стабилизированные водородными связями.

Третичная структура ДНК — это суперспираль, кольцо (бактерии, вирусы). Нуклеиновые кислоты обеспечивают хранение и передачу наследственной информации и непосредственно участвуют в механизмах реализации этой информации путем программирования синтеза всех клеточных белков.

2.4.1. Биологические функции ДНК

1. Молекула ДНК служит матрицей в процессе транскрипции — перекодирования информации в структуру молекул РНК, что необходимо для синтеза белковых молекул.

2. Молекула ДНК служит матрицей в процессе репликации — копирования информации в дочерних молекулах ДНК.

3. Молекула ДНК хранит генетическую информацию в ядре клетки.

2.4.2. Биологические функции РНК

Известно 3 вида РНК: матричные РНК (м-РНК), рибосомальные РНК (р-РНК), транспортные РНК (т-РНК).

1. м-РНК выполняют функции матриц белкового синтеза, определяют аминокислотную последовательность белка.

2. р-РНК выполняют роль структурных компонентов рибосом.

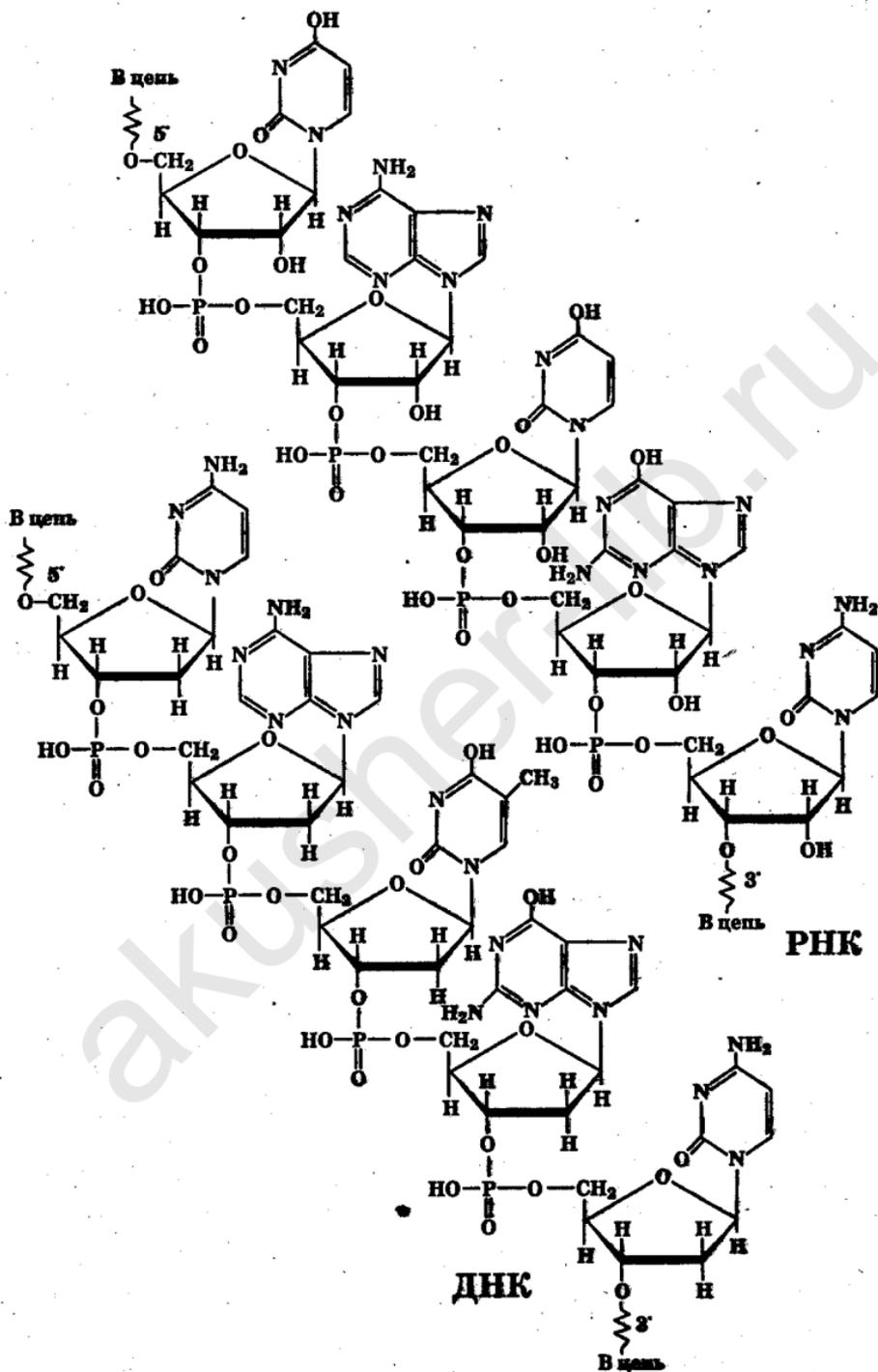
3. т-РНК — адапторные молекулы, участвуют в трансляции информации м-РНК в последовательность аминокислот в белках.

2.4.3. Свободные нуклеотиды

К свободным нуклеотидам относятся нуклеозидтрифосфаты: АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ, ТТФ, а также ц-АМФ, ц-ГМФ.

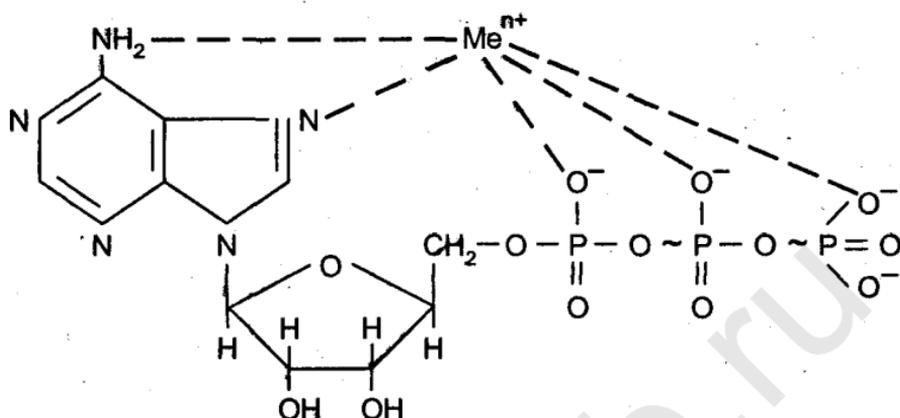
АТФ — универсальный аккумулятор энергии в живых организмах и субстрат для биосинтеза нуклеиновых кислот. В норме в тканях на долю АТФ приходится 75% адениновых нуклеотидов. В клетках энергия, накопленная в виде АТФ, используется в многочисленных процессах: различные формы движения, внутриклеточный транспорт ионов и других веществ, биосинтез белков, НК, жирных кислот, липидов, углеводов и т. д.

Первичная структура нуклеиновых кислот

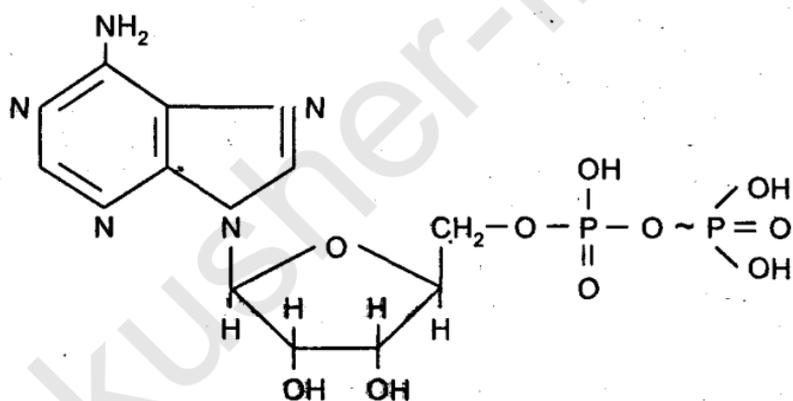


Строение фрагментов молекул ДНК и РНК

АТФ, АДФ и АМФ являются аллостерическими модуляторами многих ферментов.



АТФ



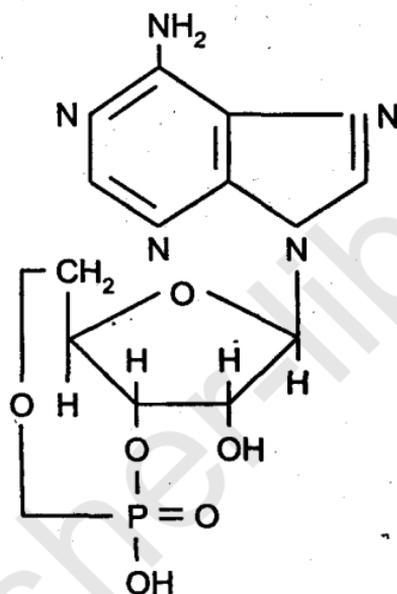
АДФ

Адениновые нуклеотиды в организме человека понижают кровяное давление, активируют мускулатуру матки, усиливают сократительную деятельность сердечной мышцы, поэтому находят применение при спазмах сосудов, миокардиострофии, мышечной дистрофии и др.

В крови здорового человека содержание АТФ составляет 48,8 мг/100 мл.

При авитаминозах РР, В₁, В₂, К, при недостатке кислорода синтез АТФ в тканях уменьшается.

Падение уровня АТФ в крови наблюдается при циррозе печени, инфаркте миокарда, при травмах черепа и опорно-двигательного аппарата, при бронхиальной астме, пневмониях.



циклическая АМФ (ц-АМФ)

Особую роль в организме играет ц-АМФ, который является посредником в осуществлении функций различных гормонов и других биологически активных соединений. Образуется ц-АМФ из внутриклеточной АТФ.

Адреналин, глюкагон, а также секретин, окситоцин, рилизинг-факторы гипоталамуса, АКТГ, меланостимулирующий гормон, простагландины изменяют активность аденилатциклазы и осуществляют свое действие с помощью образующейся ц-АМФ. ц-АМФ представляет собой универсальный

эффектор, способный изменять активность разнообразных внутриклеточных ферментов, через протеинкиназу (например, фосфоорилазы, гликогенсинтазы, липазы и др.) — вторичный посредник.

ц-АМФ действует как мощный активатор фосфорилирования гистонов, влияя на транскрипцию. Концентрация ц-АМФ в тканях в среднем составляет 10^{-9} моль/г.

Нуклеотиды входят в состав коферментов НАД⁺, НАДФ⁺, ФАД, ФМН, а также в состав ФАФС, УДФГК.

2.4.4. Матричные биосинтезы в организме человека и их регуляция

Матричные биосинтезы включают:

1. Репликацию (снятие «копии» с ДНК).
2. Репарацию («ремонт» ДНК).
3. Транскрипцию (биосинтез м-РНК, т-РНК, и-РНК).
4. Трансляцию (биосинтез белка).

Основная схема передачи генетической информации



репликация транскрипция репликация

1. Репликация (в ядре клетки) — синтез дочерней молекулы ДНК на матрице материнской молекулы ДНК, основанный на принципе комплементарности азотистых оснований ($A \equiv T$, $G \equiv C$), происходит в S-фазу клеточного цикла.

Механизм репликации — полуконсервативный. В результате репликации образуются 2 новые мо-

лекулы ДНК, в каждой из них — 1-я цепь «материнская», 2-я — «дочерняя».

Этапы репликации:

- 1) инициация,
- 2) элонгация,
- 3) терминация.

Субстратами и источниками энергии, необходимыми для репликации, являются д-АТФ, д-ГТФ, д-ЦТФ, д-ТТФ, матрицей — двухспиральная молекула ДНК.

Ферментами репликативного комплекса являются ДНК-полимераза, ДНК-лигаза, эндонуклеаза, ДНК-раскручивающие белки.

Кофакторами служат Mg^{2+} .

2. Репарация (в ядре клетки) — устранение повреждений молекулы ДНК, вызванных эндогенными и экзогенными факторами. Для репарации необходима одна неповрежденная цепь ДНК.

Этапы репарации:

- 1) узнавание места повреждения и разрыв 3'-5'-фосфодиэфирных связей,
- 2) удаление поврежденных мононуклеотидов,
- 3) биосинтез нового фрагмента по принципу комплементарности,
- 4) связывание нового участка ДНК со старой цепью.

Ферменты репарации: эндонуклеаза, экзонуклеаза, ДНК-полимераза репарирующая, ДНК-лигаза.

Субстратами и источниками энергии являются д-АТФ, д-ГТФ, д-ТТФ, д-ЦТФ.

Репарация не происходит, если:

- 1) отсутствуют ферменты репарации или имеются в недостаточном количестве,
- 2) повреждаются комплементарные азотистые основания во второй цепи ДНК.

При нарушении репарации возникают наследственные заболевания, онкозаболевания, происходит преждевременное старение клетки.

3. Транскрипция — биосинтез молекул РНК на матрице ДНК, локализован в ядре клетки, идет постоянно, независимо от цикла клетки.

Субстратами и источниками энергии для биосинтеза РНК являются: АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ.

Ферментом транскрипции является РНК-полимераза ДНК-зависимая.

Кофакторами являются Mg^{2+} .

Этапы транскрипции:

- 1) инициация,
- 2) элонгация,
- 3) терминация.

Транскрипция осуществляется по правилу комплементарности в направлении 3'–5' со скоростью 40–50 нуклеотидов в 1 сек.

Созревание РНК (процессинг) происходит в ядре вне матрицы под действием РНК-аз, затем зрелая РНК выходит из ядра с помощью транслоказ.

Регуляция транскрипции. Теория оперона.

Оперон — участок ДНК, кодирующий строение одного вида белков, содержащий регуляторную зону, контролирующую синтез этих белков.

Регуляция транскрипции м-РНК включает индукцию и репрессию генов.

Оперон состоит из гена-регулятора, гена-промотора, гена-оператора, структурных генов.

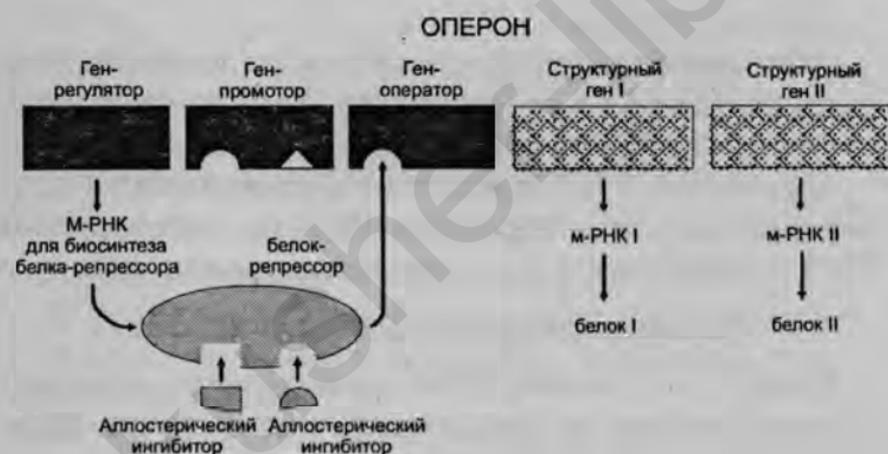
Индукция — «включение» процесса транскрипции. Транскрипция возможна, если ген-оператор не связан с белком-регулятором. В этом случае РНК-полимераза присоединяется к гену-промотору и начинает синтез РНК, комплементарной структурным генам (м-РНК).

Репрессия — «выключение» транскрипции, когда ген-оператор связан с белком-регулятором и РНК-полимераза не имеет возможности присоединиться к гену-промотору.

Сродство белка-регулятора к гену-оператору может меняться при взаимодействии его с эффекторами.

Индукторами транскрипции служат субстраты метаболических путей, репрессорами, как правило, являются конечные продукты метаболических путей.

Роль индукторов и репрессоров могут играть гормоны.



4. Биосинтез белка (трансляция) протекает в полисомах и приводит к построению полипептидной цепи из аминокислот (первичной структуры белка). Для процесса трансляции необходимы: матрица (м-РНК), субстраты — 20 видов активированных аминокислот, энергия (1 молекула АТФ и 3 молекулы ГТФ для присоединения каждой аминокислоты), ферменты, факторы инициации, элонгации, терминации, кофакторы Mg^{2+} , K^{+} , адапторные

молекулы т-РНК. Трансляция идет постоянно, усиливаясь во время митоза.

Этапами трансляции являются: инициация, элонгация, терминация.

Предварительный этап — образование активированных аминокислот с участием фермента аминоацил-т-РНК-синтетазы, 1 молекулы АТФ, Mg^{2+} , 61 вида т-РНК.

Инициация требует наличия иницирующего кодона АУГ, 1 молекулы ГТФ, м-РНК, факторов инициации (IF_1 , IF_2 , IF_3), Mg^{2+} , малой и большой субъединиц рибосом, инициаторной аминоацил-т-РНК (мет-т-РНК^{мет}).

Элонгация требует наличия иницирующего комплекса, 2 молекул ГТФ, активированной а-а-т-РНК, фактора элонгации (EF_1 , EF_2 , EG-транслоказа, EF-Tu, EF-Ts), Mg^{2+} .

Для терминации необходимы терминирующие кодоны (УАА, УГА, УАГ) и релизинг-факторы (RF_1 , RF_2 , RS).

2.4.5. Биохимические основы молекулярной генетики: наследственности и изменчивости

Молекулярной основой наследственности является ДНК. Передача наследственных свойств осуществляется путем копирования, точного воспроизведения генотипа. Копирование молекулы ДНК (репликация) — синтез дочерней молекулы ДНК на матрице материнской молекулы ДНК, основанный на принципе комплементарности азотистых оснований.

Дифференцировка белков органов и тканей обусловлена наличием транскрибируемых и нетранскрибируемых участков ДНК в клетках разных тканей, что приводит к появлению различных м-РНК и к биосинтезу различных белков.

Существует кратковременная и стойкая регуляция биосинтеза белка.

Кратковременная регуляция осуществляется путем репрессии и индукции на уровне оперона. Целью кратковременной регуляции является адаптация к условиям внешней среды.

Стойкая регуляция осуществляется действием белков-гистонов, метилированием азотистых оснований ДНК, конденсацией участков ДНК, суперспирализацией участков ДНК.

Целью стойкой регуляции является клеточная дифференцировка тканей, что приводит к полиморфизму белков в организме человека.

К молекулярным механизмам генетической изменчивости относятся мутации и рекомбинации генов. Мутации возникают вследствие ошибок при репликации или при репарации.

Ошибки состоят в изменении нуклеотидного состава или разрыве цепи ДНК.

Мутации вызывают экзогенные факторы (УФ, радиация, химические факторы) и эндогенные факторы (усиление перекисного окисления липидов, свободные радикалы, альдегиды).

По типам мутации классифицируют на прямые (замены нуклеотидов, вставки, делеции, инверсии) и обратные (реверсии).

Замена нуклеотидов в кодоне может не изменять смысла кодона (код является вырожденным) или приводить к образованию измененного белка.

Вставки 1 или 2 нуклеотидов в кодоне приводят к биосинтезу белка со случайной последовательностью аминокислот; вставки 3, 6, 9 нуклеотидов приводят к биосинтезу белка с удлиненной цепью.

Делеция — утрата 1 или 2 нуклеотидов — приводит к биосинтезу белка со сдвигом рамки (с изменением функций); утрата 3, 6, 9 нуклеотидов —

к появлению укороченных белков (с изменением или без изменения функции).

Инверсия — изменения С- и N-конца молекулы белка.

Реверсия — обратная мутация, приводит к восстановлению первоначально утраченного гена.

Биологическое значение мутаций: полезные мутации способствуют адаптации организма к условиям окружающей среды, вредные — наследственным заболеваниям, непереносимости лекарств, опухолем, иммунодефицитам.

Мутации, происходящие в половых клетках, наследуются, в соматических клетках — не наследуются, но могут приводить к развитию опухолей.

Молекулярные болезни возникают вследствие мутаций, приводящих к снижению количества белков (гипотрансляция) и к появлению дефектных белков с нарушенной функцией (неметаболическое и метаболическое нарушение функций).

Молекулярные болезни классифицируют на энзимопатии (нарушение биосинтеза ферментов обмена белков, липидов, углеводов, НК) и патологии, связанные с отсутствием или недостаточностью белков неферментной природы (индивидуальные белки плазмы крови — альбумины, ингибиторы протеаз, белковые компоненты липопротеинов, белки калликреин-кининовой системы, иммуноглобулины, белок гемоглобина).

Генная инженерия направлена на создание новых фенотипов путем прямой пересадки генов в ДНК клеток реципиентов.

Цель генной инженерии — исправление наследственных дефектов, создание новых лекарственных препаратов (инсулин, соматотропин, интерфероны), создание новых микроорганизмов.

2.4.6. Современные методы молекулярно-генетического анализа структуры ДНК

Наследственная информация хранится и реализуется в молекуле ДНК. Вся ядерная ДНК в клетке человека содержится в виде 23 пар молекул, соответствующих хромосомам. ДНК человека содержит более трех миллиардов пар нуклеотидов. Митохондриальная ДНК при оплодотворении не попадает внутрь яйцеклетки, следовательно, последовательность нуклеотидов митохондриальной ДНК идентична у лиц, восходящих к общему предку по материнской линии. Как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК есть консервативные участки, одинаковые у всех людей, но они чередуются с переменными участками, нуклеотидная последовательность которых изменяется в результате мутаций. Один из переменных участков, так называемая D-петля, чаще всего исследуется при установлении родства, ДНК-паспортизации человека и элитных животных, для ДНК-диагностики наследственных врожденных заболеваний, для высокоточной лабораторной диагностики заболеваний, передающихся половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция и СПИД).

Ход исследования. Для исследования достаточно иметь одну молекулу ДНК (для установления родства, ДНК-паспортизации или врожденного заболевания) или хотя бы 1 бактерию (при лабораторной диагностике). С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на матрице изучаемого фрагмента ДНК воспроизводят большое количество идентичных фрагментов, достаточных для исследования. Методом электрофореза в геле фрагменты ДНК разделяют по величине фрагментов.

Затем исследуют с помощью нуклеотидного анализатора последовательность расположения нуклеотидов в переменных участках ядерной ДНК. Эти определения позволяют установить степень родства. Исследование последовательности нуклеотидов в D-петле митохондриальной ДНК позволяет установить степень родства по материнской линии.

В России исследования по этому направлению ведутся в рамках научно-технической программы «Геном человека». Для исследования необходимы специалисты узкого профиля, реактивы и сложная аппаратура, которая сосредоточена в специальных научно-исследовательских институтах гг. Москвы, С.-Петербурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска. В мире на сегодняшний день созданы компьютерные базы данных, позволяющие выявлять комбинации нуклеотидов митохондриальной ДНК не только у детей и родителей, но и у отдаленных родственников. Конечно, чем дальше родство, тем сложнее его выявить, так, индивид передает детям 50% нуклеотидов, а внукам 25%. Анализ молекулярно-генетической структуры ДНК на сегодняшний день один из наиболее дорогостоящих, но абсолютно точный.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что называют нуклеиновыми кислотами? Как они классифицируются?
2. Сходство и различия в химическом составе ДНК и РНК. I и II структуры.
3. Функции ДНК и РНК в организме человека.
4. Что называют матричными биосинтезами?
5. Что называют репликацией? Локализация, этапы, ферменты процесса.
6. Что называют репарацией? Локализация, этапы, ферменты процесса.

7. Что называют транскрипцией? Локализация, этапы, ферменты процесса.

8. Что называют трансляцией? Локализация, этапы, ферменты процесса.

9. Биохимические механизмы наследственности.

10. Биохимические механизмы изменчивости.

11. Каковы функции свободных мононуклеотидов в организме человека?

12. Каковы биологические последствия мутаций в организме человека?

Глава 3. Витамины

Витаминами называют незаменимые низкомолекулярные органические вещества, поступающие в организм с пищей извне и участвующие в регуляции биохимических процессов на уровне ферментов. Витамины не являются пластическим материалом и не расходуются в качестве источников энергии.

Сходство и различие витаминов и гормонов

Сходство	И гормоны и витамины регулируют метаболизм в организме человека через ферменты	
	Витамины входят в состав ферментов и являются коферментами или кофакторами	Гормоны или регулируют активность уже имеющихся ферментов в клетке, или являются индукторами или репрессорами в биосинтезе необходимых ферментов

Различие	<p>1. Витамины — экзогенные факторы регуляции метаболизма и поступают с пищей извне; гормоны — эндогенные факторы, синтезирующиеся в эндокринных железах организма в ответ на изменение внешней или внутренней среды организма человека, и также регулируют метаболизм.</p> <p>2. Витамины — низкомолекулярные органические соединения, гормоны — высокомолекулярные органические соединения</p>
Взаимосвязь	Витамин D ₃ в организме человека служит субстратом для биосинтеза гормона кальцитриола

Витамины классифицируются на:

I. Жирорастворимые: А, D, Е, К, F.

II. Водорастворимые: группа В, РР, Н, С, ТГФК, пантотеновая кислота (В₃), Р (рутин).

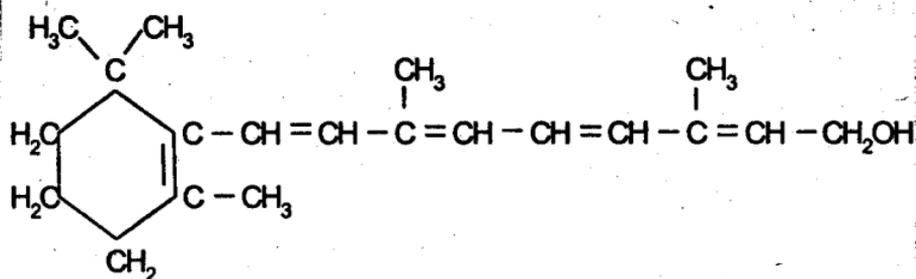
3.1. Витамины, растворимые в жирах

Витамин А (антиксерофтальмический) — ретинол, химическая структура которого представлена β-иононовым кольцом и 2 остатками изопрена; потребность его в организме составляет 2,5–3,0 мг в сутки.

Основными источниками витамина А в пище являются печень, яичный желток и рыбий жир; провитамина А: морковь, томаты.

Изолированы два вида витамина А: витамин А₁ — из печени морских рыб и витамин А₂ — из печени пресноводных рыб.

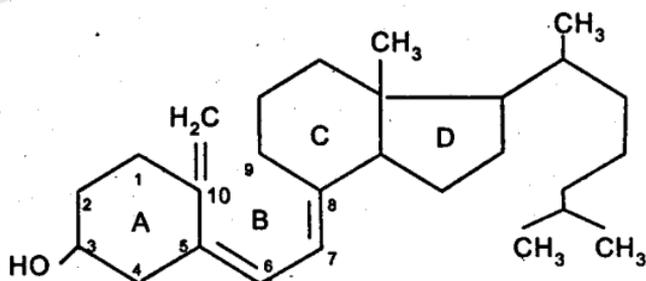
Из каротина, содержащегося в растениях и овощах, образуется витамин А₂.

витамин А₁

Витамин А участвует в процессах зрения, входя в состав родопсина, обуславливающего сумеречное зрение; участвует в окислительно-восстановительных реакциях в организме; изменяет проницаемость мембран клеток и тканей; усиливает биосинтез гликопротеинов мембран клеток.

Гипо- и авитаминоз А выражается отсутствием сумеречного зрения («куриная слепота»), сухостью кожи и слизистых, что может приводить в дальнейшем к кератомалации.

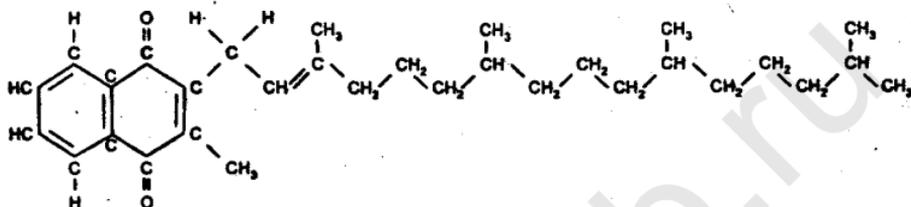
Витамин D₃ (антирахитический) по химической природе представляет собой холекальциферол (производное циклопентанопергидрофенантрена), суточная потребность которого в организме человека составляет 0,025 мг. Из витамина D₃ под действием 25-гидроксилазы (в печени) и 1-гидроксилазы (в почках) синтезируется гормон кальцитриол, регулирующий обмен кальция и фосфора в организме.

витамин D₃ (холекальциферол)

ременных, жировая дегенерация печени и дистрофические изменения в скелетных мышцах.

Витамин К (антигеморрагический) по химической природе представляет производное нафтохинонов, суточная потребность которого в организме составляет 1 мг.

Источники: капуста, ягоды рябины, арахисовое масло, тыква, томаты, печень свиньи.



Витамин К участвует в свертывании крови, являясь кофактором γ -глутамилкарбоксилазы, которая катализирует превращение глутаминовой кислоты в γ -карбоксиглутамат, необходимый для биосинтеза четырех факторов свертывания крови: ф-II-протромбина, ф-VII-проконвертина, ф-IX-ф. Кристмаса и ф-X-ф. Стюарта-Проуэра.

Гипо- и авитаминоз К приводит к снижению свертывания крови вследствие нарушения биосинтеза γ -карбоксиглутамата, а также к капиллярным и паренхиматозным кровотечениям.

Витамин F по химической природе представляет эссенциальные, полиненасыщенные ВЖК. Суточная потребность витамина F в организме составляет 10–30 г.

Гипо- и авитаминоз F приводит к снижению биосинтеза эфиров холестерина, простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов. Следствием этого является сухость кожи и слизистых, шелушение кожи, выпадение волос, ломкость ногтей.

Эссенциальные, полиненасыщенные ВЖК (вита-
мин F):

$C_{17}H_{31}COOH \Delta 9, 12$ — линолевая,

$C_{17}H_{29}COOH \Delta 9, 12, 15$ — α -линоленовая,

$C_{17}H_{29}COOH \Delta 6, 9, 12$ — γ -линоленовая,

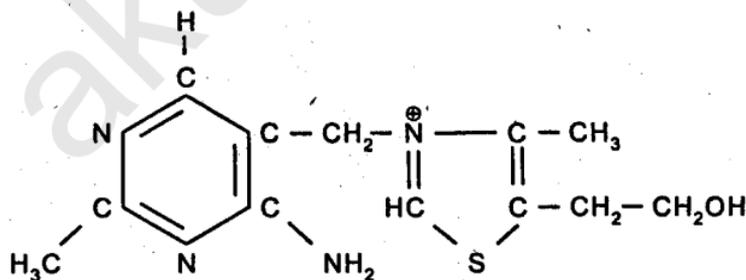
$C_{19}H_{31}COOH \Delta 5, 8, 11, 14$ — арахидоновая.

Витамин F участвует в регуляции обмена липи-
дов. Особенно важно, что непредельные высшие
жирные кислоты способствуют выведению из орга-
низма животных и человека холестерина, а это пре-
пятствует развитию атеросклероза. Отмечено так-
же положительное действие витамина на состоя-
ние кожного и волосяного покровов. Арахидоно-
вая кислота служит субстратом для биосинтеза
простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов в
организме человека.

3.2. Витамины, растворимые в воде

Витамин B_1 (антиневритный) — тиамин — по хи-
мической природе представляет производное колец
пиримидина и тиазола, суточная потребность кото-
рого в организме человека составляет 1,2–2,2 мг.

Источники: мука темного помола, отруби, не-
очищенный рис, дрожжи и печень.



пиримидиновый цикл

тиазоловый цикл

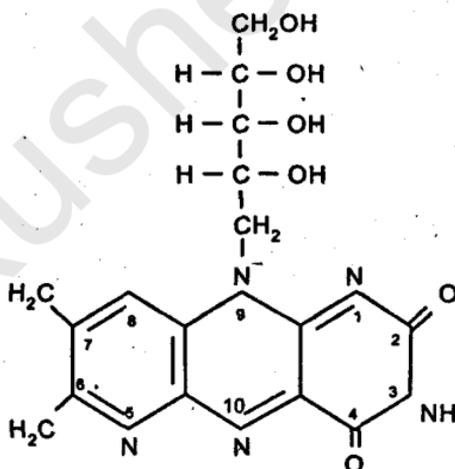
В виде тиаминпирофосфата (ТПФ) витамин B_1
входит в состав ферментов: транскетолазы, пиру-

ватдегидрогеназного и α -кетоглутаратдегидрогеназного комплексов, дегидрогеназы γ -оксиглутаровой кислоты.

При гипо- и авитаминозе B_1 в первую очередь нарушается обмен углеводов: превращение ПВК в ацетил-КоА, ЦТК, пентозофосфатный путь превращения глюкозы (неокислительная ветвь). Основные признаки: поражение нервной системы (невриты), ведущие в запущенных случаях к атрофии мышц, потере памяти, нарушениям в сердечно-сосудистой системе (бери-бери).

Витамин B_2 (витамин роста) — рибофлавин — по химической природе представляет собой кольцо изоаллоксазина, связанное с рибитолом, суточная потребность которого в организме составляет 2,7 мг.

Источники: молочные продукты, яйца, мясо, печень, хлеб грубого помола.



витамин B_2

Витамин B_2 в виде ФАД и ФМН входит в состав следующих флавиновых ферментов: ацил-КоА-дегидрогеназы, оксидазы L- и D-аминокислот, ксанти-

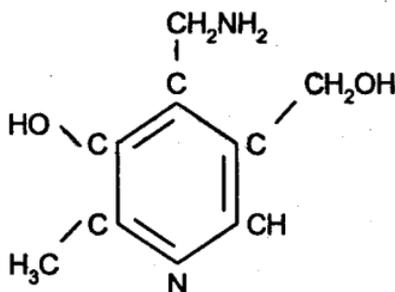
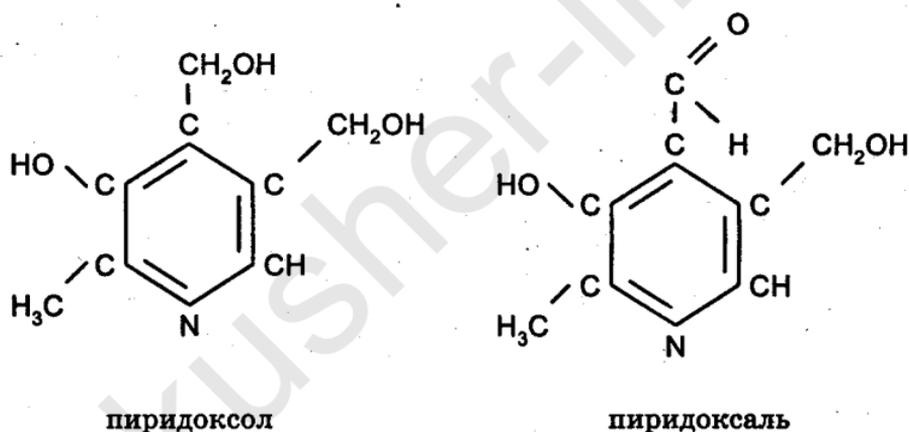
ноксидазы, глициноксидазы, НАДН-дегидрогеназы, моноаминоксидазы, альдегидоксидазы, сукцинат-дегидрогеназы.

Гипо- и авитаминоз B_2 приводит к нарушениям ЦТК, ЦПЭ, микросомального окисления, β -окисления ВЖК, обмена нуклеиновых кислот и биогенных аминов.

Витамин B_6 (антидерматитный) по химической природе — пиридоксин, суточная потребность которого в организме человека составляет 2,0–3,0 мг.

Источники: зерновые, бобовые, мясо, рыба.

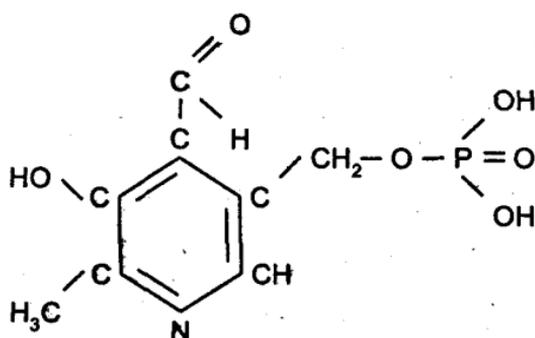
Витамин B_6 сейчас рассматривают как сочетание трех индивидуальных веществ: пиридоксола, пиридоксала и пиридоксамина.



пиридоксамин

Каждое из них обладает свойствами витамина, так как в организме способно перейти в пиридок-

сальфосфат, который собственно и участвует в химических реакциях, связанных с деятельностью данного витамина:



пиридоксальфосфат

Витамин B_6 в виде пиридоксальфосфата (активная форма) входит в состав следующих ферментов: аминотрансфераз, диаминооксидаз, декарбоксилаз аминокислот, δ -аминолевулинатсинтетазы, серин- и треонин-дегидратаз, кинурениназы, синтетазы сфингомиелина, изомераз аминокислот, гликогенфосфорилазы.

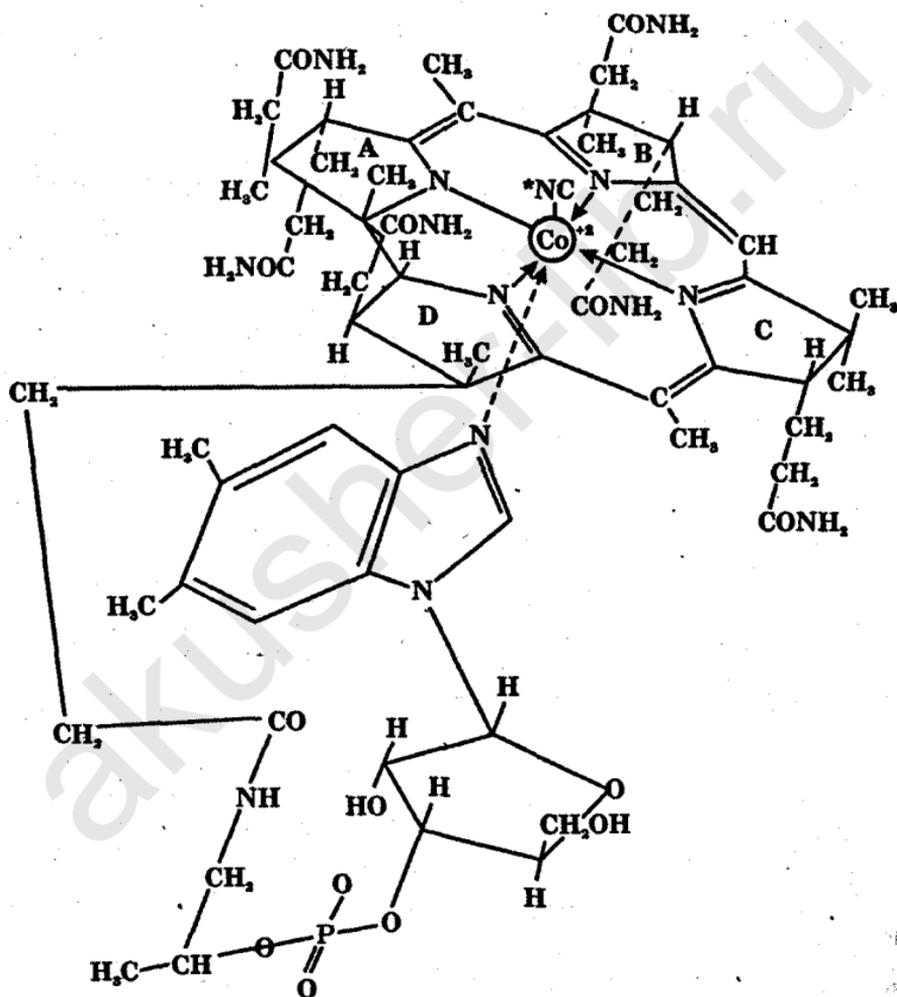
Гипо- и авитаминоз B_6 приводит к нарушению биосинтеза заменимых аминокислот, белка, гема, сфингомиелинов, НАД⁺ и НАДФ⁺, биогенных аминов, ГАМК и обезвреживания биогенных аминов, нарушению распада гликогена.

Витамин B_{12} (антианемический) по химической природе — кобаламин, суточная потребность которого в организме человека составляет 2–3 мкг.

Источники: говяжья печень, мясо, рыба, молоко, яйца.

Витамин B_{12} в виде метилкобаламина и дезоксиаденозилкобаламина входит в состав ферментов: метилтрансфераз, ферментов переноса одноуглеродных групп, глутаматмутазы, метил-малонил-КоА-

мутазы, участвуя в превращении метил-малонил-КоА в сукцинил-КоА. Кроме этого, B_{12} -коферменты участвуют в реакциях изомеризации (перенос водорода), в глицерол- и диолдегидратазных реакциях, реакциях превращения рибонуклеотидов до дезоксирибонуклеотидов, в этаноламиндезаминазной реакции.



*N - нуклеозид - дезоксиаденозин

пространственная конфигурация молекулы витамина B_{12}

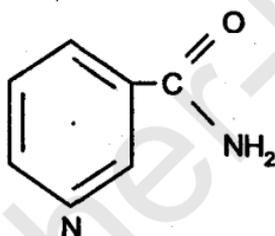
Гипо- и авитаминоз B_{12} проявляется:

1) нарушением процессов кроветворения, приводящих к гиперхромной мегалобластической анемии, пернициозной анемии;

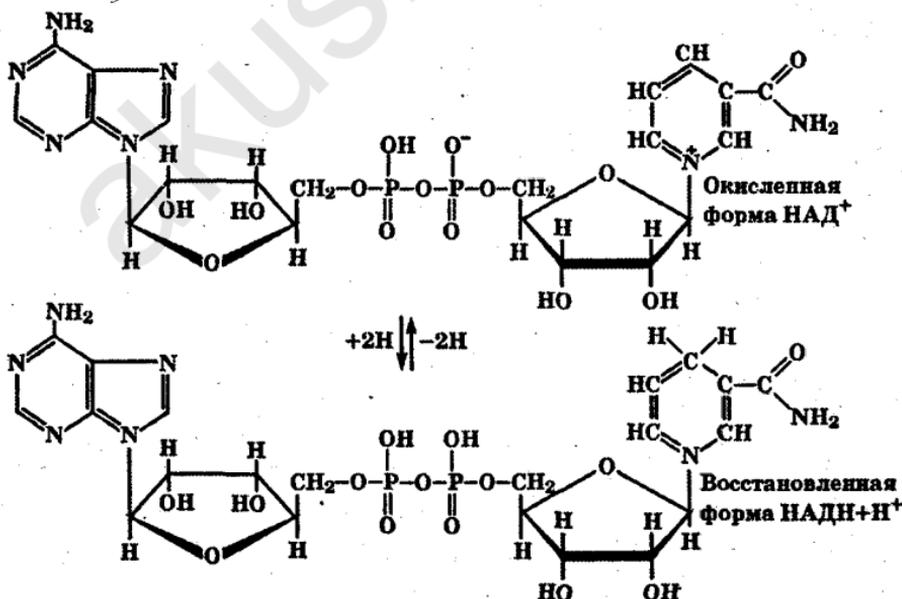
2) нарушением катаболизма нечетных ВЖК и разветвленных аминокислот, что приводит к накоплению их в мозге с последующим нарушением психики.

Витамин РР (антипеллагрический) — по химической природе — никотинамид, суточная потребность которого в организме человека составляет 18 мг.

Источники: рис, хлеб, морковь, мясо, печень, картофель.



витамин РР (амид никотиновой кислоты)



Одно из производных витамина РР — НАД⁺ состоит из остатков двух нуклеотидов, соединенных связью по фосфатным группировкам:

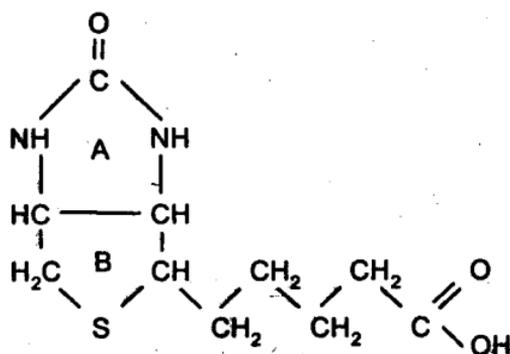
Витамин РР в составе НАД⁺ и НАДФ⁺ входит в состав ферментов: β-оксиацил-КоА-дегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, пируват- и α-кетоглутаратдегидрогеназных комплексов, участвуя в ЦТК, β-окислении ВЖК, биосинтезе ВЖК, стероидных гормонов, кетоновых тел, в цепи микросомального окисления, окислительном декарбоксилировании ПВК, пентозофосфатном превращении глюкозы, прямом окислительном дезаминировании глутаминовой кислоты.

Гипо- и авитаминоз РР.

Клиническая картина РР-авитаминоза характеризуется тремя «Д»:

- 1) дерматитом;
- 2) деменцией;
- 3) диареей.

Витамин Н (антисеборейный) — биотин — по химической природе производное мочевины и тиофена с валериановой кислотой в боковой цепи, суточная потребность которого в организме человека составляет 0,25 мг.



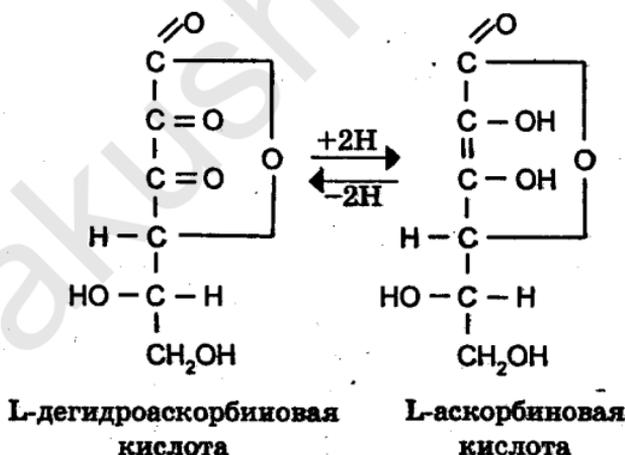
витамин Н (биотин)

Источники: желток яйца, дрожжи, печень, молоко, картофель, лук, томаты. Может синтезироваться в кишечнике человека микробами.

Витамин Н входит в состав ферментов: карбамоилфосфатсинтетазы I и II, пируваткарбоксилазы, апетил-КоА-карбоксилазы, пропионил-КоА-карбоксилазы, метилмалонил-КоА-изомеразы (метилмалонил-транскарбоксилазы).

Гипо- и авитаминоз витамина Н приводит к нарушению биосинтеза нуклеиновых кислот, мочевины, ВЖК, а также к нарушению глюконеогенеза. Антагонистом биосинтеза является авидин — гликопротеид, содержащийся в сыром яичном белке, который взаимодействует с биотином и препятствует его всасыванию в желудочно-кишечном тракте.

Витамин С (антицинготный, антискорбутный) по химической природе — аскорбиновая кислота, суточная потребность которого в организме человека составляет 100 мг.



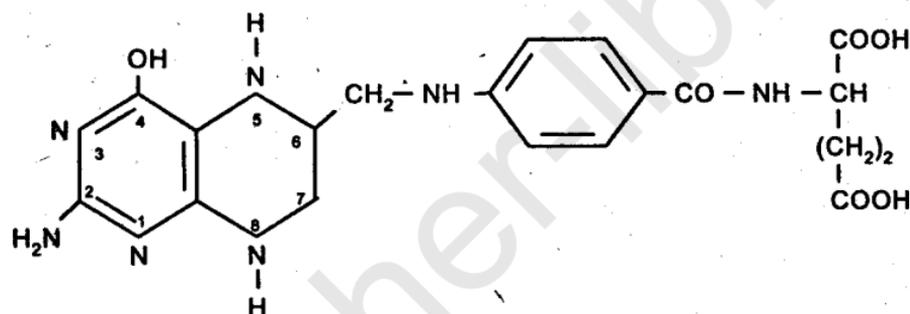
Витамин С является кофактором ферментных систем: 1-, 11-, 17-, 21-, 25-гидроксилаз, гидроксилаз пролина, лизина, триптофана, фенилаланина, а также участвует в восстановлении Fe^{3+} в Fe^{2+} .

Источники: шиповник, черная смородина, болгарский перец, картофель, цитрусовые, ягоды рябины, хрен, укроп, капуста.

Гипо- и авитаминоз С приводит к нарушению биосинтеза коллагена, стероидных гормонов, адреналина, карнитина, гемоглобина и серотонина.

Фолиевая кислота (фолацин) по химической природе — птероилглутаминовая кислота, суточная потребность которой в организме человека составляет 200 мкг.

Источники: петрушка, укроп, листья салата, мясо, печень.



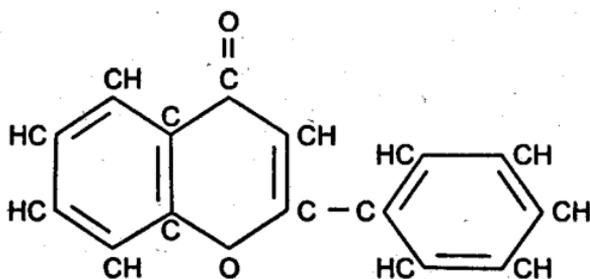
5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК)

Фолиевая кислота в виде тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФК) участвует в транспорте одноуглеродных групп: формила, метилена, метенила, метила и оксиметилена.

Гипо- и авитаминоз фолиевой кислоты приводит к нарушению биосинтеза серина, метионина, белков и нуклеиновых кислот, что сопровождается задержкой роста, анемией, лейкопенией. Антагонистами фолацина являются 4-аминоптерин и 2-бромурацил, использующиеся в лечении опухолей (тормозят биосинтез нуклеиновых кислот).

Витамин Р (рутин), который в последнее время условно обозначают как рутин, представляет семей-

ство веществ, близких по химической структуре. В основе всех их лежит скелет флавона:



Содержится в гречихе, бобовых, листьях руты.

При отсутствии витамина Р в пище у животных и у человека повышается проницаемость капилляров, что сопровождается внезапными кровоизлияниями после сдавливания ткани, болью в конечностях, общей слабостью и быстрой утомляемостью.

Предполагают, что витамины группы Р участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, обеспечивая таким образом нормальный ход процессов биологического окисления в организме. Установлено, что действие витаминов Р и С взаимосвязано: каждый из них в присутствии другого обладает гораздо более высоким терапевтическим эффектом.

Пантотеновая кислота — витамин В₃ — содержится во всех животных, растительных и микробных объектах (греч. *пантотен* — повсюду). Это вязкая, светло-желтая, маслянистая жидкость, хорошо растворимая в воде и уксусной кислоте. Пантотеновая кислота малоустойчива, легко окисляется и гидролизуется в присутствии кислот и щелочей по месту пептидной (—СО—NH—)-связи. Суточная потребность — 5–10 мг.

Источники в пище: дрожжи, печень, куриные яйца, мясные и молочные продукты.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что называют витаминами? Как их классифицируют?

2. Каково значение витаминов в метаболизме в организме человека?

3. Каково химическое строение, суточная потребность и биологическая роль витаминов, растворимых в жирах, — А, Д, Е, F?

4. Каково химическое строение, суточная потребность и биологическая роль витаминов, растворимых в воде — В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, Н, С, Р, пантотеновой кислоты?

Глава 4. Ферменты

Ферменты — вещества белковой природы, обеспечивающие специфический высокоскоростной катализ биохимических реакций.

Синтезируются клетками организма. Некоторые клетки могут содержать до 1000 различных ферментов.

4.1. Свойства ферментов

1. Все ферменты — белковой природы (простые и сложные). Конферментами сложных ферментов являются или витамины, или металлы.

2. Все ферменты — термолабильны, т. е. оптимум действия 0–45 °С.

3. Ферменты специфичны; различают абсолютную, относительную и стереохимическую специфичность.

4. Ферменты для своего действия требуют строго определенного значения рН среды для создания активного центра фермента.

5. Ферменты обладают высокой каталитической активностью (например, холинэстераза за 1 секунду расщепляет 300000 молекул ацетилхолина).

4.2. Классификация ферментов

Международным биохимическим союзом были введены номенклатуры: систематическая и тривиальная. Основные черты систематической номенклатуры состоят в следующем:

1. Ферменты по типу реакций, которые они катализируют, подразделяются на шесть классов, в каждом из которых имеется несколько подклассов (от 4 до 13);

2. Название ферментов состоит из 2 частей: названия субстрата + типа катализируемой реакции + окончания «аза».

Каждый фермент имеет шифр, состоящий из четырех чисел, разделенных точками. Первое число определяет главный класс, второе — указывает подкласс, третье — подподкласс, четвертое — номер фермента в пределах подподкласса.

1-й класс: оксидоредуктазы — катализируют окислительно-восстановительные реакции. Процессы окисления могут протекать:

1) с участием кислорода

2) без участия кислорода; дегидрогеназы катализируют дегидрирование (удаление водорода) субстрата.

2-й класс: трансферазы — катализируют реакции переноса химических групп. Названия ферментов данного класса складываются из названий: субстрата-донора + переносимой группы + «аза». Например, если переносится метильная группа, то к названию субстрата добавляется метилтрансфераза; аминогруппа — добавляется аминотрансфераза; ацильная группа — ацилтрансфераза. Но если переносится остаток фосфорной кислоты от нуклеозидтрифосфатов, то фермент называют — киназа.

3-й класс: гидролазы — катализируют гидролиз сложных соединений с присоединением по концам расщепленной связи остатков воды. Название фермента часто складывается из названия связи, которая гидролизует, и окончания «аза». Например: гидролиз пептидной связи осуществляют пептидазы, гликозидной — гликозидазы.

4-й класс: лиазы — катализируют все реакции негидролитического расщепления веществ и образование новых связей без участия энергии, выделяющейся при гидролизе АТФ. Например, если при разрыве связей выделяется углекислый газ, то фермент — декарбоксилаза (при удалении веществ добавляется приставка «де»), удаляется вода — дегидратаза.

5-й класс изомеразы — катализируют реакции взаимопревращения изомеров.

Например: глюкозо-6-фосфат = фруктозо-6-фосфат; реакция осуществляется под действием фермента: глюкозо-6-фосфатизомеразы.

6-й класс: лигазы — катализируют соединение более простых молекул в сложные, сопряженное с распадом АТФ. Для того чтобы назвать фермент, необходимо к названию продукта реакции добавить — синтетаза.

Например: аминокислота + тРНК + АТФ = аминокислота - тРНК + АДФ;

фермент: аминокислота — тРНКсинтетаза.

4.3. Классификация ферментов по сложности строения молекулы

1. Протомеры.
2. Олигомеры.
3. Мультиферментные комплексы.
4. Ферментные ансамбли.

1. *Ферменты-протомеры* представляют собой белки с третичной структурой. Например, все ферменты переваривания в желудочно-кишечном тракте человека — пепсин, трипсин и др.

2. *Олигомеры* — это ферменты, состоящие из белков, имеющих четвертичную структуру: в целую молекулу белка входят несколько протомеров (субъединиц), которые могут выполнять различные функции, — каталитические субъединицы и регуляторные (аллостерические) субъединицы.

3. *Мультиферментные комплексы* — это ферменты, объединяющие в своем составе несколько надмолекулярных структур, различных по действию ферментов, катализирующих в определенном порядке какой-либо один биохимический процесс. Например — синтаза ВЖК, состоящая из 6 различных по действию ферментов и 7-го компонента — ацилпереносящего белка, занимающего центральную часть комплекса.

4. *Ферментные ансамбли* — комплекс различных по действию ферментов, фиксированных на мембранах клеточных органелл в определенном порядке, обуславливая строгую последовательность стадий одного биохимического процесса. Например, ансамбль ферментов дыхательной цепи на внутренней мембране митохондрий, обеспечивающий процесс окислительного фосфорилирования для получения АТФ.

4.4. Локализация ферментов в клетках различных тканей

С одной стороны, многие ферменты обнаруживают почти во всех клетках нашего организма — например, биосинтез белков, нуклеиновых кислот, окислительное фосфорилирование проходят практически во всех клетках. С другой стороны — диф-

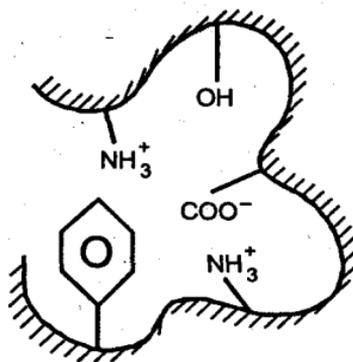
ференцированные клетки, выполняющие специализированные функции в организме человека, имеют свой собственный набор ферментов. Например, клетки мышц отличаются от клеток печени, почек, жировой ткани, клеток мозга. В клетках образуются отсеки — компартменты, которые отличаются друг от друга набором ферментов: ядро, митохондрии, лизосомы, цитозоль. Например, гликолиз и биосинтез пальмитиновой кислоты происходят в цитозоле (цитоплазме) клеток; терминальное окисление — в митохондриях клеток, причем набор ферментов различен в различных отсеках митохондрий.

Локализация некоторых ферментов в митохондриях клеток

Наружная мембрана	Межмембранное пространство	Внутренняя мембрана	Матрикс
1. Система цепи удлинения ВЖК 2. Моноаминоксидаза	1. Аденилаткиназа 2. Нуклеозиддифосфокиназа	1. Цитохромы а ₃ , в, с ₁ , с 2. НАДН-дегидрогеназа 3. АТФ-АДФ-транслоказа 4. Убихинон 5. Сукцинат-дегидрогеназа (из ЦТК)	1. Ферменты ЦТК 2. Глютаматдегидрогеназа 3. Ферменты в-окисления ВЖК

4.5. Механизм действия ферментов

Каждый фермент имеет активный центр — уникальную комбинацию аминокислотных остатков, обеспечивающих непосредственное взаимодействие фермента с субстратом и прямое участие в акте катализа.



В организме человека протекает микрогетерогенный катализ, состоящий из следующих этапов:

1. Образование активного фермент-субстратного комплекса на более низком энергетическом уровне.

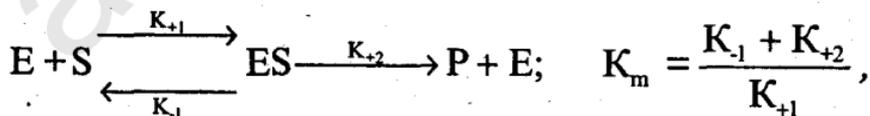
2. Индуцированное соответствие — т. е. изменение конформации активного центра вследствие образования фермент-субстратного комплекса.

3. Собственно каталитическая реакция.

4. Выход продуктов реакции из активного центра фермента.

4.6. Кинетика биохимических ферментативных реакций. Уравнение Михаэлиса–Ментен.

Механизм биохимической ферментативной реакции можно представить упрощенно в общем виде:



где E — фермент,

S — субстрат,

ES — фермент-субстратный комплекс,

P — продукты реакции,

k_{+1} , k_{-1} , k_{+2} — константы скоростей прямых и обратной реакций.

Константа Михаэлиса–Ментен (K_m) характеризует константу диссоциации фермент-субстратного комплекса и численно равна концентрации субстрата (в моль/л), при которой скорость данной реакции составляет $1/2$ от максимальной. Она характерна для каждой пары фермент-субстратного комплекса.

Уравнение Михаэлиса–Ментен выражает зависимость скорости биохимической ферментативной реакции от концентрации субстрата:

$$V_{\text{биохим.р.}} = V_{\text{max}} \frac{[S]}{K_m + [S]},$$

где $V_{\text{биохим.р.}}$ — скорость данной биохимической реакции,

V_{max} — максимальная скорость биохимической реакции,

S — субстрат,

K_m — константа Михаэлиса–Ментен.

Анализ уравнения Михаэлиса–Ментен

1) Если концентрация субстрата в реакции низка, т. е. $[S] \ll K_m$, то уравнение приобретает вид:

$$V_{\text{биохим.р.}} = V_{\text{max}} \cdot \frac{[S]}{K_m},$$

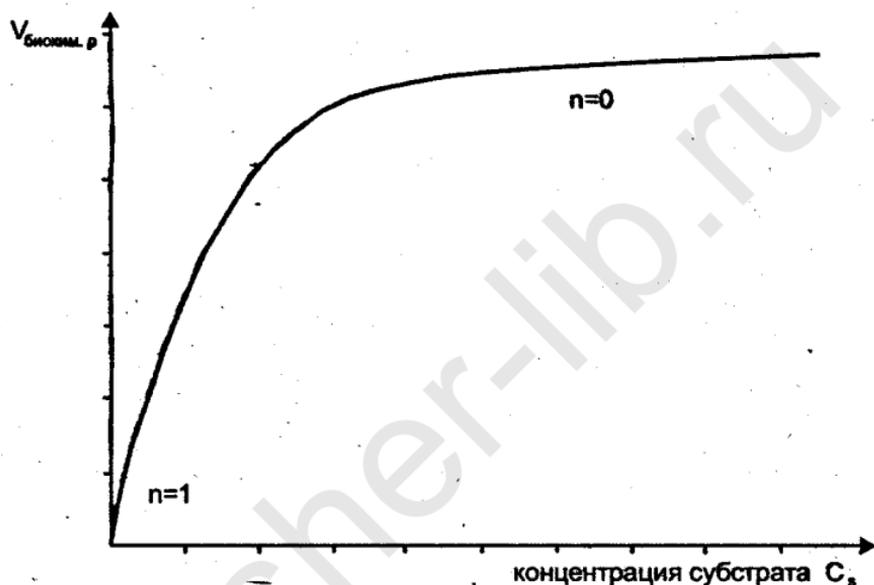
Таким образом, при низких концентрациях субстрата скорость биохимической реакции прямо пропорциональна концентрации субстрата и описывается уравнением I порядка.

2) При высоких концентрациях субстрата, т. е. $[S] \gg K_m$, величиной K_m можно пренебречь, тогда

$$V_{\text{биохим.р.}} = V_{\text{max}} \cdot \frac{[S]}{[S]}, \quad V_{\text{биохим.р.}} = V_{\text{max}}.$$

Таким образом, при высоких концентрациях субстрата скорость биохимической реакции становится максимальной и описывается уравнением нулевого порядка.

График зависимости скорости биохимической ферментативной реакции от концентрации субстрата



Единицей активности фермента является «катал» (кат) и его производные мкат, мккат и др.

Катал — количество фермента, которое катализирует превращение 1 моля субстрата за 1 секунду (моль/с).

4.7. Специфичность действия ферментов

По специфичности действия ферменты делят на три группы: обладающие абсолютной специфичностью, относительной специфичностью и стереоспецифичностью.

Относительная (групповая) специфичность наблюдается, когда фермент катализирует реакции

одного типа с более чем одним структуроподобным субстратом.

Например, пепсин расщепляет белки животного происхождения, хотя они могут различаться друг от друга как по химическому строению, так и по свойствам. Однако он не расщепляет углеводы, так как местом действия пепсина является пептидная связь.

Действие этих ферментов распространяется на большое число субстратов, что позволяет организму обойтись небольшим числом пищеварительных ферментов — иначе их потребовалось бы намного больше.

Абсолютная специфичность проявляется тогда, когда фермент действует лишь на одно-единственное вещество и катализирует лишь определенное превращение данного вещества. Например, фермент уреазы катализирует расщепление мочевины; сахараза — катализирует превращение только сахарозы.

Стереоспецифичность — фермент катализирует превращение только одного из возможных стереоизомеров субстрата.

4.8. Активирование и ингибирование ферментов

Основу регуляции каталитической активности ферментов составляет их конформационная лабильность. Различают 5 основных путей регуляции каталитической активности ферментов:

- I — путь ковалентной модификации;
- II — путь нековалентной модификации;
- III — ингибирование ферментов;
- IV — репрессия или индукция генов: изменение биосинтеза ферментов;
- V — компартиментализация.

4.8.1. Регуляция путем ковалентной модификации

К этому пути относятся:

- 1) частичный протеолиз;
- 2) ассоциация — диссоциация;
- 3) фосфорилирование — дефосфорилирование.

1) Частичный протеолиз.

Некоторые ферменты первоначально синтезируются в клетке в неактивной форме и, будучи секретированными из клетки, переходят в активную форму. Неактивный предшественник фермента называется проферментом, или зимогеном. Проферменты неактивны, так как в них не сформирован активный центр: аминокислотные остатки, его образующие, присутствуют, но они не расположены должным образом.

Активация профермента заключается в формировании активного центра фермента, которое происходит в результате отщепления участка полипептидной цепи, что приводит к изменению первичной структуры белка с одновременным изменением его трехмерной структуры:

профермент (активный центр не сформирован)
→ активная форма фермента + пептид.

Синтез в форме неактивных проферментов является характерным свойством пищеварительных ферментов, а также ферментов системы свертывания крови и фибринолиза.

2) Ассоциация — диссоциация.

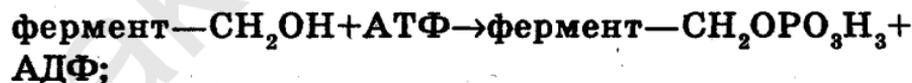
Некоторые ферменты-олигомеры могут изменять свою активность за счет ассоциации — диссоциации протомеров, входящих в их состав.

Например, фермент протеинкиназа является олигомером, состоящим из 4 протомеров двух типов:

каталитического и регуляторного. В одном протомере находится активный центр, а в другом — регуляторный, который может связываться с цАМФ. В ассоциированном виде фермент неактивен, так как его активный центр закрыт регуляторной субъединицей, а в диссоциированном активный центр открывается и может реагировать с субстратом. Когда в клетке образуется цАМФ, то происходит его связывание с регуляторным центром, фермент диссоциирует на субъединицы, что приводит к его активации. При уменьшении концентрации цАМФ он покидает регуляторный центр, что вызывает объединение субъединиц (ассоциацию) и инактивацию фермента.

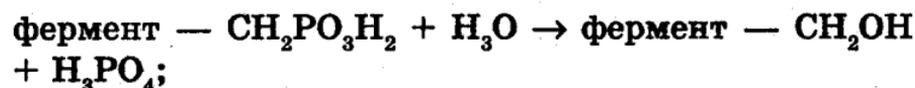
3) Фосфорилирование — дефосфорилирование.

Данный способ регулирования активности (принцип «включено — выключено») основан на изменении структуры фермента. Некоторые ферменты, присоединяя (процесс фосфорилирования) или отщепляя (процесс дефосфорилирования) остаток фосфорной кислоты, могут изменять свою активность. Фосфорилирование ферментов в клетке происходит под действием фермента протеинкиназы, когда он находится в активном состоянии. Остаток фосфорной кислоты чаще всего связывается с боковой группой остатков серина или треонина:



дефосфорилированная фосфорилированная форма

Если в клетке активна фосфатаза, то протекает противоположный процесс (дефосфорилирование):



фосфорилированная дефосфорилированная форма

В зависимости от природы фермента фосфорилирование может его активизировать или, наоборот, инактивировать.

Например, активность ферментов гликогенсинтазы (регуляторный фермент биосинтеза гликогена) и гликогенфосфоорилазы (регуляторный фермент распада гликогена) регулируется путем фосфорилирования — дефосфорилирования. Природа данных ферментов такова, что фосфорилированная форма гликогенфосфоорилазы активна («а»), а гликогенсинтазы — неактивна («b»). При дефосфорилировании их активность меняется на противоположную. Биологический смысл заключается в том, что, когда происходит биосинтез гликогена, его распад ингибируется, и наоборот.

4.8.2. Путь нековалентной модификации

1) Регуляция по типу обратной связи

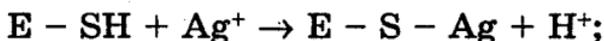
В состав ферментов кроме активного центра может входить иной центр — аллостерический, к которому могут присоединяться низкомолекулярные вещества и изменять активность ферментов. Аллостерический (или регуляторный) центр — участок молекулы фермента, с которым связываются низкомолекулярные вещества-эффекторы (активаторы или ингибиторы). Их структура отлична от структуры субстрата. Присоединяясь к аллостерическому центру, эти вещества (эффекторы) могут изменять третичную или четвертичную структуры молекулы фермента и соответственно структуру активного центра, вызывая увеличение или уменьшение его активности. Таким образом, связывание фермента с эффектором в одном участке белка вызывает изменение структуры и, следовательно, активности — в другом.

Активаторы увеличивают активность ферментов, а ингибиторы уменьшают. Часто биохимический процесс состоит из нескольких стадий, которые катализируются своими ферментами. В таких системах есть хотя бы один фермент — регуляторный, который определяет скорость всей последовательности реакций. Регуляторные ферменты под действием эффекторов способны включать и выключать целые цепи реакций метаболизма. Соединения, действующие как ингибиторы этих ферментов, обычно являются конечными продуктами всей цепи реакций.

Систему регуляции этого типа, когда избыток продукта одной из последовательных реакций биохимического пути ингибирует активность фермента одной из ранних стадий, блокируя эту и все последующие стадии, называют ингибированием по типу обратной связи. Таким образом, накопление избытка продукта ведет к торможению его биосинтеза.

4.8.3. Типы ингибирования

Различают обратимое и необратимое ингибирование ферментов. Ингибирование является необратимым, если ингибитор необратимо связывается с ферментом (образованный комплекс субстрат-ингибитор не распадается). Многие ингибиторы необратимо связываются с ферментами, изменяя их структуру. Этим объясняется токсичное действие ионов металлов: Hg^{2+} , Zn^{2+} , Ag^+ и др.



в противном случае наблюдается обратимое ингибирование. Обратимое ингибирование может быть конкурентное и неконкурентное.

1) Конкурентное ингибирование

Конкурентное ингибирование наблюдается, когда ингибитор и субстрат имеют сходные структуры и конкурируют за связывание с активным центром фермента. Если к ферменту E добавить конкурентный ингибитор I и субстрат S , то одновременно образуется два комплекса: фермент-ингибитор (EI) и фермент-субстратный (ES). Образование комплекса EI не приводит к образованию продуктов реакции.



$E + I \rightarrow EI \rightarrow$ не образуются продукты реакции

Скорость реакции уменьшается, потому что при присоединении ингибитора к активному центру субстрата уменьшается число активных центров фермента, способных взаимодействовать с природным субстратом. Поскольку конкурентный ингибитор связывается обратимо с ферментом, то уменьшить его действие можно, увеличивая концентрацию субстрата, так как при этом увеличивается вероятность связывания фермента с субстратом.

2) Неконкурентное ингибирование

Неконкурентное ингибирование наблюдается, когда ингибитор и фермент не сходны по структуре и ингибитор присоединяется к регуляторному центру фермента. При этом образуется тройной комплекс: фермент-ингибитор-субстрат, который не приводит к образованию продуктов реакции. В данном типе ингибирования влияние ингибитора не может быть преодолено повышением концентрации субстрата.

4.8.4. Регуляция путем изменения биосинтеза ферментов

Рассмотренные ранее способы изменения скорости протекания реакций направлены на изменение активности уже имеющихся ферментов. Существует другой способ регуляции — изменение содержания ферментов. В организме имеются вещества, которые, присоединяясь к белку — регулятору оперона, могут изменять скорость биосинтеза белков-ферментов: наблюдается либо усиление биосинтеза ферментов (индукция генов), либо замедление (репрессия генов).

4.8.5. Компартиментализация (отделение, отсек) в клетке

Этот способ регуляции характерен только для высших форм живых организмов и позволяет осуществить наиболее тонкую регуляцию метаболизма. Он направлен на снижение скорости процесса за счет разъединения субстрата с ферментами с помощью мембраны. Перенос групп атомов и субстратов осуществляется за счет челночных механизмов, переводящих субстрат в форму, которая способна проникать через мембрану. Затем по другую сторону мембраны происходит обратное их превращение в первоначальную форму.

4.9. Ферменты в медицине

4.9.1. Изоферменты

Изоферменты — это ферменты, катализирующие одну и ту же реакцию, но отличающиеся друг от друга по АК-составу, порядку связывания АК, электрофоретической подвижности, Км, локализации в клетке и органе. Изоферменты выполняют одина-

ковые биологические функции, но с различной эффективностью.

Например, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — олигомер, состоящий из 4 протомеров одного или двух типов, обозначаемых: Н (сердце) и М (мышцы). ЛДГ существует в 5 формах, легко различающихся с помощью электрофореза. Пять изоферментов ЛДГ имеют следующий полипептидный состав: ЛДГ₁ — (Н₄); ЛДГ₂ — (Н₃М); ЛДГ₃ — (Н₂М₂); ЛДГ₄ — (НМ₃); ЛДГ₅ — (М₄). Различные ткани человека имеют свои характерные изоферментные спектры. В сердечной мышце и почках наиболее высокой активностью обладают изоферменты ЛДГ₁ и ЛДГ₂. В печени и скелетной мускулатуре максимальны ЛДГ₅. В селезенке, поджелудочной железе, щитовидной железе, надпочечниках — ЛДГ₃.

Лактатдегидрогеназа катализирует обратимое восстановление пировиноградной кислоты (ПВК) в молочную (лактат), в котором в роли восстановителя выступает НАДН + Н⁺.



В тканях, в которых преобладает аэробный распад глюкозы, присутствуют обычно ЛДГ₁ и ЛДГ₂, для которых характерно низкое сродство к пирувату, и поэтому они не могут эффективно конкурировать за пировиноградную кислоту с пируватдегидрогеназным комплексом. В результате пировиноградная кислота подвергается преимущественно окислительному декарбоксилированию и образующийся в этой реакции ацетил-КоА «сгорает» в цикле трикарбоновых кислот. В тканях, где доминирует анаэробный гликолиз, присутствуют изоферменты с высоким сродством к пирувату: ЛДГ₄ и ЛДГ₅. В этих тканях пируват расходуется преимущественно в лактатдегидрогеназной реакции (скелетные мышцы).

4.9.2. Энзимодиагностика

В нормальных условиях активность ферментов в сыворотке крови относительно невелика по сравнению с их активностью в тканях. При поражении ряда органов и тканей, что связано с нарушением проницаемости мембран клеток и выходом из них ферментов в кровяное русло, происходит увеличение их активности.

Количественно определяя нефункциональные ферменты плазмы (индикаторные ферменты), можно диагностировать заболевание. Например, при инфаркте миокарда повышается активность ферментов: аспартатаминотрансферазы, креатинфосфаткиназы; при заболеваниях костей — щелочной фосфатазы; при заболеваниях печени — аланинаминотрансферазы.

4.9.3. Наследственные нарушения (энзимопатии)

Энзимопатии — заболевания, характеризующиеся нарушением содержания того или иного фермента в организме. Они классифицируются:

1. Наследственные, связанные с полным нарушением биосинтеза какого-либо фермента.

2. Токсические, связанные с избирательным угнетением активности отдельных ферментов.

3. Алиментарные, вызванные дефицитом витаминов; белка, микроэлементов, разбалансированностью питания.

4. Энзимопатии, вызванные нарушением нейрогуморальной регуляции, связанные с нарушением внутриклеточной организации ферментативных процессов.

В основе фенилкетонурии лежит врожденный дефект фермента фенилаланингидроксилазы: нарушено образование тирозина из фенилаланина.

Превращение фенилаланина идет по другому пути — с образованием фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот, которые в большом количестве выделяются с мочой. Дефицит тирозина тормозит биосинтез его производных — норадреналина — медиатора в нервной системе, что приводит к дальнейшему поражению головного мозга и слабоумию.

При недостатке витаминов могут возникать нарушения, так как, если тот или другой витамин не поступает с пищей, кофермент не образуется и фермент остается неактивным.

4.9.4. Энзимотерапия

Использование ферментов с терапевтической целью применяется давно. Еще в прошлом веке, после открытия пепсина, его стали применять при лечении диспепсии (нарушение пищеварения) и труднозаживающих язв.

Фибринолизин применяют при лечении незаживающих ран, пролежней, для рассасывания тромбов у больных тромбозами.

Фермент лидаза используется после операций для предотвращения образования грубых рубцов. Кроме того, данный фермент вызывает деполимеризацию мукополисахаридов, что приводит к увеличению проницаемости тканей и сосудистых стенок. Его используют для облегчения проникновения лекарств через межклеточную субстанцию при лечении процессов, связанных с разрастанием соединительной ткани.

Среди ингибиторов ферментов используется трасилол — препарат, получаемый из околоушной железы крупного рогатого скота. Так, при остром панкреатите непосредственно в протоках поджелудочной железы наблюдается преждевременное превра-

щение трипсиногена в трипсин, который воздействует на ткань и в большом количестве поступает в кровь. Трасилол, будучи ингибитором протеолитических ферментов, эффективен при лечении острых панкреатитов. В настоящее время все большее распространение получает препарат вобэнзим, который рекомендуют при воспалительных процессах. Он представляет собой комплекс гидролитических ферментов животного и растительного происхождения: трипсин, химотрипсин, амилазу, урскиназу. Природные энзимы, содержащиеся в этом препарате, действуют в широком спектре заболеваний. Они способствуют устранению функциональных нарушений кровоснабжения, предупреждают появление атеро-склероза. Полагают, что при перегрузках, заболеваниях организму недостаточно того количества ферментов, которые он вырабатывает. Принимая вобэнзим, больной компенсирует этот недостаток ферментов, помогает организму.

При нарушении процессов пищеварения широко используются препараты, состоящие из смеси лиофилизированных ферментов желудочно-кишечного тракта и желчи: фестал, панзинорм форте, мезим форте, дигестал и др.

4.10. Требования к ферментам, используемым в клинико-биохимических исследованиях

1. Органоспецифичность.
2. Низкая активность в крови в норме.
3. Выход в кровь только при повреждении соответствующего органа.
4. Высокая стабильность в крови (не менее 1–2 часов).
5. Доступная методика определения активности фермента.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что называют ферментами? Перечислите основные свойства ферментов. Что такое «катал»?

2. Что называют активным центром ферментов? Перечислите этапы микрогетерогенного катализа в организме человека. Пути регуляции активности ферментов.

3. Что выражает уравнение Михаэлиса–Ментен? Анализ его.

4. Что называется константой Михаэлиса–Ментен?

5. Перечислите классы ферментов по типу катализируемой реакции и сложности строения молекулы фермента. Приведите соответствующие примеры.

6. Что называют активаторами ферментов? Приведите примеры.

7. Что называют ингибиторами ферментов? Приведите примеры конкурентного и неконкурентного ингибирования; обратимого и необратимого ингибирования.

8. Что называют изоферментами? Значение определения изоферментов в определении локализации патологического процесса в организме человека.

9. Перечислите ферменты, используемые в энзимодиагностике.

10. Перечислите ферменты, используемые в энзимотерапии.

11. Что называют энзимопатиями? Приведите примеры.

Глава 5. Обмен веществ и энергии в организме, пути их регуляции

Организм человека представляет собой открытую термодинамическую систему, обменивающуюся с окружающей внешней средой веществами и энергией. Эти два признака (из четырех) — обмен веществ и энергии — являются проявлением жизнедеятельности организма человека (см. гл. 1). Жизнь на планете Земля протекает за счет энергии Солнца: солнечная энергия (электрохимическая энергия фотона) улавливается хлорофиллом зеленых растений и переводится (запасается) в энергию химических связей органических соединений: белков, липидов, углеводов. Клетки организма человека не могут использовать энергию фотона, а получают из внешней среды, в процессе питания, органические соединения, приносящие одновременно как вещества для построения специфических структур организма, так и энергию, которую может получить организм, расщепляя органические соединения до CO_2 , H_2O , мочевины как аэробно, с использованием кислорода, так и анаэробно, т. е.

высвобождая энергию, запасенную в химических связях.

Схема трансформации энергии в живой материи



5.1. Метаболизм

Метаболизмом называют совокупность химических процессов, которым подвергаются различные соединения с момента их поступления в организм до момента их выделения из организма. В результате метаболизма организм получает пластические вещества для построения специфических биополимеров клеточных структур и, расщепляя биополимеры, выполнившие свою функцию в организме, получает энергию, необходимую как для биосинтеза, так и для выполнения различных видов работ в клетке (ионные насосы, мышечное сокращение и др.). Таким образом, в метаболизме различают анаболизм и катаболизм и по гребню этих процессов, связанных анергией, протекает процесс жизнедеятельности.

В метаболизме выделяют несколько стадий:

1. *Поступление веществ извне — питание.*
2. *Переваривание* — происходит в желудочно-кишечном тракте, в ходе которого чужеродные биополимеры лишаются своей тканевой и видовой специфичности, распадаясь до мономеров.
3. *Всасывание* — прохождение мономеров через слизистую желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма.
4. *Промежуточный (межуточный) обмен* — ферментативно-обусловленные и регулируемые гормонально и аллостерически внутриклеточные процессы синтеза и распада.
5. *Выделение конечных продуктов обмена.*

По метаболизму различаются не только клетки тканей одного и того же организма, но в клетке различные органеллы имеет специфические метаболические пути, т. е. органеллы в клетке выполняют различные функции.

**Основные органеллы клетки и их функции
в процессе метаболизма**

Органелла или фракция	Маркер	Основные функции
Ядро	ДНК	Область локализации хромосом Область ДНК-зависимого синтеза РНК (транскрипция)
Митохондрия	Глутамат-дегидрогеназа	Цикл лимонной кислоты, синтез АТФ, β -окисление ВЖК, ЦПЭ, б/з кетоновых тел
Рибосома	Высокое содержание РНК	Синтез белка (трансляция мРНК)
Эндоплазматический ретикулум	Глюкозо-6-фосфатаза	Связанные с мембранами рибосомы являются главным местом синтеза белка Синтез различных липидов Окисление многих ксенобиотиков (цитохромом Р-450)
Лизосома	Кислая фосфатаза	Место действия многих гидролаз (ферментов, катализирующих реакции гидролитического расщепления ВМС)
Плазматическая мембрана	Na/K ⁺ -АТФаза 5'-нуклеотидаза	Транспорт молекул в клетку и из клетки, межклеточная адгезия и межклеточные коммуникации
Аппарат Гольджи	Галактозилтрансфераза	Внутриклеточная «сортировка» белков Реакции гликозилирования Реакции сульфатирования
Пероксисома	Каталаза Оксидаза мочевиной кислоты	Деградация некоторых жирных кислот и аминокислот Образование и разложение перекиси водорода
Цитоскелет	Специфические ферменты-маркеры отсутствуют	Опорные функции (микрофиламенты, микротрубочки, промежуточные филаменты)
Цитозоль	Лактат-дегидрогеназа	Процесс гликолиза, синтез жирных кислот, ПФГ, биосинтез окисл. глюк., липидов, пиримидинов, пуринов

5.1.1. Питание — это процесс поступления извне пищевых продуктов

Основные положения питания:

1. Сбалансированность питания — 1:1:4 — таково соотношение белков-липидов-углеводов, поступающих с пищей (100 г : 100 г : 400–450 г)

2. Наличие в продуктах питания незаменимых компонентов, т. е. тех, которые не могут синтезироваться в организме человека.

3. Наличие в продуктах питания минеральных веществ и витаминов, входящих как в состав ферментов, так и образующих специфические ткани организма (кости, зубы).

1) Белки пищи

В сутки взрослому человеку в среднем необходимо потребить 100 г белка. Белки могут быть полноценными и неполноценными. Полноценные белки содержат все незаменимые аминокислоты: валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, аргинин. За сутки распадается и вновь синтезируется 400 г белка, обновляются все белки за 35 дней. Полноценные белки: в мясе, яйце, рыбе, молоке.

О состоянии белкового обмена в организме судят по азотистому балансу — количественное соотношение вводимого азота в составе всех продуктов и выводимого азота в течение суток:

а) азотистое равновесие: количество вводимого азота в сутки равно количеству выводимого азота,

б) положительный азотистый баланс: количество вводимого азота больше количества выводимого азота в сутки,

в) отрицательный азотистый баланс: количество вводимого азота меньше количества выводимого азота в сутки.

Поскольку белки организмов отличаются строгой видовой и тканевой специфичностью, живой организм обладает способностью использовать вводимый белок только после его полного гидролиза до аминокислот, из которых организм строит свои собственные ему специфические белки. Поэтому белки, поступающие с пищевыми продуктами, подвергаются перевариванию в желудочно-кишечном тракте человека под действием протеолитических ферментов.

2) *Липиды (жиры) пищи*: растительного и животного происхождения

В липидах пищи должны содержаться незаменимые ВЖК:

линолевая кислота — $C_{17}H_{31}COOH$

линоленовая кислота — $C_{17}H_{29}COOH$

арахионовая кислота — $C_{19}H_{31}COOH$

Содержание их значительно в жирах растительного происхождения.

3) *Углеводы пищи*

В среднем в сутки взрослому человеку необходимо потребить 450–500 г углеводов. Из пищевых углеводов человек потребляет около 80% крахмала, 15% дисахаридов (сахароза, лактоза) и около 5% моносахаридов (глюкоза, фруктоза, пентозы).

Средняя потребность взрослого человека в органических и неорганических соединениях (в сутки)

Соединения	Суточная потребность
Углеводы	400–500 г
Жиры	80-100 г
Полиненасыщенные ВЖК	3-6 г
Белки	80-100 г
Витамины	
С (аскорбиновая кислота)	100 мг
В ₁ (тиамин)	1,5-2,0 мг

Соединения	Суточная потребность
B ₂ (рибофлавин)	2,0-2,5 мг
B ₃ (пантотеновая кислота)	5-10 мг
B ₆ (пиридоксин)	2-3 мг
B ₁₂ (кобаламин)	0,005-0,080 мг
PP (никотиновая кислота)	15-25 мг
A (ретинол)	1,5-2,5 мг
D (холекальциферол)	0,04 мг
E (токоферол)	2-6 мг
K (нафтохинон)	2 мг
Минеральные вещества	
Вода	~ 1,5-2,0 л
NaCl	~ 2-7 г
Ca	0,8-1 г
P	1-1,5 г
K	2,5-5 г
Mg	0,3-0,5 г
Fe	15 мг
Zn	10-15 мг
Mn	5-10 мг
Cu	2 мг
Mo	0,5 мг
Se	0,5 мг
I	0,1-0,2 мг

Переваривание, всасывание и промежуточный обмен белков, липидов и углеводов будут подробно рассмотрены в гл. 8-10 данного пособия.

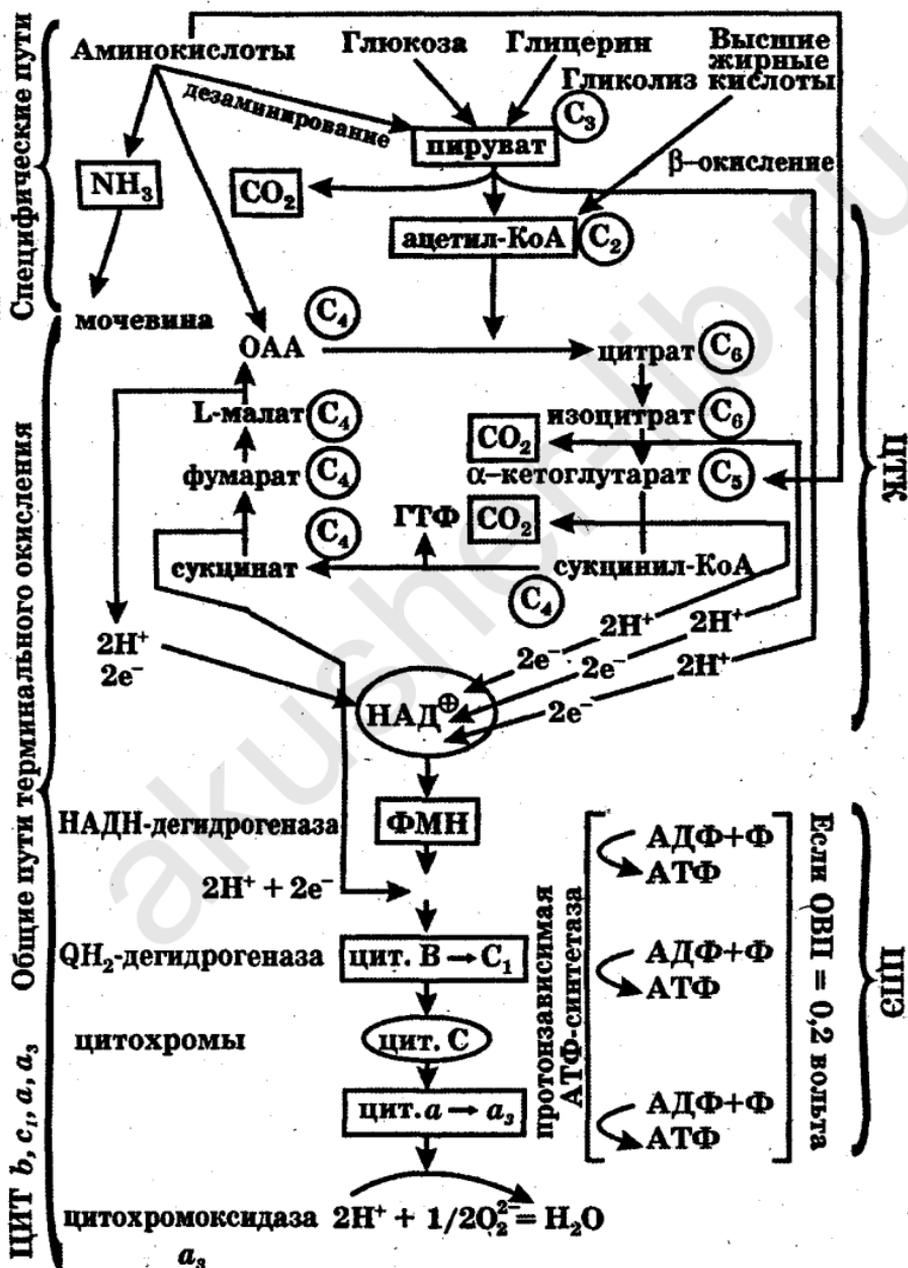
5.1.2. Энергетический обмен в организме человека

Катаболизм белков, липидов, углеводов осуществляется в 3 этапа:

1. Переваривание и всасывание (1% энергии).
2. Межуточный обмен (специфические пути катаболизма) (29% энергии).
3. Общий конечный путь распада — терминальное окисление (70% энергии).

Специфические пути включают в себя гликолиз, β-окисление ВЖК, а также дезаминирование, переаминирование и descarбоксилирование аминокислот.

Схема общего пути катаболизма в организме человека

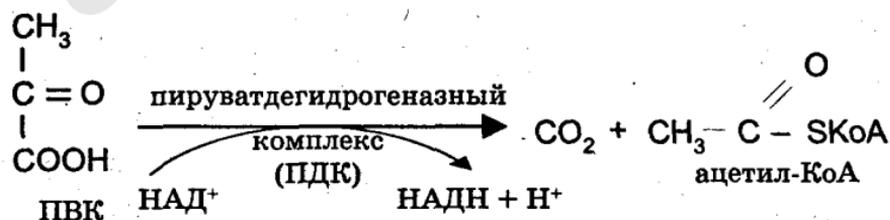


Общий конечный путь распада включает окислительное декарбоксилирование ПВК, цикл Кребса и ЦПЭ.

Метаболизм в организме человека характеризуется унификацией и конвергенцией, в результате чего образуются: пируват, ацетил-КоА, а затем эти вещества подвергаются терминальному окислению, которое протекает в 2 стадии: 1) цикл трикарбоновых кислот, в ходе которого выделяется энергия углерод-углеродных связей и запасается в виде энергии восстановленных эквивалентов ($\text{НАДН} + \text{H}^+$, $\text{ФАД}\square\text{H}_2$) — углерод-водородных связей; 2) окислительного фосфорилирования — цепи переноса электронов, в ходе которого освобождается энергия углерод-водородных связей восстановленных эквивалентов, путем отщепления электронов и протонов (водорода) и передачи их на кислород, которым мы дышим. Происходит образование макроэргического соединения — АТФ, наиболее используемая форма энергии в клетках организма человека.

Окислительное декарбоксилирование ПВК протекает аэробно в матриксе митохондрий под влиянием мультиэнзимного комплекса (3 фермента и 5 коферментов, $M=10$ млн) в 4 стадии и ведет к образованию ацетил-КоА.

Пируватдегидрогеназный комплекс присоединен к внутренней мембране митохондрий со стороны матрикса. Суммарная реакция:



Центральная роль ацетил-КоА в метаболизме определяется тем, являясь продуктом катабо-

лизма углеводов, липидов и аминокислот, он может быть или полностью окислен в цикле лимонной кислоты и дыхательной цепи до CO_2 и H_2O , или же использован в качестве активного промежуточного соединения для синтеза.

5.2. Цикл лимонной кислоты — ЦТК — цикл Кребса

Цикл лимонной кислоты представляет собой серию из 8 реакций, протекающих в митохондриях, в ходе которых осуществляется катаболизм ацетильных групп (до 2CO_2) и образование восстановленных эквивалентов ($\text{НАДН} + \text{H}^+$ и ФАДН_2), являющихся субстратами (донорами электронов) в реакциях дыхательной цепи и тесно связанного с ней аэробного фосфорилирования, т. е. в ЦТК освобождается энергия, заключенная в углерод-углеродных связях органических соединений и переходит в энергию углерод-водородных и углерод-азотных связей восстановленных эквивалентов.

Биохимические функции цикла Кребса:

1. *Интегративная* — объединяет 3 пути катаболизма белков, углеводов, липидов.

2. *Катаболическая* — поставляет субстраты для ЦПЭ; образует 2 молекулы CO_2 изоцитрат, α -кетоглутарат, малат, $3\text{НАДН} + \text{H}^+$, ФАДН_2 .

3. *Анаболическая* — промежуточные соединения цикла лимонной кислоты включаются в следующие процессы биосинтеза:

1) глюконеогенез — превращение ПВК и оксалоацетата в глюкозу,

2) синтез ВЖК из ацетил-КоА,

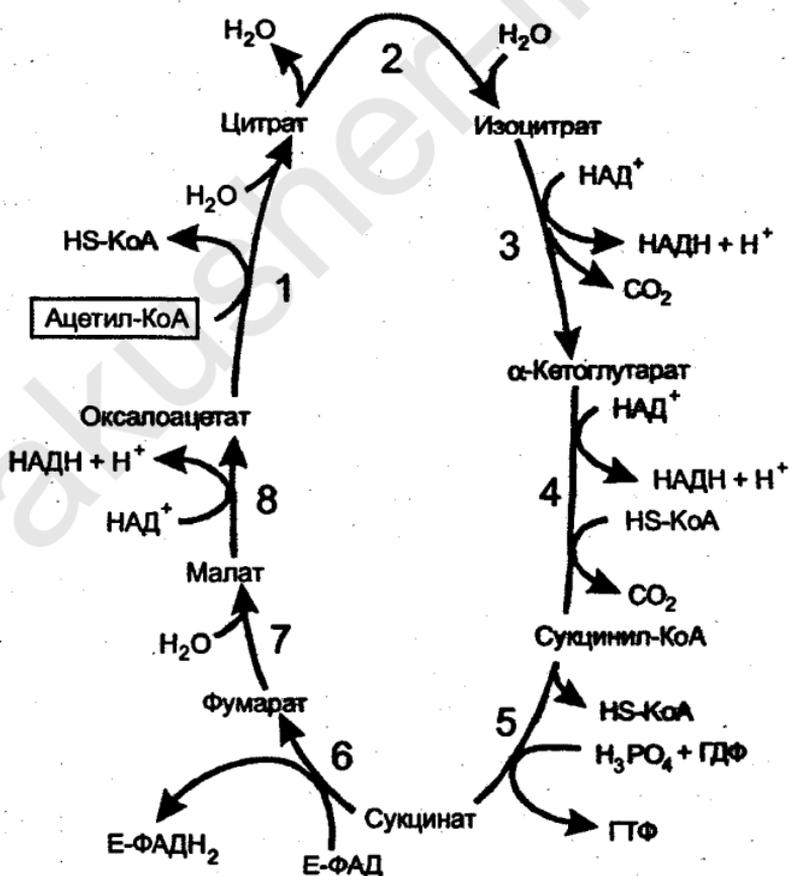
3) синтез заменимых аминокислот реакциями переаминирования α -кетокислот (ОАА, α -кетоглутарата, ПВК),

- 4) синтез пиримидиновых и пуриновых оснований,
- 5) синтез порфиринов из сукцинил-КоА,
- 6) синтез изопреноидов из ацетил-КоА,
- 7) синтез кетонových тел из ацетил-КоА.

5.2.1. Энергетическая роль ЦТК

За период каждого цикла образуется 1 ГТФ, 3 НАДН + H^+ и ФАДН₂, которые генерируют образование 12 молекул АТФ (ГТФ — в субстратном фосфорилировании, а восстановленные эквиваленты — в окислительном фосфорилировании). ЦТК — амфиболический цикл, так как он создает окисляющиеся продукты и продукты для анаболизма.

Цикл Кребса — ЦТК (схема)



Ферменты цикла Кребса: 1 — цитратсинтаза, 2 — аконитаза, 3 — изоцитратдегидрогеназа декарбоксилирующая, 4 — α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс, состоящий из 3 ферментов и 5 коферментов, 5 — сукцинил-КоА-тиокиназа, 6 — сукцинатдегидрогеназа, 7 — фумараза, 8 — малатдегидрогеназа.

5.2.2. Регуляция цикла Кребса

Лимитирующая реакция всего цикла Кребса — реакция синтеза цитрата (фермент цитратсинтаза). Регуляторные ферменты цикла Кребса:

1. Пируватдегидрогеназа (ингибиторы: АТФ, НАДН + H^+ , цитрат, ацетил-КоА; активаторы: АДФ, НАД⁺, глюкозо-6-фосфат, Ca^{2+} , Mg^{2+} , HS-КоА, фруктозо-1,6-дифосфат).

2. Цитратсинтаза (ингибиторы: АТФ, НАДН + H^+ , ВЖК, сукцинил-КоА; активаторы: НАД⁺, АДФ).

3. Изоцитратдегидрогеназа декарбоксилирующая (ингибиторы: АТФ, НАДН + H^+ ; активаторы: АДФ, НАД⁺, Mn^{2+}).

4. α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс (ингибиторы: АТФ, НАДН + H^+ активаторы: АДФ, НАД⁺).

5.3. Окислительное фосфорилирование

в организме человека

ЦПЭ — это освобождение энергии углерод-водородных и углерод-азотных связей восстановленных эквивалентов в виде АТФ.

Образование АТФ в организме человека протекает в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях клетки, у которых различают: наружную и внутреннюю мембраны, межмембранное пространство, матрикс и кристы. В митохондриях процесс окисления субстратов сопровождается со-

пряженным процессом фосфорилирования, т. е. синтеза из АДФ и фосфорной кислоты молекулы АТФ. Для биосинтеза АТФ необходимы 2 условия:

- 1) потенциал выше 0,2 вольта,
- 2) наличие активного фермента — протонзависимой-АТФ-синтазы.

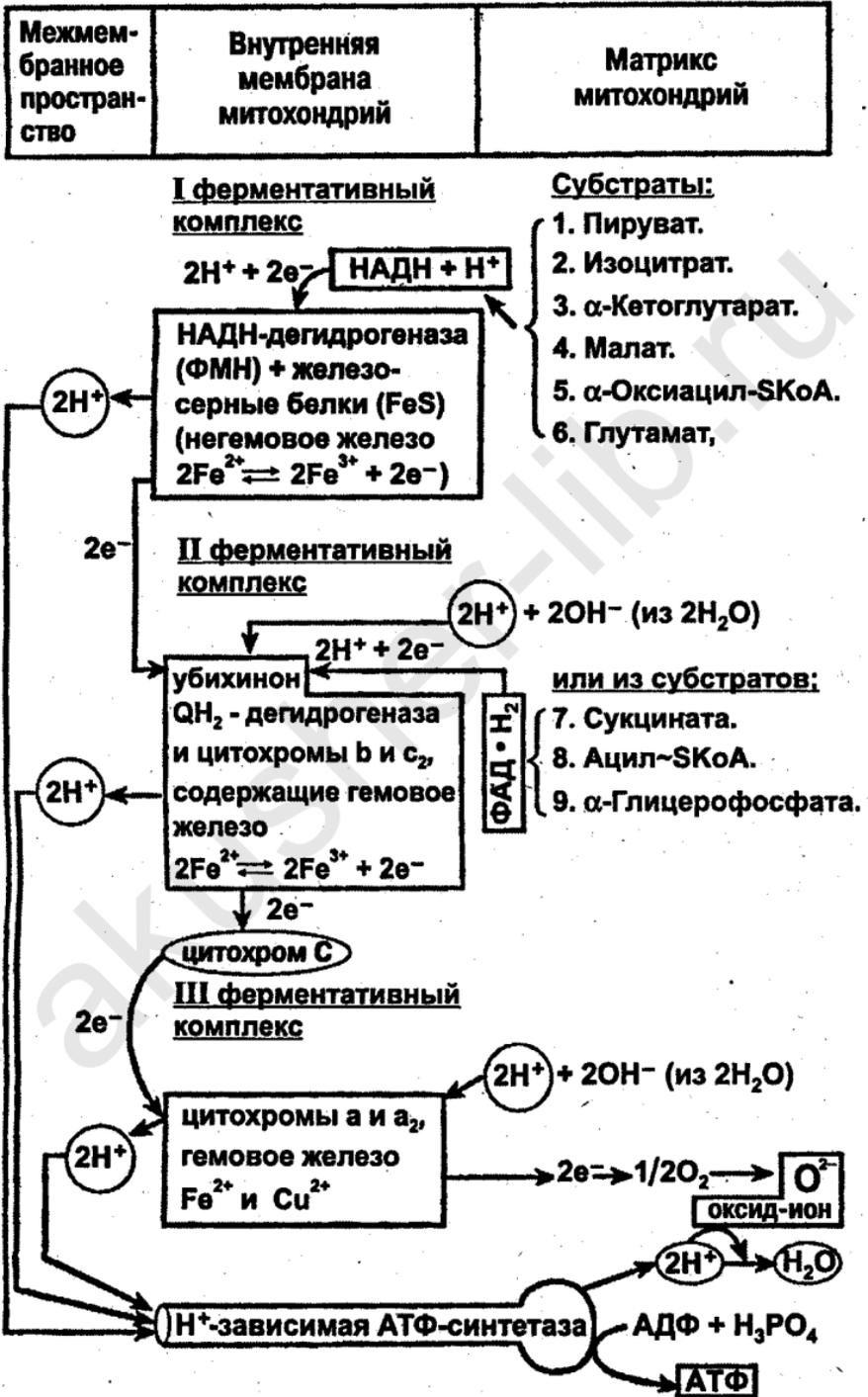
Во внутренней мембране митохондрий встроен ферментный ансамбль дыхательной цепи (цепь переноса электронов — ЦПЭ), состоящий из трех жестко закрепленных (кроме цитохрома С) ферментативных комплексов.

Первый ферментный комплекс ЦПЭ состоит из НАДН-дегидрогеназы с коферментом ФМН и железосерных белков (железосерных центров), содержащих негемовое железо. 1 комплекс катализирует перенос водорода ($2H^+$ и $2e^-$) от восстановленных коферментов НАД-зависимых дегидрогеназ на убихинон. Субстраты, на которые действуют НАД-зависимые дегидрогеназы, находятся в матриксе митохондрий и представлены шестью метаболитами: пируватом, изоцитратом, β -оксиацил-КоА, α -кетоглутаратом, малатом, глутаматом.

Второй ферментный комплекс ЦПЭ — QH_2 -дегидрогеназа. В состав комплекса входят: убихинон, цитохромы b и c_1 , содержащие в качестве коферментов гемовое железо, второй комплекс объединяет в единый путь два процесса в окислительном фосфорилировании:

- 1) катализирует перенос $2H^+ + 2e^-$ с восстановленного убихинона на цитохром c_1 ,
- 2) катализирует перенос $2H^+ + 2e^-$ от восстановленных коферментов ФАД-зависимых дегидрогеназ на цитохром c_1 . Субстраты, на которые действуют ФАД-зависимые дегидрогеназы, находятся в матриксе митохондрий и представлены тремя метаболитами: сукцинатом, глицерофосфатом и ацил-КоА.

Упрощенная схема субстратов и ферментов окислительного фосфорилирования в митохондриях в ЦПЭ



Третий ферментный комплекс ЦПЭ — цитохромоксидазный, состоящий из цитохромов a и a_3 , содержащих в качестве коферментов гемовое железо и ионы меди (II). Третий комплекс катализирует перенос $2e^-$ от цитохрома c на кислород.

В ЦПЭ переносчики протонов и электронов чередуются с переносчиками только электронов, что вызывает перемещение протонов из матрикса в межмембранное пространство и ведет к возникновению на внутренней мембране митохондрий химического потенциала (ΔpH).

Каждый компонент дыхательной цепи характеризуется определенной величиной окислительно-восстановительного потенциала, который возрастает по мере продвижения электронов по ЦПЭ и носит название электрического потенциала (ϕ).

В результате на внутренней мембране митохондрий генерируется электрохимический потенциал: $\mu H^+ = \Delta pH + \Delta \phi$.

На трех участках ЦПЭ величина электрохимического потенциала достигает свыше 0,2 вольта (пункты сопряжения фосфорилирования): 1-й — НАДН — ФМН; 2-й — цитохром b и c_1 ; 3-й — цитохром a — цитохромоксидаза a_3 .

Внутренняя мембрана митохондрий проницаема для протонов лишь в одном направлении: из матрикса в сторону межмембранного пространства. Обратное движение протонов в матриксе возможно лишь через протонные каналы, в которых в неактивной форме находится фермент протонзависимая АТФ-синтетаза.

Таким образом, при обратном токе протонов из межмембранного пространства в матриксе происходит активация протонзависимой АТФ-синтетазы.

Итак, при токе электронов через каждый из указанных трех ферментативных комплексов до кис-

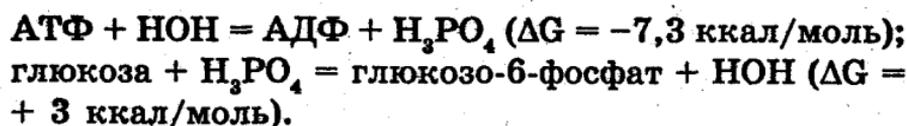
лорота трижды в ЦПЭ создаются необходимые два условия для биосинтеза АТФ («пункты сопряжения», «участники фосфорилирования») и на один окисленный НАДН + H⁺ образуется три молекулы АТФ, а на один окисленный ФАДН₂ — две молекулы АТФ.

Регуляция окислительного фосфорилирования осуществляется на трех уровнях: 1) на уровне количества субстратов окисления; 2) на уровне количества кислорода в митохондриях; 3) на уровне

отношения $\frac{\text{АТФ}}{\text{АДФ} + \text{Н}_3\text{РО}_4}$.

Если в обычных условиях здоровый организм не испытывает недостатка в субстратах окисления и кислорода, то основным регулирующим фактором является «энергетический статус клетки», т. е. соотношение АТФ/АДФ.

Если бы экзоэргические реакции протекали сами по себе, то выделяющаяся энергия терялась бы в первую очередь в виде тепла. Однако если бы она протекала одновременно с эндоэргической реакцией, то выделяющаяся при этом энергия использовалась бы в ходе эндоэргической реакции. Такой процесс носит название энергетического сопряжения и представляет собой основной способ использования энергии в живом организме. В сопряженных реакциях для передачи химической энергии от молекулы с относительно высоким ее содержанием к молекуле с низким содержанием энергии используется общий промежуточный продукт. Например:



Химическая энергия, заключенная в молекуле АТФ, через посредство общих химических продуктов используется для синтеза высокоэнергетических соединений.

Принципы сопряжения биохимических реакций:

1. Эндоэргическая реакция должна протекать совместно с экзоэргической.

2. Обе реакции должны иметь общий промежуточный продукт.

3. Энергия, выделяемая в результате экзоэргической реакции, должна быть больше (по абсолютной величине) энергии, потребляемой в эндоэргической реакции.

5.4. Роль кислорода в метаболизме

Организм человека функционирует в аэробных условиях: 90 % энергии он получает при участии кислорода. Кислород выполняет две важнейшие функции в метаболизме в процессе жизнедеятельности:

1) является конечным акцептором электронов и протонов при биологическом окислении (оксидазный путь использования кислорода);

2) выполняет пластическую функцию: кислород встраивается в процессе микросомального окисления в гидрофобные соединения, переводя их в гидрофильные (оксигеназный путь использования кислорода).

5.5. Токсичность кислорода

Для организма человека токсичность кислорода обусловлена токсичностью его активных форм, которые могут образовываться при переносе электронов от окисляемых субстратов на кислород. К активным формам кислорода относятся: супероксид-ион, гидроксильный радикал, пероксид-ион, синглетный кислород. Данные частицы представляют

собой опасность для жизни клеток вследствие повреждений, которые они способны причинять всем классам биомолекул, особенно белкам и липидам, вызывая перекисное окисление.

В живой клетке происходит детоксикация пероксида водорода и супероксид-иона при участии природных антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, витамина Е, глутатиона) и ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы).

5.6. Макроэргические молекулы — 6 видов

К макроэргическим относятся соединения, при гидролизе которых выделяется энергия не менее 7 ккал/моль. Это число — условная единица, означающая всего лишь некий уровень отсчета, согласно которому АТФ и несколько других соединений отличаются от остальных природных соединений. Соответственно название «макроэргический» употребляется для объединения соединений в группу веществ макроэргических и для указания их особой важности в переносе энергии в живой клетке.

1) *Нуклеозидтрифосфаты.* Наиболее распространенными высокоэнергетическими общими промежуточными продуктами являются нуклеозидтрифосфаты (НТФ), которые могут передавать свою концевую высокоэнергетическую фосфатную группу любой из многочисленных органических молекул-акцепторов (чаще всего энергия образуется в виде АТФ). Особенность высокоэнергетических нуклеотидов состоит в том, что они выступают в качестве универсального источника энергии для большого числа энергозависимых реакций.

Молекула АТФ состоит из аденилатной группы и трех остатков фосфорной группы. Значительная часть свободной энергии этой молекулы обусловлена взаимным электростатическим отталкивани-

ем этих фосфатных остатков аналогично взаимному отталкиванию одноименно заряженных зарядов. Разрыв связей между остатками фосфорной кислоты сопровождается освобождением энергии. Соединением, играющим наиболее важную роль в клеточной энергетике, является АТФ, так как:

1. Химическая энергия запасается путем образования АТФ, сопряженного с катаболическими реакциями расщепления.

2. Затем химически энергия утилизируется путем расщепления АТФ, сопряженного с эндэргическими реакциями синтеза в ходе анаболизма и других процессов, требующих затрат энергии, например активного транспорта и сокращения мышц.

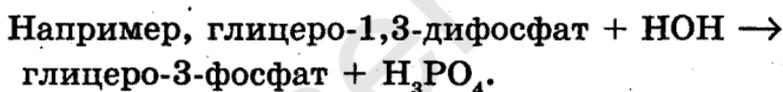
Гидролиз АТФ — термодинамическая движущая сила процессов, которые сами по себе являются термодинамически невыгодными.

АТФ и другие нуклеозидтрифосфаты ответственны за перенос энергии во многих сопряженных реакциях. АТФ — постоянный источник энергии для клетки. Он мобилен и может доставлять химическую энергию в любую часть клетки. Когда клетка нуждается в энергии, единственное, что потребуется для ее получения, — это гидролиз АТФ. АДФ может быть рефосфорилирован в АТФ в результате дыхательной активности или за счет другого высокоэнергетического соединения, например, креатинфосфата, присутствующего в мышечных клетках. Если весь АДФ мышечной ткани превращается в АТФ, то фосфат от АТФ переносится на креатин с образованием креатинфосфата. При этом вновь появляется некоторое количество АДФ, который может, присоединив фосфат, образовать АТФ. При понижении уровня АТФ происходит обратный процесс: фосфат переносится от креатинфосфата на АДФ, и запасы АТФ восстанавливаются.

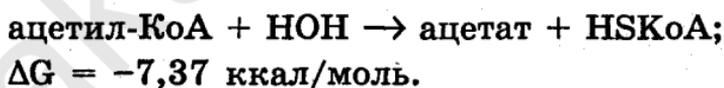
Таким образом, АТФ играет важную метаболическую роль благодаря своему центральному положению в клеточной активности. Он действует как связующее клеточное звено между дыханием и процессами, требующими затраты энергии. При этом его высокоэнергетические фосфатные группы непрерывно отщепляются и замещаются новыми.

2) *Аргининфосфат и креатинфосфат* выполняют роль своеобразных аккумуляторов химической энергии, которые используются для быстрого фосфорилирования АТФ во время энергичного мышечного сокращения. Их называют фосфагенами.

3) *Ацилфосфаты* — макроэргические соединения с ангидридной связью, в которых карбонильный атом углерода ацильной группы особенно легко участвует в реакции с нуклеофилами. Значение $\Delta G = -12,8$ ккал/моль.



4) *Тиоэфиры* играют очень важную роль в метаболизме в качестве метаболически активной формы ацильной группы. В природе основными тиолсодержащими соединениями являются: кофермент А, липоевая кислота, белки с -SH группой:



5) *Восстановленные формы НАДН + H⁺ и НАДФН + H⁺*, будучи синтезированными в клетке, затем вновь окисляются, при этом происходит перенос электронов на кислород. Этот способ используется в качестве основного, посредством которого клетка превращает химическую энергию поступивших извне питательных веществ в утилизируемую метаболическую энергию.

Стандартная энергия гидролиза некоторых соединений
(энергия макроэргов) DG , ккал/моль

Нуклеозидтрифосфаты — 7,3

1,3-Дифосфоглицерат — 11,8

Фосфоенолпируват — 14,8

Ацилтиоэфиры — 7,37

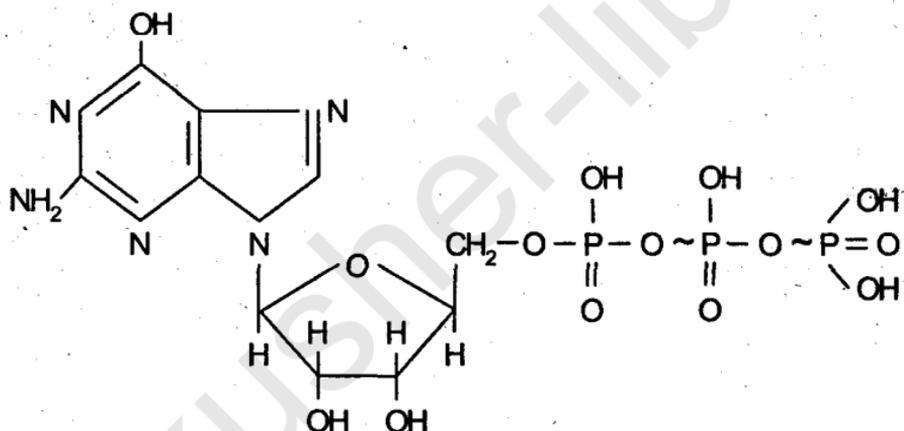
Креатинфосфат — 10,3

Восстановленные эквиваленты (при окислении):

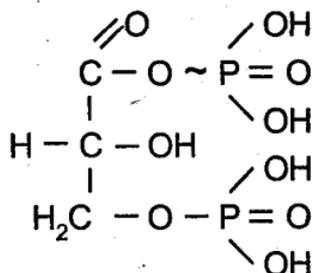
НАДН + H^+ ; НАДФН + H^+ — 52,6

5.7. Структура макроэргических соединений

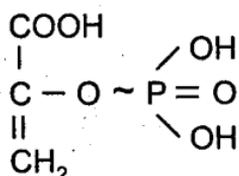
1. НТФ, например ГТФ:



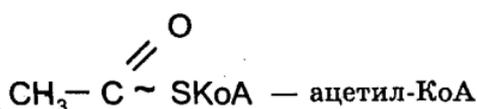
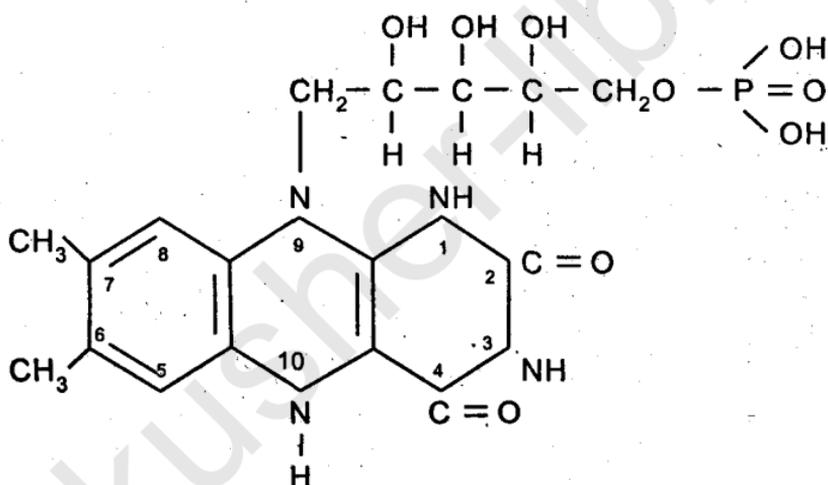
2. 1,3-Дифосфоглицерат:



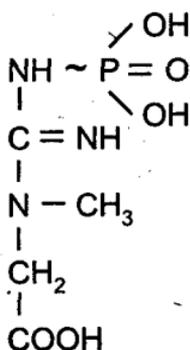
3. Фосфоенолпируват:



4. Ацилтиоэферы:

5. Восстановленные эквиваленты, например ФМН-Н₂:

6. Креатинфосфат:



КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Перечислите признаки живой материи. Чем живая материя отличается от неживой?

2. Что называют метаболизмом? Перечислите этапы метаболизма.

3. Что является источником пластического материала и энергии в организме человека?

4. Что обозначает термин «полноценное питание»?

5. Назовите пути освобождения энергии из продуктов питания в организме человека. Что называем макроэргами? Назовите их.

6. Что относим к специфическим путям превращения веществ в организме человека? Каковы метаболиты специфических путей распада веществ?

7. Что называют «терминальным окислением»? Его стадии.

8. Представьте схему цикла Кребса и назовите субстраты и ферменты 8 стадий. Результаты и значение цикла Кребса в организме человека.

9. Представьте схему ЦПЭ в митохондриях, назовите субстраты и ферменты процесса. Значение кислорода для получения энергии.

10. Регуляция метаболизма в организме на различных уровнях.

Глава 6. Гормоны

6.1. Понятие об эндокринной системе

Гормоны — биологически активные соединения, выделяемые железами внутренней секреции непосредственно в кровь или лимфу и оказывающие регуляторное влияние на метаболизм в организме, перенося сигналы ЦНС в клетки тканей.

Железы эндокринной системы делятся на *центральные* — гипоталамус, гипофиз, эпифиз; и *периферические* — щитовидная железа, паращитовидные железы, поджелудочная железа, надпочечники, тимус, половые железы, плацента. Поджелудочная железа и половые железы — это железы со смешанной секрецией, так как выполняют эндо- и экзокринные функции в организме.

Общее для всех гормонов:

1. Действие на расстоянии от места выделения.
2. Специфичность эффекта.
3. Высокая скорость образования и распада.
4. Высокая биологическая активность.
5. Роль посредника между ЦНС и тканями.

Роль гормонов:

1. Поддержание гомеостаза в организме.

2. Адаптация организма к изменяющимся условиям внешней среды.

3. Поддержание циклических изменений в организме (день-ночь, пол, возраст и др.).

4. Поддержание морфологических и функциональных изменений в онтогенезе.

Гормоны регулируют уже существующие биохимические процессы.

По химическому строению гормоны делятся на 2 большие группы:

I группа — гормоны — белки, пептиды, производные аминокислот;

II группа — производные циклопентанопергидрофенантрена — стероидные гормоны.

Примеры:

гормоны-белки: инсулин, пролактин, соматотропин, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и др.;

гормоны-пептиды: глюкагон, адrenaлкортикотропный гормон (АКТГ), вазопрессин и др.;

гормоны, производные аминокислот: адреналин, тироксин, трийодтиронин;

гормоны-стероиды: тестостерон, кортизол, кортизон, прогестерон и др.

По биохимическим действиям, функциям различают 5 видов гормонов:

1. *Гормоны, регулирующие обмен белков, углеводов, липидов:* инсулин, глюкагон, адреналин, кортизол.

2. *Гормоны, регулирующие водно-солевой обмен в организме:* альдостерон, вазопрессин.

3. *Гормоны, регулирующие обмен ионов кальция и фосфатов в организме:* паратгормон, кальцитонин, кальцитриол.

4. *Гормоны, регулирующие репродуктивную функцию в организме:* половые гормоны (мужские и женские).

5. Гормоны, регулирующие функции эндокринных желез: АКТГ, тиреотропный, лютеинизирующий (ЛГ), фолликулостимулирующий (ФСГ), соматотропин, меланотропный.

В поддержании физиологического уровня гормонов в крови участвует целый ряд механизмов гомеостаза, обеспечивающих точный обмен сигналами между гормон-секретирующей железой и клеткой-мишенью, причем нередко это осуществляется при посредничестве одной или нескольких других эндокринных желез. Наиболее часто встречается механизм регуляции, основанный на отрицательной обратной связи. В особенности это свойственно системе гипоталамус-гипофиз-железа-мишень.

На ЦНС человека действуют внешние и внутренние факторы, вызывая образование нервных импульсов, которые поступают в гипоталамус, в результате чего в гипоталамусе синтезируются либерины и статины: кортиколиберин, фоллиберин, люлиберин, соматолиберин и соматостатин, пролактолиберин и пролактостатин; меланолиберин и меланостатин, являющиеся пептидами по химической природе.

Либерины и статины (рилизинг-факторы) воздействуют на гипофиз (аденогипофиз), вызывая секрецию тропных гормонов: соматотропина, АКТГ, ФСГ, ЛГ, тиреотропина, липотропина, которые воздействуют на периферические эндокринные железы, стимулируя выработку гормонов: инсулина, адреналина, тироксина, половых гормонов, глюкогона, стероидных гормонов надпочечников.

При повышении концентрации гормона происходит ингибирование всей системы путем торможения синтеза и соответственно действия гормонов гипоталамуса; при снижении концентрации вся

система активируется также на уровне гипоталамуса. Особенность именно этой системы состоит в том, что и гормон гипофиза может ее блокировать по короткой петле обратной связи, ингибируя свой собственный синтез. В других случаях отрицательная обратная связь осуществляется с помощью отдельных метаболитов или субстратов, концентрация которых в плазме крови меняется при воздействии гормона на клетку-мишень. Такая тоническая система обеспечивает тончайшую регуляцию уровня гормона в плазме крови.

Гормоны воздействуют на клетки различных тканей избирательно: клетки, имеющие белок-рецептор, специфически взаимодействующий с данным гормоном, называют клетками-мишенями. Белки-рецепторы могут быть расположены как на поверхности, так и в цитозоле клеток. В зависимости от химической природы гормонов и расположения белков-рецепторов различают два механизма передачи гормонального сигнала в клетки-мишени.

I механизм — мембранно-внутриклеточный (для гормонов-белков, пептидов, адреналина, на 10 % тиреоидных). Белки-рецепторы расположены на наружной поверхности цитоплазматической мембраны. Гормоны никогда не проникают в цитозоль клетки. Взаимодействие гормона с белком-рецептором приводит к активации аденилатциклазы и образованию вторичного посредника — ц-АМФ или ц-ГМФ, который в клетке запускает каскадный механизм активации ряда ферментов, изменяющих интенсивность обмена углеводов, белков, липидов.

II механизм — цитозольный (для гормонов стероидной природы и на 90 % — для иодтиронинов). Гормоны с липофильными свойствами проникают через цитоплазматическую мембрану в цитозоль

клетки, взаимодействуя с белками-рецепторами, находящимися в цитозоле. Образованный комплекс «гормон-белок-рецептор» проникает в ядро клетки и на уровне оперона влияет на трансляцию белков-ферментов, являясь индуктором или репрессором.

6.2. Гормоны-белки, гормоны-пептиды.

Механизм действия на организм человека

6.2.1. Инсулин

Инсулин синтезируется β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы в ответ на повышение в крови концентрации глюкозы, ионов кальция, аргинина, лейцина и глутаминовой кислоты под контролем гормонов — соматотропина и соматостатина. По химической природе — белок, имеющий четвертичную структуру, состоит из 4 субъединиц, каждая из которых включает 51 остаток аминокислот. В каждой субъединице имеются 2 полипептидные цепи: цепь А, содержащая 21 остаток аминокислот, и цепь В, содержащая 30 остатков аминокислот. Полипептидные цепи связаны двумя дисульфидными мостиками. В крови содержание инсулина составляет 0–208 пмоль/л, причем присутствует как свободный, так и связанный с белками инсулин. Функционирует инсулин 20 минут.

Белок-рецептор для инсулина представляет собой гликопротеин, состоящий из 4 субъединиц, с молекулярной массой 3×10^5 Д.

Клетки-мишени для свободного инсулина: гепатоциты печени и клетки скелетных мышц; для связанного инсулина — адипоциты жировой ткани. В нервной ткани отсутствуют клетки-мишени для инсулина. Инсулин не проходит через гемато-энцефалический барьер.

Механизм действия инсулина на клетки мишени — мембранно-внутриклеточный.

6.2.2. Глюкагон

Глюкагон синтезируется α -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы в ответ на снижение концентрации глюкозы в крови под контролем гормонов соматотропина и соматостатина. По химической природе — полипептид, состоящий из 29 остатков аминокислот. Концентрация глюкагона в крови от 0 до 60 нг/л. Клетками-мишенями являются гепатоциты печени и адипоциты жировой ткани. Клетки скелетных мышц не содержат белков-рецепторов для взаимодействия с глюкагоном. Механизм действия глюкагона — мембранно-внутриклеточный.

6.2.3. Биологическое действие инсулина

I. Влияние на обмен углеводов:

1. Ускоряет транспорт глюкозы в клетки, так как: а) образует «канальцы» с белками-рецепторами, по которым глюкоза проникает в клетки; б) активирует через аденилатциклазу работу натрий-калиевого насоса.

2. Активирует гликолиз — дихотомический распад глюкозы, так как возрастает активность глюкокиназы, гексокиназы, пируваткиназы и фосфофруктокиназы, т. е. возрастает скорость трех необратимых реакций.

3. Активирует цикл трикарбоновых кислот, так как возрастает активность пируватдегидрогеназного (ПДК) и α -кетоглютаратдегидрогеназного (α -КГДК) комплексов.

4. Активирует процесс биосинтеза гликогена, так как возрастает активность гексокиназы, глюкокиназы, гликогенсинтазы.

5. Активирует пентозофосфатный путь распада глюкозы, так как возрастает активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

6. Ингибирует распад гликогена, так как активация фосфодиэстеразы приводит к разрушению ц-АМФ и инаktivации через ряд ферментов гликогенфосфорилазы.

7. Ингибирует глюконеогенез, снижая активность трех ферментов обходных реакций: пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы и фруктозо-1,6-ди (бис) фосфатазы.

В результате: инсулин снижает уровень глюкозы в крови.

II. Влияние на обмен липидов:

1. Активирует биосинтез ВЖК, так как возрастает активность ацетил-КоА-карбоксилазы, что ведет к более интенсивному образованию малонил-КоА.

2. Активирует биосинтез ТАГ и липопротеинов, так как активация гликолиза приводит к образованию субстрата для биосинтеза ТАГ — фосфодиацетона, из которого образуется α -глицерофосфат; вторым субстратом являются ВЖК, биосинтез которых также активирован инсулином.

3. Ингибирует распад ВЖК в процессе β -окисления, так как интенсивно образующийся малонил КоА является отрицательным аллостерическим модулятором регуляторного фермента β -окисления — карнитин-ацил-трансферазы I.

4. Ингибирует распад ТАГ, так как активирует фосфодиэстеразу, снижает количество ц-АМФ и через ряд ферментов ингибирует ТАГ-липазу.

5. Снижает биосинтез кетоновых тел (кетогенез) за счет активации ЦТК и уменьшения количества субстрата — ацетил-КоА, который расходуется в ЦТК.

В результате: влияние инсулина на обмен липидов — анаболическое.

III. Влияние на обмен белков:

1. Повышает проницаемость аминокислот в клетки тканей за счет образования «каналцев» с белками-рецепторами цитоплазматической мембраны.

2. Усиливает биосинтез белков в клетках тканей, так как в клетках увеличено количество субстратов — аминокислот и энергии — АТФ.

3. Снижает концентрацию аминокислот в крови.

В результате: влияние инсулина на обмен белков — анаболическое.

IV. Влияние на минеральный обмен:

1. Инсулин через аденилатциклазу активирует работу натрий-калиевого насоса, поэтому возрастает проницаемость ионов калия через цитоплазматическую мембрану в клетки. Особенно важно это учитывать для клеток миокарда при лечении заболеваний сердца сердечными гликозидами.

Катаболизм инсулина происходит в гепатоцитах печени под влиянием 2 ферментных систем: глутатион-инсулин-трансдегидрогеназы и инсулин-протеиназы (инсулиназы).

6.2.4. Биологическое действие глюкагона

I. Влияние на обмен углеводов:

1. Ингибирует гликолиз (дихотомический путь распада глюкозы) за счет снижения активности пируваткиназы.

2. Ингибирует ЦТК за счет снижения активности ПДК и α -КГДК.

3. Активирует глюконеогенез по трем причинам: а) накопление 7 промежуточных (общих) субстратов при ингибировании гликолиза; б) накопление ФЭП-субстрата для глюконеогенеза; в) возрастает активность фосфоенолпируваткарбоксихиназы.

4. Активирует распад гликогена, так как возрастает превращение гликогенфосфорилазы «в» в гликоген-фосфорилазу «а» каскадным механизмом через ц-АМФ.

5. Ингибирует биосинтез гликогена, так как снижается активность гликогенсинтеза каскадным механизмом.

В результате: под влиянием глюкагона повышается содержание глюкозы в крови.

II. Влияние на обмен липидов:

1. Активирует распад ТАГ, так как каскадным механизмом активирует ТАГ-липазу.

2. Активирует распад ВЖК в процессе β -окисления, так как активирует карнитин-ацил-трансферазу I.

3. Активирует биосинтез кетоновых тел в печени по двум причинам: а) снижение активности ЦТК приводит к накоплению ацетил-КоА — субстрата кетогенеза; б) повышение β -окисления ВЖК также приводит к увеличению ацетил-КоА.

4. Ингибирует биосинтез ВЖК, снижая активность ацетил-КоА-карбоксилазы и концентрацию малонил-КоА.

5. Снижен биосинтез ТАГ вследствие уменьшения количества субстратов: ВЖК и α -глицерофосфата и недостатка энергии — АТФ.

В результате: глюкагон оказывает катаболическое влияние на обмен липидов. Катаболизм глюкагона происходит в гепатоцитах печени.

Инсулин и глюкагон реципрокно воздействуют на обмен веществ в организме человека.

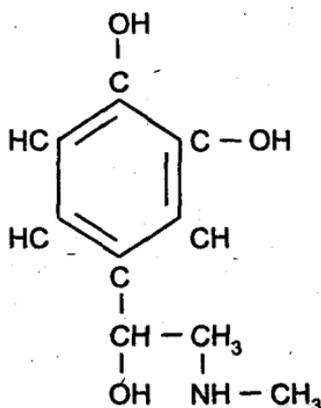
6.3. Гормоны, производные аминокислот.

Механизм действия на организм человека

6.3.1. Адреналин

Адреналин — гормон мозгового слоя надпочечников, синтезируется в ответ на состояние физи-

ческого или нервного стрессов. Секреция его не зависит от концентрации глюкозы в крови.



Адреналин

Биосинтез адреналина идет по схеме: тирозин \Rightarrow диоксифенилаланин (ДОФА) \Rightarrow дофамин \Rightarrow норадреналин \Rightarrow адреналин.

Адреналин и норадреналин называют катехоламинами, но гормональной активностью обладает адреналин, а норадреналин является нейромедиатором.

Клетками-мишенями для адреналина являются клетки скелетных мышц, печени, сердца, сердечно-сосудистой системы и жировой ткани. Функционирует адреналин 1 минуту. Механизм действия — мембранно-внутриклеточный.

6.3.2. Биологическое действие адреналина

I. Влияние на углеводный обмен (прежде всего в скелетных мышцах, а затем в печени):

1. Усиливает распад глюкозы в процессе гликолиза, активируя фосфофруктокиназу.

2. Усиливает глюконеогенез в печени за счет активации 4 ферментов: пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-ди-(бис)-фосфатазы и глюко-6-фосфатазы.

3. Усиливает распад гликогена, активируя каскадным механизмом, через аденилатциклазную систему, гликоген-фосфорилазу.

4. Ингибирует биосинтез гликогена, так как через аденилатциклазную систему инактивирует гликоген-синтазу.

В результате: адреналин повышает содержание глюкозы в крови.

II. Влияние на обмен липидов:

1. Усиливает распад ТАГ, активируя каскадным механизмом ТАГ-липазу.

2. Усиливает распад ВЖК в процессе β -окисления.

3. Повышает содержание ВЖК, холестерина и фосфоглицеридов в крови.

Адреналин подавляет секрецию инсулина, повышает секрецию глюкагона.

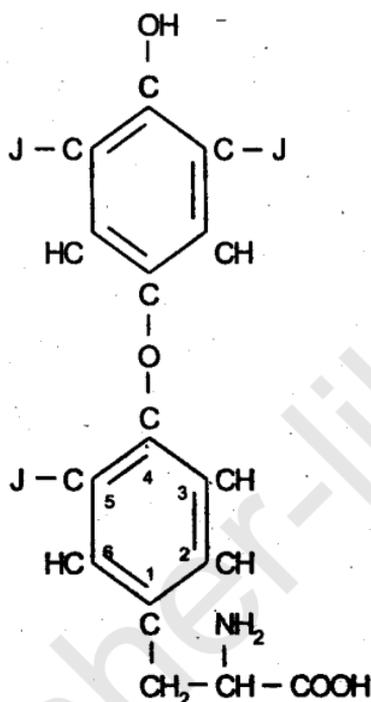
Катаболизм адреналина протекает в гепатоцитах печени под влиянием ферментов моноаминоксидазы (МАО) и катехол-О-метил-трансферазы (КОМТ) с образованием 80% ванилил-миндальной кислоты, 15% — метадреналина, которые выделяются почками с мочой, лишь 5% адреналина выделяются с мочой неизмененными.

6.3.3. Тиреоидные гормоны

Иодтиронины — тироксин (тетраиодтиронин) (T_4) и трииодтиронин (T_3) — синтезируются в щитовидной железе под влиянием тиреотропина, выделяемого гипофизом. На выделение тиреотропина гипофизом влияет тиреолиберин, секретлируемый гипоталамусом. Химическая природа иодтиронинов — иодированные производные аминокислоты тирозина. Клетками-мишенями для иодтиронинов являются гепатоциты печени, адипоциты жировой ткани, клетки мышечной ткани, в том числе мио-

карда. Нет рецепторов к иодтиронинам в клетках соединительной ткани, мозге.

Механизм действия: 10% — мембранно-внутриклеточный, 90% — цитозольный.



Трииодтиронин (T_3)

6.3.4. Биологическое действие иодтиронинов

1. Индуцируют биосинтез более 100 окислительно-восстановительных ферментов, активируя тканевое дыхание.

2. Активируют ферменты челночных переносов водорода из цитозоля в митохондрии, усиливая активность ЦПЭ.

3. Активируют процессы репликации ДНК.

4. Активируя аденилатциклазу, затем каскадным механизмом:

а) активируют гликогенфосфорилазу, вызывая распад гликогена, повышают уровень глюкозы в

крови; снижают биосинтез гликогена, инактивируя гликогенсинтазу;

б) активируют ТАГ-липазу, усиливают липолиз (распад) триацилглицеринов.

5. Активируют протеолиз белков в тканях.

6. Активируют работу натрий-калиевого насоса.

7. Через повышение генерации АТФ усиливают теплопродукцию.

8. Оказывают пролиферативный эффект.

9. Влияют на дифференцировку тканей.

В крови основная часть иодтиронинов находится в связи с белками: тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), тироксинсвязывающим преальбумином (ТСПА); тироксинсвязывающим альбумином (ТСА). Гормональное действие оказывают лишь свободные формы гормонов. Биосинтез белков, связывающих иодтиронины, активируется половыми гормонами, поэтому при климаксе, после удаления яичников, снижении выделения половых гормонов увеличивается в крови количество свободных форм иодтиронинов, что ведет к агрессивным состояниям.

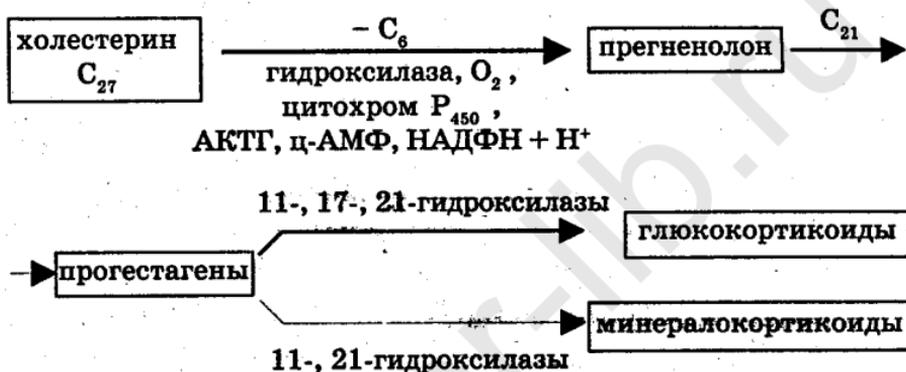
T_4 функционирует 15 дней, T_3 функционирует 3 дня.

Катаболизм иодтиронинов происходит вначале в печени, сердце, почках, мышцах под влиянием трансаминазы, иодтирониндегалогеназы и тироксиндегалогеназы, что ведет к образованию дифенильных производных, которые после образования фенолов в печени подвергаются реакции конъюгации с ФАФС и УДФ ГК с образованием парных серных и глюкуроновых кислот, выделяемых почками с мочой.

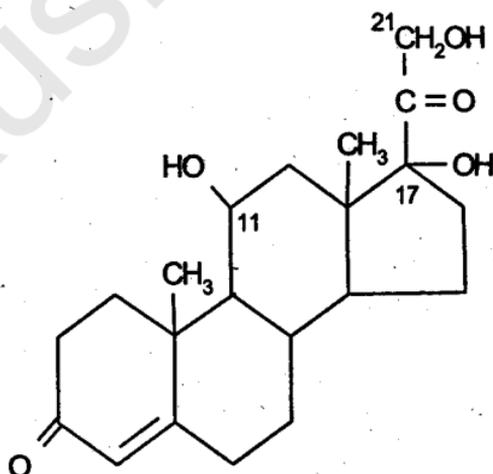
6.4. Стероидные гормоны и механизм их действия на организм человека (глюкокортикоиды)

К стероидным гормонам относятся гормоны коркового слоя надпочечников и половые гормоны.

Биосинтез гормонов коркового слоя надпочечников идет в организме по схеме:



К глюкокортикоидам относят кортизол (80%), кортизон (10%), кортикостерон (10%).



кортизол

6.4.1. Регуляция биосинтеза глюкокортикоидов

Эндогенный ритм организма человека (сон-бодрствование, день-ночь, питание-голод), эмоциональные и физические стрессы воздействуют на ЦНС, которая в ответ посылает нервные импульсы в гипоталамус, вырабатывающий кортиколиберин (кортикотропин-рилизинг-гормон — КРГ). КРГ воздействует на гипофиз, который выделяет АКТГ, под влиянием которого в корковом слое надпочечников вырабатываются глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Транспорт в крови — α -глобулинами в виде транскортина. Гормональное действие оказывают свободные гормоны. Механизм действия глюкокортикоидов — цитозольный.

Клетки-мишени для глюкокортикоидов — печень, мышцы, лимфоидная ткань, соединительная ткань, жировая ткань, клетки ЦНС.

В сутки в среднем синтезируется 10–20 мг глюкокортикоидов; содержание в крови днем — 0,28–0,41 мкмоль/л, ночью — 0,55–2,2 мкмоль/л.

6.4.2. Биологическое действие глюкокортикоидов

1. На обмен углеводов:

Глюкокортикоиды активируют фермент фосфатазу, результатом чего является следующая противоположная направленность протекающих процессов в печени и скелетных мышцах:

В печени:

1. Активирует биосинтез гликогена, так как дефосфорилирование гликогенсинтазы приводит к возрастанию ее активности.

В скелетных мышцах:

1. Ингибирует биосинтез гликогена, так как активации гликогенсинтазы в мышцах не происходит (в мышцах отсутствует фосфатаза).

2. Ингибирует распад гликогена, так как после дефосфорилирования падает активность гликогенфосфорилазы «а».

3. Снижается гликолиз, так как интенсивно протекает биосинтез гликогена.

2. Активирует распад гликогена до глюкозо-6-фосфата.

3. Активируется гликолиз, так как идет распад гликогена, в результате чего в мышцах образуется больше энергии.

В печени глюкокортикоиды активируют глюконеогенез, так как возрастает активность 7 ферментов:

- 1) пируваткарбоксилазы,
- 2) фосфоенолпируваткарбоксикиназы,
- 3) триптофанпирролазы,
- 4) сериндегидратазы,
- 5) треониндегидратазы,
- 6) тирозинаминотрансферазы,
- 7) аланинаминотрансферазы.

Последние 5 ферментов способствуют образованию из аминокислот субстратов для глюконеогенеза. Концентрация глюкозы в крови возрастает. Таким образом: глюкокортикоиды на печень оказывают анаболическое влияние, на скелетные мышцы, жировую, соединительную и лимфоидную ткани — катаболическое действие.

II. Влияние на обмен белков:

1. В скелетных мышцах, лимфоидной и соединительной тканях глюкокортикоиды подавляют биосинтез белков, усиливают протеолиз белков и выход аминокислот в кровь.

2. В соединительной и костной тканях глюкокортикоиды тормозят биосинтез коллагена и фибронектина, что является причиной сморщивания кожи (появление морщин) и одной из причин усиления резорбции кости — остеопороза.

3. Снижение биосинтеза γ -глобулинов в иммунокомпетентных клетках приводит к снижению иммунитета в организме человека.

4. Обладают противовоспалительным действием:
а) инактивируя фосфолипазу A_2 и снижая количество одного из медиаторов воспаления – простагландинов;

б) снижают фагоцитоз, уменьшая биосинтез лимфоцитов, моноцитов;

в) снижают накопление лейкоцитов в местах воспаления.

5. Снижая биосинтез коллагена и фибронектина, устраняют образование рубцов в местах воспаления (или ожогов).

6. Обладают антиаллергическим действием.

III. Влияние на обмен липидов:

В мышечной, лимфатической, соединительной и жировой тканях глюкокортикоиды проявляют катаболическое действие и вызывают снижение проницаемости клеточных мембран и соответственно торможение поглощения глюкозы и аминокислот, а в печени — противоположное действие. В жировых клетках, вследствие снижения поступления и распада глюкозы, отсутствует α -глицерофосфат, необходимый для биосинтеза ТАГ, поэтому:

1) биосинтез ТАГ в жировых депо снижен;

2) концентрация ВЖК в крови увеличивается;

3) активизируется распад ВЖК в процессе β -окисления;

4) увеличивается биосинтез кетоновых тел в печени и выход их в кровь;

5) в конечностях человека активизируется липолиз ТАГ (распад ТАГ);

6) в верхней части туловища и на лице активизируется липогенез (биосинтез ТАГ).

6.5. Гормоны половых желез. Механизм действия на организм человека

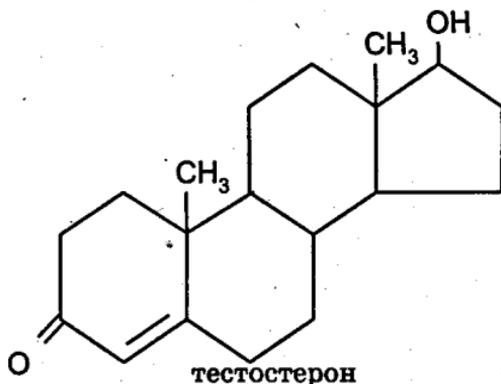
6.5.1. Половые железы

Это железы со смешанной секрецией: в кровь выделяют половые гормоны, наружу — половые клетки-гаметы. Половые гормоны — это стероидные гормоны; в процессе биосинтеза все образуются из одного предшественника — холестерина (C_{27}), и до прогестагенов (C_{21}) все стероидные гормоны синтезируются с помощью одних и тех же ферментов, по единому пути (см. предыдущую тему).

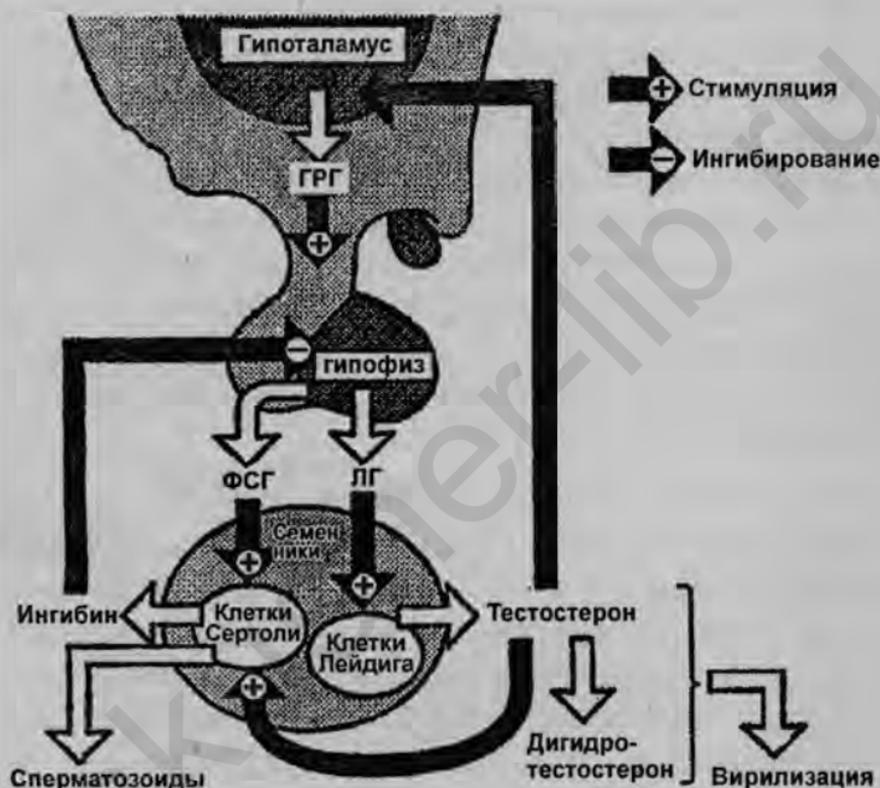
6.5.2. Мужские половые гормоны

Биосинтез мужских половых гормонов протекает в семенниках. Регуляция биосинтеза: гипоталамус выделяет гонадолиберин (декапептид) ГРГ, воздействующий на гипофиз, который в ответ на это выделяет 2 гормона: фолликулостимулирующий (фоллитропин — ФСГ) и лютеинизирующий (лютропин — ЛГ).

ФСГ, воздействуя на семенники, вызывает сперматогенез и созревание сперматозоидов. ЛГ, воздействуя на клетки Лейдига семенников, вызывает биосинтез мужских половых гормонов-андрогенов, в основном тестостерона. В предстательной же-



лезе тестостерон под влиянием фермента C_{19} -стероид- α -редуктазы восстанавливается в дигидротестостерон, обладающий большей гормональной активностью. Образовавшиеся андрогены в свою очередь по механизму обратной связи влияют на биосинтез гонадолиберина в гипоталамусе.



Биосинтез тестостерона идет из женского полового гормона прогестерона, который образовался из прогестагенов. В превращении прогестерона (C_{21}) в тестостерон (C_{19}) участвуют ферменты: C_{17-19} -лиаза и 17-гидроксилаза. В крови андрогены находятся в связанном состоянии с секс-гормонсвязывающим глобулином (СГСГ). Гормональной активностью обладают свободные андрогены.

Влияние андрогенов на мужской организм

Андрогены участвуют в:

- 1) половой дифференцировке;
- 2) сперматогенезе;
- 3) развитии вторичных половых признаков;
- 4) характерном поведении;
- 5) росте скелетно-мышечной системы.

Влияние андрогенов на метаболизм:

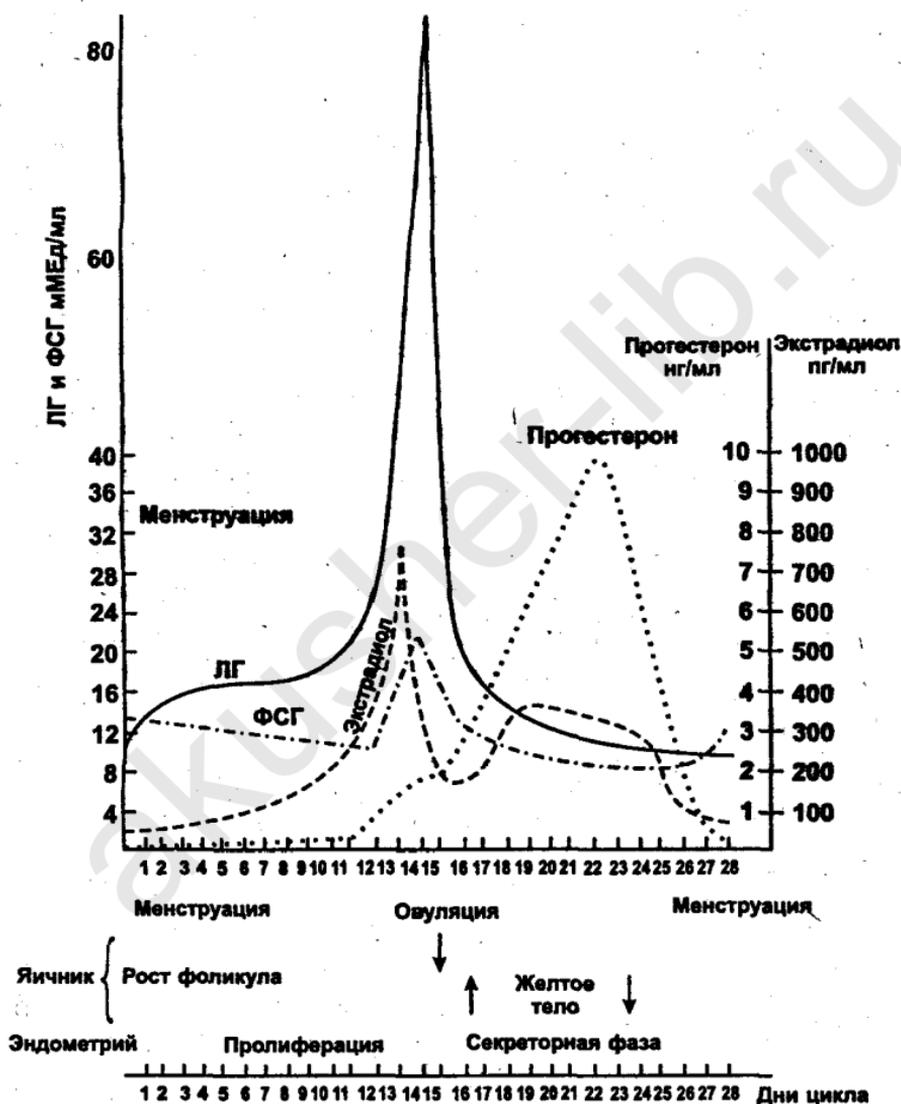
- 1) индукция ферментов тканевого дыхания;
- 2) индукция ферментов синтеза ядерных ДНК (репликации);
- 3) индукция ферментов процесса транскрипции;
- 4) индукция ферментов биосинтеза белка – трансляции (особенно важно: белков-рецепторов для ЛНП, тироксинсвязывающего глобулина, белков мышц и др.);
- 5) индукция ферментов распада липидов в тканях (липолиз).

6.5.3. Женские половые гормоны

Женские половые гормоны, влияющие на организм женщин с 1 по 14-й день овариального цикла, называются эстрогенами и синтезируются в фолликулах яичников; женские половые гормоны, влияющие на организм женщины с 15 по 28-й день овариального цикла (а если наступила беременность, то почти до начала родов), называются прогестинами (прогестерон) и синтезируются в желтом теле, образующемся на месте лопнувшего созревшего фолликула яичника, из которого вышла яйцеклетка. Регуляция биосинтеза женских половых гормонов: гипоталамус выделяет гонадолиберин, воздействующий на гипофиз, который выделяет 2 гормона — ФСГ и ЛГ.

Под влиянием ФСГ с 1-го дня овариального (менструального) цикла в фолликуле (или фолликулах)

яичника женщины начинает созревать яйцеклетка, находящаяся в Граафовом пузырьке. При этом созревающий фолликул яичника выделяет в кровь гормоны — эстрогены, в основном — эстрадиол (C_{18}).



Концентрация гормонов в крови в ходе структурных и функциональных изменений яичников и эндометрия при менструальном цикле у женщин.

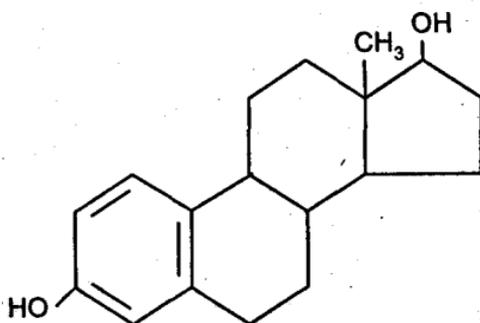
Выделение значительного количества эстрадиола тормозит выделение ФСГ и стимулирует выделение в кровь ЛГ. При определенной концентрации ФСГ, ЛГ и эстрогенов в результате их совместного гормонального воздействия (на 12–14-й день овариального цикла), происходит разрыв созревшего фолликула и выход зрелой яйцеклетки в брюшную полость (овуляция).

На месте разорвавшегося фолликула сначала образуется кровяной сгусток, в который откладываются липиды, и возникает новая эндокринная железа — желтое тело.

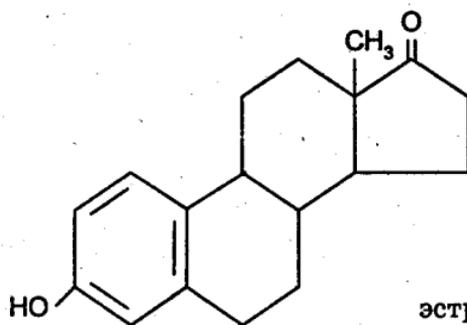
Желтое тело под влиянием ЛГ разрастается и продуцирует женский половой гормон — прогестерон (C_{21}), который оказывает влияние на организм женщины с 15-го по 28-й день овариального цикла (если не наступила беременность), а если наступила беременность, то желтое тело разрастается, покрывая почти весь яичник, и выделение прогестерона им продолжается почти вплоть до родов, причем беременность поддерживается не только прогестероном желтого тела, но и прогестероном, который при беременности начинает выделять образовавшаяся плацента.

Женские половые гормоны

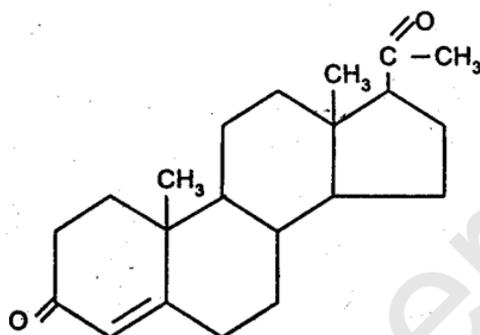
1) Эстрогены:



эстрадиол (C_{18})

эстрон (C_{18})

2) гормон желтого тела:

прогестерон (C_{21})

Биосинтез прогестерона происходит из прогестагенов (C_{21}), под влиянием ЛГ и 2 ферментов: изомеразы и 3-гидроксистероиддегидрогеназы. Из прогестерона синтезируется тестостерон (C_{19}) (см. выше), а из тестостерона под влиянием ФСГ и ферментов C_{10-19} -лиазы и ароматазы образуется эстрадиол.

Влияние женских половых гормонов на организм женщины

Женские половые гормоны участвуют в:

- 1) половой дифференцировке;
- 2) развитию вторичных половых признаков;
- 3) характерном поведении женщины;
- 4) овуляции;
- 5) росте и развитии хрящей;
- 6) обеспечивают репродуктивную функцию.

Влияние на метаболизм:

- 1) индуцируют биосинтез ферментов гликолиза;
- 2) индуцируют биосинтез ферментов пентозофосфатного пути распада глюкозы;
- 3) индуцируют биосинтез ферментов трансляции (биосинтеза белков, особенно белков-рецепторов для ЛНП, белков, связывающих гормоны в крови);
- 4) индуцируют ферменты биосинтеза липидов в тканях (липогенез);
- 5) активация анаболических процессов.

Влияние эстрогенов на организм женщины:

- 1) обуславливают фазу пролиферации в эндометрии матки;
- 2) поддерживают температуру тела 36,4–36,5 °С;
- 3) повышают возбудимость миометрия;
- 4) повышают сократимость миометрия;
- 5) при определенной концентрации стимулируют секрецию лютропина гипофизом;
- 6) при определенной концентрации ФСГ, ЛГ и эстрогенов происходит овуляция.

Влияние прогестерона на организм женщины:

- 1) обуславливает фазу секреции в эндометрии.
- 2) поддерживает температуру тела 36,8–36,9 °С.
- 3) тормозит созревание яйцеклетки в фолликулах;
- 4) тормозит овуляцию;
- 5) тормозит созревание нового фолликула и выделение эстрогенов;
- 6) трансформирует эндометрий в децидуальную ткань матки;
- 7) снижает сократимость и возбудимость миометрия;
- 8) создает условия для имплантации оплодотворенной яйцеклетки;
- 9) при наступлении беременности – сохранение беременности;
- 10) стимуляция развития молочной железы.

6.5.4. Гормоны фетоплацентарной системы

Во время беременности формируется 3-я эндокринная железа в организме женщины — это плацента, которая вместе с тканями растущего плода секретирует в кровь следующие гормоны:

- а) прогестерон;
- б) хориогонадотропин;
- в) плацентарный лактоген;
- г) тиреотропин.

Эти гормоны изменяют метаболизм в организме женщины, создавая условия для роста и развития плода, сохранения беременности, подготовки молочных желез к лактации.

6.5.5. Патология у женщин

Это адреногенитальный синдром. Он характеризуется гиперплазией коры надпочечников и повышенным образованием андрогенов, что связано с дефектом ферментативной системы 11- и 21-гидроксилаз, вследствие чего не синтезируются глюко- и минералокортикоиды, а только половые гормоны.

Признаки: гетеросексуальный тип, раннее половое созревание, маскулинизация, вирилизация.

Катаболизм половых гормонов — распад большей части половых гормонов идет в печени до 17-кетостероидов, которые в реакциях конъюгации с ФАФС и УДФГК образуют парные серные и глюкуроновые кислоты, выделяющиеся почками в мочу; с мочой выбрасываются наружу.

6.5.6. Патология выделения глюкокортикоидов

(у мужчин и женщин)

I. Избыток — гиперкортицизм — приводит к заболеванию — болезнь Иценко-Кушинга. Основные признаки: гипергликемия, усиленный глюко-

неогенез, снижение иммунитета, остеопороз, атрофия кожи.

II. Снижение биосинтеза глюкокортикоидов — гипокортицизм — болезнь Аддисона. Основные признаки: гипогликемия, исхудание, гиперпигментация кожи, гипотония, мышечная слабость.

Сроки действия глюкокортикоидов — 70–90 мин. Катаболизм глюкокортикоидов происходит в печени до 17-кетостероидов, которые затем вступают в реакции конъюгации с ФАФС или с УДФ ГК, образуя парные серные и глюкуроновые кислоты, которые выделяются почками и с мочой выбрасываются наружу.

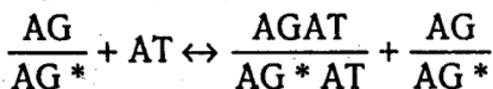
6.6. Современные радиоиммунологические лабораторные методы исследования функций эндокринной системы

Прогресс в медицине и биохимии стал возможным в значительной мере благодаря появлению ряда принципиально новых аналитических методов, к числу которых относится и радиоиммунологический метод (методы — связывания). Все эти методы пришли на смену трудоемким методам определения концентрации биологических активных веществ (в основном гормонов), основанным на оценке их биологической активности. Главное отличие методов связывания от биологических состоит в том, что они дают возможность судить о количестве анализируемого вещества не по биологической активности, а по количеству комплекса, образовавшегося при взаимодействии этого вещества с так называемым связывающим агентом.

Иммуноанализ — это качественное или количественное определение вещества (антигена) на осно-

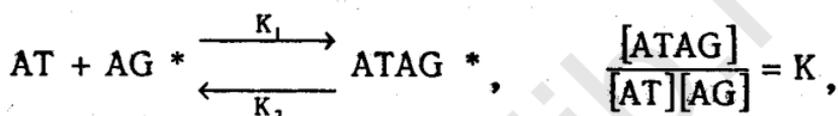
вании его реагирования с соответствующим анти-телом, которое и является критическим реагентом.

В 1960 году были опубликованы работы Р. Ялова, С. Берсона и Р. Экинса, в которых описывался совершенно новый принцип иммуноанализа и связанных с ним методов. РИА основывается на использовании высокоспецифичного связывающего реагента, т. е. антитела, и очень чувствительного индикатора, обычно радиоактивного изотопа. Чувствительный метод меченых атомов позволил измерить реакцию между меченым антигеном и соответствующими антителами. Введение РИА в клиническую химию ознаменовало начало новой эры. Оказалось возможным определять клинически важные молекулы, например — гормоны, витамины, лекарства, с до сих пор неведомой степенью чувствительности и специфичности. Трудоемкие биоиспытания, которые могут проводиться в специализированных лабораториях, были заменены методами, которые стали доступными обычным лабораториям больниц, так как фармацевтическая и биомедицинская промышленность начала изготавливать наборы для РИА в больших количествах. В классическом методе РИА меченые и немеченые антигены конкурируют за ограниченное число мест связывания антител, т. е. антиген находится в избытке по отношению к антителу.



При этом допускается достижение реакцией стабильного состояния или она останавливается после определенного промежутка времени, после чего связанные и свободные изотопы-индикаторы разделяются различными методами. Большинство методов РИА являются гетерогенными, т. е. связан-

ный и свободный антигены должны быть разделены. Количество несвязанного меченого антигена прямо пропорционально количеству неизвестного антигена в пробе. Результат считывается со стандартной кривой, полученной при известном количестве антигена. Чувствительность, т. е. предел детектирования РИА, зависит в основном от ассоциативной константы K антитела и удельной активности изотопа-индикатора. Таким образом, антитела с высоким значением K являются предпочтительными для РИА:



где K — константа равновесия.

Расход антител на исследования является небольшим, так как антиген должен быть в избытке. Это ведет к увеличению времени, необходимого для достижения равновесия в реакции, что может быть недостатком РИА по сравнению с некоторыми другими системами. Радиоизотопы широко применяются как индикаторы в сравнительных иммуноанализах, и их единственный недостаток заключается в ограниченной стабильности и возможном радиоактивном повреждении индикатора при очень высоком удельном введении меченых атомов. Альтернативные индикаторы, такие, как меченые ферменты и флюорозонды, дают мало преимуществ, за исключением более высокой стабильности.

Антитела, используемые для иммуноанализа в клинической химии, должны обладать высокой avidностью и исключительной специфичностью. Кроме того, их количество должно быть постоянным. Несмотря на трудности, связанные с гетерогенностью антител, т. е. поликлональностью, для всех обычных антисывороток иммуноанализы для

клинических целей были разработаны в 60-е и 70-е годы.

В 1975 году Г. Келлер и С. Мильштейн опубликовали классическую работу о производстве моноклональных антител против предварительно выбранного антигена путем слияния образующих антитело лимфоцитов с определенными опухолевыми клетками, получая тем самым непрерывно дейщиеся не умирающие клеточные линии, так называемые гибриномы, которые продуцируют для любых практических целей неограниченное количество отдельного гомогенного вида антител, т. е. моноклональные антитела.

Преимущества моноклональных антител в иммуноанализе по сравнению с поликлональной антисывороткой: неограниченное количество, постоянное качество, охарактеризованная специфичность, известная аффинность. Со временем моноклональные антитела полностью заменят поликлональные антисыворотки в РИА наборах.

Моноклональные антитела дали возможность разработать иммуноанализы, основанные на ином принципе, чем РИА, т. е. иммунометрический анализ:

АТ



В иммунометрическом анализе антитело присутствует в избытке, что требует исключительно высокой специфичности, которая часто может быть достигнута только с моноклональными антителами.

Если сравнить иммунометрический и конкурирующий анализы, то можно сделать следующее заключение: иммунометрические методы являются более чувствительными, они могут быть совершенно специфичными при использовании двух моноклональных антител в анализах сандвичного типа,

а методы, используемые для сравнения, являются в основном также очень специфичными.

Иммунометрические анализы могут проводиться намного быстрее, чем сравнительные, так как антитела можно добавлять в большом избытке, достигая быстрого окончания реакции. Эти преимущества привели к тому, что ИРМА в основном заменили РИА при определении некоторых протеинов и пептидов. Для небольших молекул РИА остается доминирующим методом.

В заключение можно сказать, что иммуноанализы представляют собой быстро развивающуюся новую интересную область в сегодняшней клинической химии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что называют гормонами? Как они классифицируются по химическому строению?

2. Какова роль и функции гормонов в организме человека?

3. Как действуют гормоны на клетки мишени? Каков механизм передачи гормонального сигнала в клетки-мишени?

4. Назовите гормоны гипоталамуса, их химическую природу и действие.

5. Перечислите гормоны гипофиза (аденогипофиза), их химическую природу и действие, клетки-мишени.

6. Назовите гормоны поджелудочной железы, их химическую природу, механизм действия, клетки-мишени.

7. Каково влияние инсулина на обмен углеводов, липидов, белков?

8. Каково влияние глюкагона на обмен углеводов и липидов?

9. Укажите пути катаболизма гормонов поджелудочной железы.

10. Назовите гормон мозгового слоя надпочечников, его химическую природу, клетки-мишени, влияние на метаболизм.

11. Назовите гормоны коркового слоя надпочечников, их химическую природу, механизм действия на метаболизм.

12. Назовите заболевания, связанные с патологией выделения инсулина и адреналина.

13. Назовите заболевания, связанные с патологией глюкокортикоидов.

14. Назовите гормоны щитовидной железы, химическую природу, механизм действия на метаболизм, клетки-мишени.

15. Какие гормоны относятся к мужским половым гормонам? Их химическая структура и механизм действия на организм.

16. Какие гормоны относятся к женским половым гормонам?

17. Биологическое значение и влияние на метаболизм женских половых гормонов в организме женщины в различные периоды овариального цикла.

18. Катаболизм стероидных гормонов в организме человека.

Глава 7. Контроль качества лабораторных исследований

По определению экспертов Международного Союза чистой и прикладной химии (1993) и Всемирной Организации здравоохранения (1981), под внутрिलाбораторным контролем качества понимают систему осуществляемых персоналом лаборатории мероприятий, которые направлены как на оценку того, достаточна ли надежность получаемых результатов для выдачи их лабораторией, так и на устранение причин неудовлетворительных характеристик этих результатов.

Проведение внутрिलाбораторного контроля качества охватывает три этапа:

- I — контроль качества преаналитической стадии;
- II — контроль качества аналитической стадии;
- III — оценку результатов внутрिलाбораторного контроля качества.

На преаналитической стадии предусмотрен контроль:

- 1) соответствия лабораторных приборов и оборудования планируемому виду исследований;
- 2) оптимизации приготовления реактивов и процедур выполнения анализа;

3) соответствия применяемых аналитических процедур рекомендованным либо унифицированным методам исследований;

4) уровня подготовленности персонала.

На аналитической стадии контролируют:

1) идентичность свойств контрольных образцов (например, слитой сыворотки) и исследуемых проб;

2) стабильность условий, в которых оцениваются базовые характеристики (точность и отклонение) данного метода анализа;

3) идентичность обработки контрольных образцов и исследуемых проб на всех этапах исследования;

4) простоту и ясность представления результатов внутрилабораторного контроля качества;

5) наличие четких критериев браковки результатов анализа (контрольных правил).

Оценка результатов внутрилабораторного контроля качества предусматривает:

1) тщательный анализ ошибок каждого цикла внутрилабораторного контроля качества и принятие корректирующих мер;

2) регулярный анализ результатов внутрилабораторного (а также межлабораторного) контроля качества в динамике с целью выявления тенденций в работе лаборатории. Статистический анализ исследований проводится также в особых случаях, а именно:

а) если результаты исследования контрольного материала выходят за пределы $\bar{x} \pm 2S$;

б) при налаживании нового метода;

в) при использовании новой измерительной аппаратуры, новой партии реактивов, новой серии контрольного материала и т. д.;

г) при приеме на работу нового сотрудника.

При проведении контроля качества лабораторных исследований используются следующие термины.

Метод референтный — метод, показывающий максимальную аналитическую специфичность и точность результатов измерения. Результаты, полученные с его помощью, позволяют дать оценку результатам анализа, полученным другими методами.

Случайные ошибки — отклонения в повторном определении каких-либо параметров в одной и той же пробе, изменяющиеся непредсказуемым образом.

Систематические ошибки — погрешности, одинаковые по знаку, происходящие от определенных причин, влияющих на результат либо в сторону увеличения, либо в сторону уменьшения. Систематические ошибки можно предусмотреть и устранить или ввести соответствующие поправки. Величина систематической ошибки характеризует точность результатов исследования.

Контрольный материал — материал, предназначенный для осуществления контроля качества лабораторных исследований и приближающийся по наиболее существенным свойствам к исследуемому и анализируемому материалу.

Контроль качества внутренний (внутрилабораторный) — система мер, предназначенных для оценки качества результатов анализа, полученных в лаборатории.

Внешняя оценка качества — контроль сравнимости результатов, полученных в нескольких лабораториях на одном и том же контрольном материале одними и теми же методами или методами, дающими статистически достоверно совпадающие результаты.

Сходимость измерений — качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов из-

мерений, выполняемых в одинаковых условиях (воспроизводимость в серии).

Воспроизводимость измерений — качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов измерений, выполняемых в различных условиях (в различное время, в различных местах, разными людьми).

Точность измерений — качество измерений, отражающее близость их результатов к истинному значению измеряемой величины. Высокая точность измерений соответствует малым погрешностям всех видов, как систематических, так и случайных.

Погрешность измерения — отклонение результата измерения от истинного значения измеряемой величины.

Систематическая погрешность измерения — составляющая погрешность измерения, остающаяся постоянной или закономерно изменяющаяся при повторных измерениях одной и той же величины.

Правильность измерений — качество измерений, отражающее близость к нулю систематических погрешностей в их результатах.

Случайная погрешность измерения — составляющая погрешности измерения, изменяющаяся случайным образом при повторных измерениях одной и той же величины.

Аналитическая серия — совокупность измерений лабораторного показателя, выполненных одновременно в одних и тех же условиях без перенастройки и калибровки аналитической системы.

Внутрисерийная воспроизводимость (сходимость измерений) — качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов измерений, выполняемых в одной и той же аналитической серии.

Межсерийная воспроизводимость — качество измерений, отражающее близость друг к другу резуль-

татов измерений, выполняемых в разных аналитических сериях.

Общая воспроизводимость — качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов всех измерений (определяется внутрисерийной и межсерийной воспроизводимостью).

Примечание. Обратным понятию воспроизводимости является понятие вариабельности измерений, являющейся мерой различий их результатов.

Установленное значение — метод-зависимое значение определяемого показателя, указываемое изготовителем контрольного материала в паспорте или инструкции.

Воспроизводимость и правильность являются основными показателями качества результата лабораторного исследования, определяющими общую погрешность (точность) результата измерения — разность между результатом измерения определяемого показателя и истинным значением измеряемой величины. Последнее не может быть установлено абсолютно точно, поэтому на практике вместо термина «истинное значение» используется термин «установленное значение».

В клинической лабораторной диагностике в качестве установленного значения принимают метод-зависимое значение определяемого показателя, приводимое в паспорте (инструкции) к контрольному материалу, разрешенному Минздравом России к использованию в клинико-диагностических лабораториях.

Источниками погрешностей, выявляемых системой внутрилабораторного контроля качества, могут быть внутренние (лабораторные) и внешние факторы. К внешним факторам относятся принцип аналитического метода, качество приборов и реактивов, калибровочных средств. К внутренним — несоблюдение условий, установленных методи-

кой проведения аналитического исследования: времени, температуры, объемов, правил приготовления и хранения реактивов и т. п.

Внутрилабораторный контроль качества включает контроль *воспроизводимости* и *точности* (правильности) и может осуществляться с помощью методов, использующих специальные контрольные материалы или средства ряда методов, не требующих контрольных материалов.

Внутрилабораторный контроль качества предусматривает оценку деятельности всего медперсонала, участвующего в доаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах работы, так как на любом из них возможны ошибки, связанные с подготовкой больного к исследованию, забором пробы, ее подготовкой к исследованию, хранением образцов и т. д. В конечном счете, возможны неточности, при выписке и регистрации готовых анализов, а также в их трактовке. Наиболее частые ошибки, не зависящие от работы лаборатории, но искажающие конечный результат:

1. Положение тела, прием пищи перед забором крови, чрезмерно тугой жгут, наложенный на плечо, физическое или эмоциональное напряжение больного могут повлиять на результаты исследований липидного, углеводного обменов, общего белка, гормонов, факторов свертывания крови.

2. Влияние характера питания, качественный состав пищи важен при исследовании активности ферментов. Известно более 130 ферментов, подверженных влиянию диеты.

3. Биологические ритмы. Время взятия крови влияет на показатели исследования гемоглобина, мочевины, общих липидов. Содержание калия, общего белка, железа, билирубина может варьировать в течение часа.

4. Сыворотка с признаками гемолиза.

5. Влияние лекарств. Нет препаратов, не изменяющих лабораторные показатели, но не для всех установлен механизм действия.



7.1. Внутрилабораторный контроль качества лабораторных исследований с использованием контрольных материалов

7.1.1. Контрольные материалы

Контрольным называется однородный материал, результаты исследования которого используются для оценки погрешности выполняемого аналитического измерения. Как правило, исследование контрольных материалов выполняется на аналитическом этапе лабораторного исследования и, соответственно, позволяет оценить погрешности, возникающие только на этом этапе. *Контрольный материал не может быть использован одновременно в качестве калибровочного.*

7.1.2. Виды контрольных материалов

При внутрिलाбораторном контроле используются контрольные материалы промышленного изготовления, допущенные в установленном порядке к применению на территории России. Вместе с тем, при невозможности приобрести контрольные материалы промышленного изготовления, в лаборатории могут использоваться контрольные материалы, которые готовятся из неиспользованных остатков образцов пациентов — слитые сыворотки, плазма, моча.

Контрольные материалы промышленного производства выпускаются как с исследованными (установленными, аттестованными), так и неисследованными значениями контролируемых параметров. В инструкции (паспорте) к аттестованным контрольным материалам указываются установленные значения и, как правило, допустимые диапазоны результатов измерения, определенные производителем. Контрольные материалы с исследованным содержанием используются для контроля правильности и воспроизводимости результатов лабораторного анализа, с неисследованным — для контроля воспроизводимости.

7.1.3. Рекомендации по выбору и приобретению контрольных материалов

При выборе контрольных материалов следует обращать внимание на следующие его характеристики:

- 1) срок годности стабилизированной формы материала;
- 2) срок годности материала после вскрытия флакона или растворения лиофилизированного содержимого;
- 3) время растворения (реконструкции) лиофилизированных форм;

4) тип матрицы контрольного материала (предпочтительнее использование материалов с матрицей человеческого происхождения, в отсутствие таковых допускается использование контрольных материалов животного происхождения, за исключением некоторых аналитических методов;

5) значения определяемых показателей должны находиться в клинически значимом диапазоне. Для осуществления ежесерийного внутрилабораторного контроля рекомендуется использовать два контрольных материала со значениями определяемых показателей в нормальном и патологических диапазонах соответственно. При использовании во внутрилабораторном контроле только одного контрольного материала желательно, чтобы эти значения были близки к «границе принятия решения» (граница нормальных и патологических значений);

6) соответствие перечня аналитов в закупаемом контрольном материале аналитам, исследуемым в лаборатории;

7) наличие в паспорте контрольного материала установленных метод-зависимых значений, соответствующих методам, используемым в лаборатории;

8) достаточность количества закупаемого контрольного материала для возможности его использования в течение длительного времени (от 6 месяцев до 3 лет, в зависимости от срока годности контрольного материала).

7.1.4. Использование контрольных материалов

Перед использованием контрольного материала необходимо тщательно изучить инструкцию (паспорт) к нему. Несмотря на то, что в инструкции изготовителей обычно содержатся сведения об отсутствии в контрольном материале антигенов вирусных гепатитов и ВИЧ, обращаться с ним следу-

ет как с потенциально инфекционным. Перед вскрытием флакона необходимо зарегистрировать серию и номер контрольного материала.

Подготовка контрольного материала к исследованию проводится в соответствии с инструкцией производителя. Особое внимание следует обращать на:

1) аккуратное вскрытие флакона, чтобы избежать потерь материала;

2) точное пипетирование растворителя — бидистиллированной или деионизированной воды (для анализа кальция, фосфора, железа, хлоридов);

3) осторожное перемешивание содержимого после того, как флакон закрыт пробкой, — так, чтобы омыть частички материала на пробке (не допуская пенообразования);

4) соблюдение времени растворения.

7.1.5. Порядок проведения внутрилабораторного контроля качества

Введение и дальнейшее осуществление внутрилабораторного контроля качества для каждой из методик состоят из трех последовательных стадий:

1. Оценка внутрисерийной воспроизводимости методики.

2. Оценка систематической погрешности и общей воспроизводимости методики, построение контрольных карт.

3. Проведение оперативного (текущего) контроля качества результатов лабораторных исследований в каждой аналитической серии.

Первая стадия может быть выполнена с использованием пробы пациента или контрольного материала со значением определяемого показателя в нормальном диапазоне.

**Последовательность процедур при введении
внутрилабораторного контроля качества (стадий 1 и 2)**

Название процедуры	Исследуемый материал	Число серий	Число измерений в серии для каждого материала	Расчитываемые показатели
Стадия 1				
Оценка внутрисерийной вариации методики	контрольный материал или проба пациента	1	10	$CV_{вс}$
Стадия 2				
Предварительная оценка систематической погрешности методики	аттестованные контрольные материалы	10	1	B_{10}
Предварительная оценка воспроизводимости методики	контрольные материалы для текущего ежесерийного контроля	10	1	CV_{10}
Окончательная оценка систематической погрешности методики	аттестованные контрольные материалы	20	1	B_{20}
Окончательная оценка воспроизводимости методики	контрольные материалы для текущего ежесерийного контроля	20	1	$-CV_{20}$
Построение контрольной карты	контрольные материалы для текущего ежесерийного контроля	20	1	\bar{X}, S

Формулы расчета величин B , \bar{X} , S и CV приведены далее в тексте.

B — величина смещения или величина систематической погрешности;

\bar{X} — средний результат повторных измерений;

S — среднеквадратичное отклонение;

CV — коэффициент аналитической вариации.

Систематическая погрешность характеризует правильность измерений, которая определяется степенью совпадения среднего результата повторных измерений контрольного материала (\bar{X}) и установленного значения измеряемой величины. Разность между ними называется *величиной систематической погрешности* или *смещением, сдвигом* и может быть выражена в абсолютных или относительных величинах. Систематическая погрешность, выраженная в относительных величинах, или *относительная систематическая погрешность* рассчитывается в процентах по формуле:

$$B = \frac{\bar{X} - УЗ}{УЗ} \cdot 100\%, \quad (1)$$

где \bar{X} — среднее значение измерений контрольного материала, $УЗ$ — установленное значение.

Случайная погрешность отражает разброс измерений и проявляется в различии между собой результатов повторных измерений определяемого показателя в одной и той же пробе. Случайные погрешности обуславливаются влиянием большого числа факторов, которые нельзя выделить, учесть по отдельности и полностью устранить. Математически величина случайной погрешности выражается среднеквадратическим отклонением (S) и коэффициентом вариации (CV), которые рассчитываются следующим образом:

— среднеквадратическое отклонение (S):

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1}}, \quad (2)$$

где \bar{X} — среднее арифметическое значение результатов n измерений (x_1, x_2, \dots, x_n):

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}, \quad (3)$$

где $\sum_{i=1}^n x_i$ — сумма результатов измерений x_1, x_2, \dots, x_n ; n — число измерений;
— коэффициент вариации (CV):

$$CV = \frac{S}{\bar{X}} \cdot 100\%. \quad (4)$$

На данной стадии проводится проверка соответствия внутрисерийной воспроизводимости методики установленным нормам точности. С этой целью проводится 10 измерений определяемого показателя в одном и том же материале (контрольный материал или проба пациента со значением определяемого показателя в нормальном диапазоне) в одной и той же аналитической серии. Из полученных 10 результатов по формулам 2–4 рассчитывается коэффициент внутрисерийной вариации методики (CV_{BC}) и проверяется, что он не превышает половины предельно допустимого значения коэффициента общей аналитической вариации для 10 измерений (CV_{10} в таблице на стр. 186), т. е. выполняется неравенство:

$$CV_{BC} \leq 0,5 \cdot CV_{10}, \quad (5)$$

Если это неравенство не выполняется, т. е. коэффициент внутрисерийной вариации методики составляет больше половины предельно допустимого значения коэффициента общей аналитической вариации, следует провести работу по снижению внут-

рисерийной вариации данной методики или избрать другую методику определения данного показателя с лучшей внутрисерийной воспроизводимостью.

Если внутрисерийная вариация методики отвечает установленным нормам, переходят к следующей стадии 2.

Стадия 2. Оценка смещения и коэффициента общей аналитической вариации методики, построение контрольной карты.

На данной стадии одновременно решаются две задачи:

во-первых, оценивается соответствие величин систематической погрешности (смещения) и коэффициента общей аналитической вариации методики установленным нормам, т. е. окончательно решается вопрос о возможности ее использования для целей лабораторной диагностики;

во-вторых, для каждого из двух (одного) контрольных материалов, предназначенных для использования на третьей стадии, создается контрольная карта (диаграмма) — основной инструмент внутрилабораторного контроля качества количественных исследований.

Для решения первой задачи выполняют следующее:

1. В 10 аналитических сериях измеряют значение определяемого показателя, выполняя по 1 измерению в каждой серии одновременно в неаттестованных контрольных материалах, выбранных для оперативного (ежесерийного) контроля, и в аттестованных контрольных материалах.

2. Указанные 10 серий рекомендуется выполнять по одной в день. При необходимости сократить период их выполнения (например, из-за ограниченного срока годности реактивов, приготовленных из

готового набора) допускается проведение по 2–3 серии в день (например, утром, днем, вечером).

3. По 10 результатам, полученным для каждого из аттестованных материалов, с использованием формулы (1) рассчитывают величины относительного смещения (B_{10}).

4. По 10 результатам, полученным для каждого из неаттестованных материалов, с использованием формул 2–4 рассчитывают значения коэффициента общей аналитической вариации (CV_{10}).

5. Проверяют, что полученные значения B_{10} и CV_{10} не превышают их предельно допустимых значений, приведенных в табл. на стр. 186. Если последнее выполняется, переходят к выполнению следующего шага (п. 6). В случае превышения одним из полученных значений B_{10} или CV_{10} соответствующих предельно допустимых значений проводят работу по устранению источников повышенных смещения и/или вариации или избирают другую методику определения данного показателя (с более высокими аналитическими характеристиками), после чего выполняют пункты 1–4 заново.

6. Таким же образом, как описано в п. 1, выполняют измерения в 10 дополнительных аналитических сериях.

7. Для каждого аттестованного материала по 20 результатам, полученным в 20 выполненных сериях, с использованием формулы (1) рассчитывают величину относительного смещения (B_{20}).

8. Для каждого неаттестованного материала по 20 результатам, полученным в 20 выполненных сериях, с использованием формул 2–4 рассчитывают значение коэффициента общей аналитической вариации (CV_{20}).

9. Проверяют, что полученные значения B_{20} и CV_{20} не превышают их предельно допустимых значений, приведенных в табл. на стр. 186.

Если это условие выполняется, делают окончательный вывод о возможности использования рассматриваемой методики для целей лабораторной диагностики и переходят к построению контрольных карт. В случае превышения одним из полученных значений B_{20} , или CV_{20} соответствующих предельно допустимых значений проводят дополнительную работу по устранению источников повышенных смещения и/или вариации или избирают другую методику определения данного показателя (с более высокими аналитическими характеристиками).

В г. Москве сотрудниками АО «АНАЛИТИКА» разработаны и внедрены в практику КДЛ программы для автоматизации и обработки результатов биохимических, иммуноферментных, микробиологических и флюориметрических исследований, все программы сертифицированы Минздравом РФ и используются более чем в 200 КДЛ в РФ и за рубежом (программа «QC» — контроль качества) (КК). С помощью программы «QC» решаются практически все задачи по внутрилабораторному КК, стоящие перед любой КДЛ как при ее аккредитации, так и в последующий период профессиональной деятельности, а именно:

1) рутинные задачи ретроспективного (статистического) контроля качества:

а) ведение контрольных карт по контрольным материалам (с известными или неизвестными значениями определяемых параметров) с автоматическим расчетом среднего значения, коэффициента вариации, предупредительной и контрольной границ;

Предельно допустимые значения смещения (B) и коэффициента общей аналитической вариации (CV), рассчитанные по результатам 10 или 20 измерений определяемого показателя в контрольном материале

Определяемый показатель	$\pm B_{10}, \%$	$CV_{10}, \%$	$\pm B_{20}, \%$	$CV_{20}, \%$
БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ				
1. Аланинаминотрансфераза	17	18	15	15
2. Альбумин	5	5	4	4
3. α -Амилаза	16	12	15	10
4. Аспартатаминотрансфераза	11	12	10	10
5. Белок общий	5	4	5	3
6. Билирубин общий	17	18	15	15
7. γ -Глутамилтрансфераза	16	12	15	10
8. Глюкоза	6	6	5	5
9. Железо	12	19	10	16
10. Калий	5	5	4	4
11. Кальций	3,4	3,6	3,0	3,0
12. Кортизол	18	12	17	10
13. Креатинин	11	8	10	7
14. Креатинкиназа	23	24	20	20
15. Лактатдегидрогеназа	11	12	10	10
16. Магний	7	7	6	6
17. Мочевая кислота	11	8	10	7
18. Мочевина	11	12	10	10
19. Натрий	1,8	2,4	1,5	2,0
20. Тироксин общий	11	12	10	10
21. Тироксин свободный	13	12	12	10
22. Тиротропин	23	24	20	20
23. Триглицериды	17	18	15	15
24. Трийодтиронин общий	11	12	10	10
25. Трийодтиронин свободный	13	12	12	10
26. Фосфор неорганический	8	8	7	7
27. Хлориды	3,4	3,6	3,0	3,0
28. Холестерин	9	8	8	7
29. Щелочная фосфатаза	16	12	15	10
КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ МОЧИ				
1. α -Амилаза	26	54	20	45
2. Белок	23	30	20	25
3. Глюкоза	22	18	20	15
4. Калий	18	24	15	20

2) автоматический контроль за недопустимым изменением аналитических характеристик (воспро-

изводимости и правильности) используемого метода на основе комбинации статистических правил, то есть выявление ситуаций, когда метод выходит из под контроля, с указанием нарушенного статистического правила;

3) уточнение границ референтных интервалов (нормального диапазона) на основе данных по пациентам с построением функций распределения;

4) получение данных для решения о продлении срока использования просроченных, но годных к применению реагентов;

5) оценка качества работы лаборантов.

Программа позволяет хранить, просматривать и распечатывать все результаты измерений контрольных материалов и все виды контрольных карт, но необходимо иметь компьютер в лаборатории. Поэтому в большинстве КДЛ, не имея компьютера, решают вторую задачу.

Для решения второй задачи (построения контрольной карты) выполняют следующее:

Из полученных 20 результатов исследований определяемого показателя для каждого контрольного материала, предназначенного для текущего еже-серийного контроля, рассчитывают:

- среднюю арифметическую величину \bar{X} ,
- среднее квадратическое отклонение S ,
- контрольные пределы: $\bar{X} \pm 1S, \bar{X} \pm 2S, \bar{X} \pm 3S$.

Если в ряду результатов, полученных для одного из контрольных материалов, есть значение, выходящее за пределы $\pm 3S$, то его отбрасывают и для этого материала проводят еще одну аналитическую серию, после чего снова подсчитывают значения \bar{X} и S .

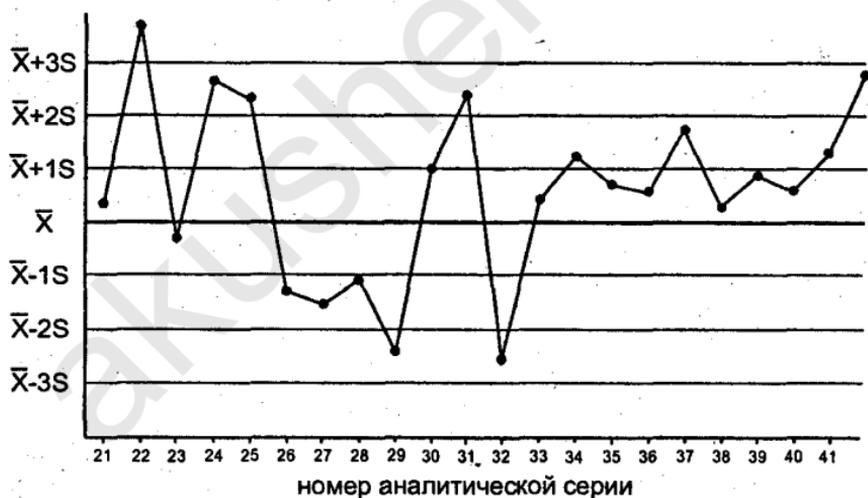
Для каждого из материалов с использованием рассчитанных значений строят контрольную кар-

ту. Последняя представляет собой график, на оси абсцисс которого откладывают номер аналитической серии (или дату ее выполнения), а на оси ординат — значения определяемого показателя в контрольном материале. Через середину оси ординат проводят линию, соответствующую средней арифметической величине \bar{X} , и параллельно этой линии отмечают линии, соответствующие контрольным пределам:

$\bar{X} \pm 1S$ — контрольный предел «1 среднее квадратическое отклонение»,

$\bar{X} \pm 2S$ — контрольный предел «2 средних квадратических отклонения»,

$\bar{X} \pm 3S$ — контрольный предел «3 средних квадратических отклонения».



Пример контрольной карты

Стадия 3 (основная): оперативный (текущий) внутрилабораторный контроль качества.

С использованием построенных контрольных карт осуществляют оперативный (текущий) конт-

роль качества результатов определений исследуемого показателя. С этой целью в каждой аналитической серии проводится по одному измерению в каждом из двух контрольных материалов; или два измерения в одном и том же контрольном материале, если используется единственный материал (в последнем случае на контрольную карту наносят по две точки на серию). При этом образцы контрольных материалов распределяют равномерно среди анализируемых проб пациентов.

Оценку результатов исследования контрольных материалов проводят с использованием контрольных правил (признаков) (9 правил).

Оценку полученных результатов на контрольной карте производят с учетом общепринятых доверительных границ погрешностей результатов измерений, используя следующие критерии:

1. «Предупредительные»:

а) 6 значений подряд находятся по одну сторону от линии средней арифметической величины;

б) 3 следующих друг за другом значения находятся вне пределов $\bar{X} \pm 1S$;

в) 1 значение находится вне пределов $\bar{X} \pm 2S$;

г) 6 следующих друг за другом значений возрастают или понижаются.

2. «Контрольные»:

а) 8 значений подряд находятся по одну сторону от линии средней арифметической величины;

б) 4–5 следующих друг за другом значений находятся вне пределов $\bar{X} \pm 1S$;

в) 2–3 значения находятся вне пределов $\bar{X} \pm 2S$;

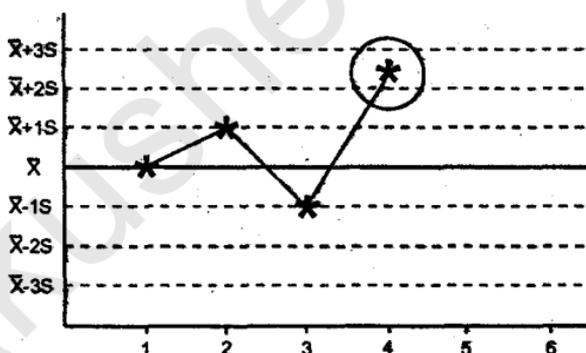
г) 1 значение находится вне пределов $\bar{X} \pm 3S$.

7.1.6. Контрольные правила

Являются альтернативными контрольными правилами и используются для оценки воспроизводимости и точности контрольных результатов.

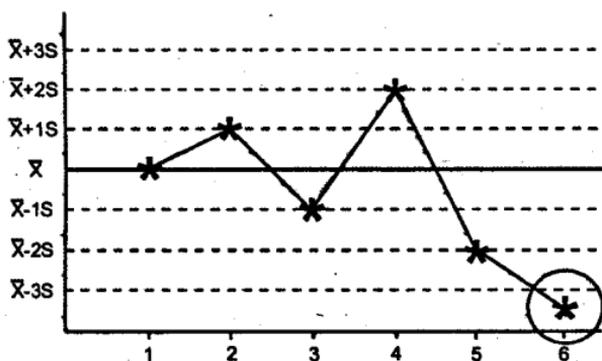
Westgard предложил использовать следующий алгоритм: если ни один контрольный результат не превышает пределы $\pm 2S$, то аналитическая серия находится под контролем, воспроизводимость удовлетворительная. Если один из результатов превышает данный предел, контрольные данные проверяются при помощи правил 1, 3, 5, 9. Если ни одно из них не нарушено – серия под контролем, воспроизводимость удовлетворительная.

Правило 1. Один контрольный результат превышает контрольные пределы $\bar{X} \pm 2S$ — трактуется как предупреждение, не требует исключения серии исследований.



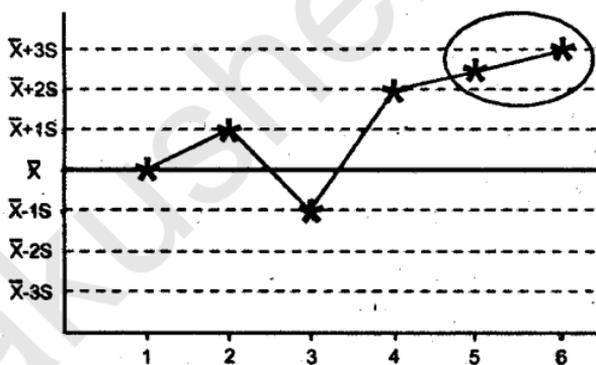
Правило 1

Правило 2. Один контрольный результат превышает контрольные пределы $\bar{X} \pm 3S$. Трактуется как показатель случайной ошибки. Возможно, указывает на начало большой систематической ошибки. Применяется только внутри одной аналитической серии и может быть причиной для ее исключения.



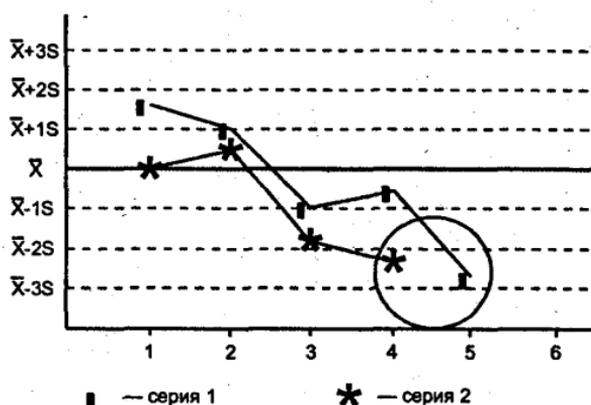
Правило 2

Правило 3. Два последовательных контрольных результата с любой стороны от средней превышают контрольные пределы $\bar{X} \pm 2S$. Трактуются как систематическая ошибка. Серия исключается. Применяется внутри одной аналитической серии.



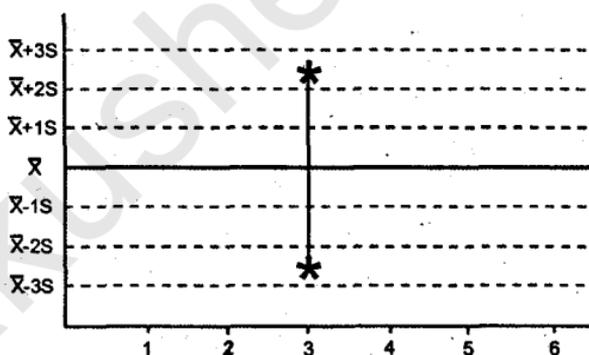
Правило 3

Правило 4. Два последовательных контрольных результата, полученные от разных серий, превышают контрольные пределы $\bar{X} \pm 2S$ на одной и той же стороне от средней. Трактуются как показатель систематической ошибки. Серия исключается. Применяется между сериями.



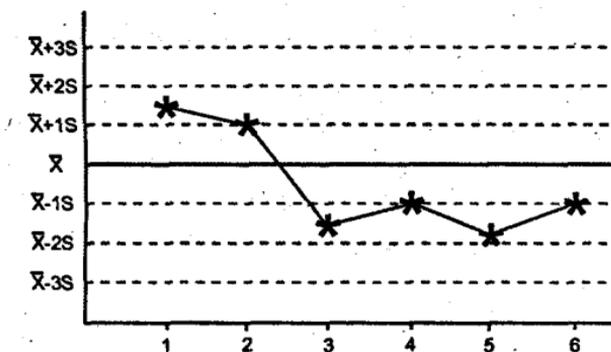
Правило 4

Правило 5. Если разница между максимальным и минимальным контрольным результатом превышает $\bar{X} \pm 4S$ (внутри одной серии). Трактуются как случайная ошибка. Возможно исключение серии.



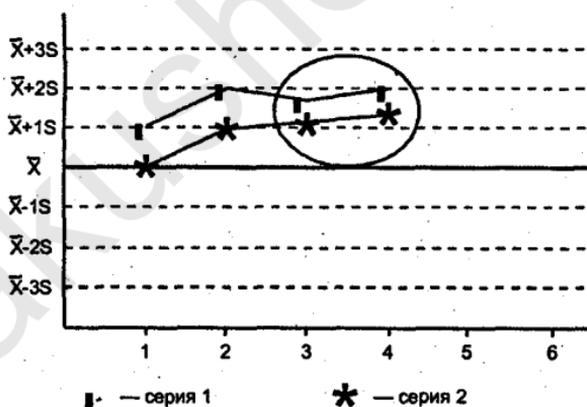
Правило 5

Правило 6. 4 последовательных контрольных результата находятся на одной стороне от средней и превышают контрольные пределы $\bar{X} \pm 1S$. Трактуются как показатель систематической ошибки. Серия отбрасывается. Применяется внутри серии.



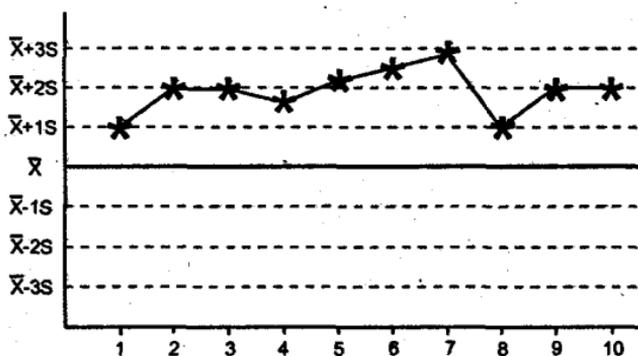
Правило 6

Правило 7. 4 последовательных контрольных результата (по 2 от разных серий) находятся на одной стороне от средней и превышают контрольные пределы. Трактуются как систематическая ошибка, серия исключается. Применяется между сериями.



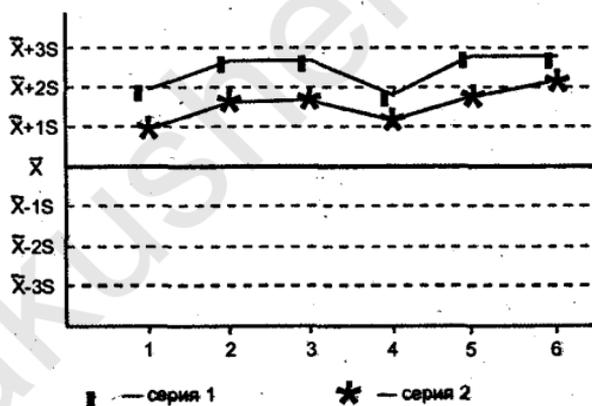
Правило 7

Правило 8. 10 последовательных результатов находятся на одной стороне от средней. Трактуются как систематическая ошибка. Применяется внутри серии. Серия отбрасывается.



Правило 8

Правило 9. 10 последовательных контрольных величин (по 5 от разных серий) находятся на одной стороне от средней. Трактуются как показатель систематической ошибки. Серия исключается. Применяется между сериями.



Правило 9

7.1.7. Контроль качества посуды

В общую составляющую лабораторной погрешности входит погрешность дозирования. Поэтому совершенно особой проблемой является проверка применяемых дозирующих и мерных средств на

точность показаний. Из практики известно, что около 30–40 % всей мерной посуды отбраковывается ввиду ее плохого качества. Оценка точности проводится на аналитических весах гравиметрическим способом: массу воды, составляющую объем дозирующего объекта, многократно (не менее 10 раз) взвешивают на аналитических весах. Переведя массовые единицы в объемные, рассчитывают погрешность мерного объема по следующей формуле:

$$\frac{\text{исходный объем} - \text{полученный объем}}{\text{исходный объем}} \times 100\%$$

Результат, выраженный в процентах, не должен превышать:

- для 20 мкл — 3%,
- для 100–200 мкл — 1%,
- для 1000–2000 мкл — 0,3%.

В каждой лаборатории необходимо разработать и внедрить программу контроля качества используемого оборудования, которая включает проверку и регистрацию состояния холодильников, водяных бань, термостатов, пипеток, таймеров, а также контроль качества дистиллированной воды (чистота, величина pH).

7.1.8. Контроль качества реактивов и их хранение

Надежность и стабильность реактивов является важнейшим условием выполнения любого лабораторного теста. К настоящему времени все реактивы, используемые для лабораторной диагностики, можно разделить на 3 группы — биологические, синтетические и смешанные. К биологическим относятся реактивы, полученные из различных тканей человека и животных. К синтетическим — например, хромогенные субстраты, имеющие пептидную природу. Смешанные обладают свойствами как биологических, так и синтетических реактивов. Учи-

тывая биологическое происхождение многих применяемых в биохимии реактивов, таких как альбумин, креатинин, тромбопластин и др., важное значение имеет стандартизация их получения.

Реактивы неорганических веществ должны иметь марку «х.ч.», менее предпочтительна марка «ч.д.а».

Хранить все буферные и солевые растворы следует при температуре 0–4 °С. Они остаются стабильными до их бактериального загрязнения. Большинство реактивов биологического происхождения хранят при температуре –20 °С (предпочтительнее даже при –80 °С), что позволяет сохранить их стабильность в течение года. После размораживания реактивы следует держать на льду и использовать в течение нескольких часов. Для растворения реактивов используют только свежую дистиллированную или деионизированную воду (с рН от 6,0 до 7,0).

7.2. Методы контроля качества, не требующие контрольных материалов

Недостатки методов, использующих контрольные материалы:

1. Требуют определенных расходов.
2. Контрольные материалы могут быть по своим характеристикам нестабильными и неадекватными образцам от- пациентов.
3. Контролируется только аналитический этап исследования, игнорируются пре- и постаналитические факторы.

В связи с тем, что аналитический процесс становится все более стабильным, особенно при использовании автоматических анализаторов, частота вводимых контрольных проб снижается. В некоторых

биохимических анализаторах ежедневно анализируются всего 1 или 2 контрольных образца, вероятность обнаружения ошибки в этих случаях низкая, так как в течение длительного периода информация о контроле качества между исследованиями отсутствует. Поэтому наряду с традиционным методом в лабораторной практике достаточно широко применяются методы контроля качества, в которых используются результаты исследования образцов пациентов.

Основные преимущества этих методов:

1. Не требуют специального контрольного материала.
2. Обнаруживают ошибки, не выявленные другими методами.
3. Распространяют контроль на весь процесс исследования.

К ним относятся:

1. Метод параллельных проб.
2. Метод средней нормальных величин («средней нормы»).
3. Исследование случайной пробы.
4. Исследование повторных проб.
5. Исследование смешанной пробы.

Методы позволяют оценить воспроизводимость результатов исследований с помощью образцов сыроворотки (плазмы) больных.

7.2.1. Метод параллельных проб

Отбирают 10 случайных проб и каждую пробу исследуют в параллелях. Затем находят разницу между значениями каждой пары и возводят ее в квадрат; находят сумму квадратов различий, делят ее на $2n$ (n — число пар) и рассчитывают среднеквадратическое отклонение различий и контрольные пределы ($0 \pm 2S$). Строят контрольную кар-

ту, аналогичную описанной выше для контрольных проб. На карте каждый день точкой отмечают разницу между двумя анализами, выполненными для одной и той же пробы. Карта используется для оценки точности результатов исследования контролируемого теста.

Результаты анализов пациентов не выдаются до тех пор, пока разница между исследованиями не попадет в контрольные пределы.

7.2.2. Метод средней нормальных величин

Основан на статистическом анализе результатов проб больных. Предполагается, что средняя величина, полученная по данной методике за один день или за определенное время, при большом объеме работы лаборатории (не менее 30 определений в день), приблизительно постоянна изо дня в день. Если при выполнении анализа будет допущена систематическая ошибка, то это выразится в сдвиге средней величины результатов.

Для построения нормальной карты, основанной на средней нормальных величин, в течение 20 дней ежедневно рассчитывают среднюю нормальных величин данного компонента. Нормальную область рассматривают в пределах $(\bar{X}_{cp} \pm 2S)$.

Затем рассчитывают S и m — ошибку средней:

$$m = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

После построения контрольной карты с контрольными пределами $\bar{X}_{cp} \pm 2m$ ежедневно находят среднюю нормальных результатов, полученных за весь день, и откладывают на карте. Чувствительность метода находится в прямой зависимости от числа результатов, вводимых в расчет средней.

Метод средней нормальных величин дает возможность обнаруживать ошибочные результаты, не выявленные другими методами контроля, и является достаточно эффективным на всех этапах прохождения пробы больного — от взятия до выдачи результатов. Рекомендуются как дополнительный метод к методу контрольных проб.

7.2.3. Исследование случайной пробы

Метод аналогичен методу параллельных проб. Разница заключается в том, что вместо анализа всех проб лаборант выборочно исследует повторно пробы (одну или две за неделю). Эти пробы могут также случайно выбираться начальником лаборатории без ведома лаборанта. Таким образом оценивается воспроизводимость результатов, получаемых лаборантами.

7.2.4. Исследование повторных проб

Принцип метода состоит в повторном исследовании нескольких случайно выбранных проб, число которых равно 5% от количества проводимых исследований.

Сравнивая соответствующие пары результатов, получают объективные данные о качестве проведенных исследований. Повторные исследования проб должны проводиться после выполнения анализов текущего дня.

Метод повторных определений дает возможность оценить качество работы аппаратуры и лаборанта во время исследований. Метод может использоваться в любой лаборатории вне зависимости от количества выполняемых анализов. Недостатком его является невозможность контроля точности полученных результатов.

Пробы, выбранные для повторных исследований, могут использоваться и на следующий день — с

целью калибровки аппаратуры. Для консервации клеток крови добавляют ЭДТА из расчета 1–2 мг на 1 мл крови. Хранить пробы необходимо при температуре 4 °С.

7.2.5. Исследование смешанной пробы

При оценке воспроизводимости методом параллельных проб получают более близкие значения, чем обычно получают при наличии случайных ошибок. В методе смешанной пробы это исключено. Метод заключается в следующем: из группы образцов случайно выбирают два (А и В); из каждого образца А и В берут равные объемы и смешивают (образец С); исследуют все три образца, вычисляют теоретическое содержание компонента в образце С $((A+B)/2)$ и различие между теоретическим и исследованным содержанием $((A+B)/2 - C)$.

7.3. Контроль работы приборов и оборудования

Применяемая в настоящее время широкая номенклатура лабораторных исследований требует использования самых разнообразных технических средств, и их перечень составляет десятки наименований.

Вся лабораторная техника может быть подразделена на общую, необходимую для большинства исследований, и специальную, зависящую от вида выполняемых исследований.

В общую лабораторную технику входит аппаратура для:

- 1) дистилляции воды,
- 2) взвешивания,
- 3) центрифугирования,
- 4) нагревания и термостатирования,
- 5) перемешивания и встряхивания.

Специальная аппаратура составляет широкий перечень фотометров, анализаторов и др. приборов, выпускаемых различными фирмами.

Для биохимических исследований применяются анализаторы открытого и закрытого типа. К закрытым относят системы, в которых используются реактивы фирмы-производителя, прописи их обычно не известны. Практически это все типы приборов, работающих на диагностических полосках.

Открытые системы, напротив, характеризуются возможностью введения в компьютер всех необходимых параметров реакции, использования реактивов различных фирм, что является наиболее предпочтительным в эксплуатации.

7.4. Принципы оценки качества измерительных приборов

Комплекс организационно-технических мероприятий, позволяющих контролировать технические и метрологические характеристики выпускаемых изделий, осуществляется на основе положения Государственной системы обеспечения единства измерений (ГСИ).

Для вновь разработанных приборов и установок проводят государственные испытания. Для изделий, изготовленных серийно, проводят испытания на заводе-изготовителе при выпуске из производства или в тех случаях, когда изменяется конструкция, технология, материалы, влияющие на характеристики или на работоспособность прибора. Измерительные приборы подлежат проверке в соответствии с ГОСТ 8002-71. В соответствии с руководством по метрологическому обеспечению средств измерений определен порядок и сроки проверки измерительных приборов в клиничко-диагно-

стических лабораториях. Измерительные приборы проверяются ведомственными метрологическими органами в соответствии с инструкцией, в которой указываются производимые операции и средства проверки. Проверке подлежат все технические и метрологические показатели, записанные в паспорте, прилагаемом к прибору. Работать на непроверенном приборе запрещается.

Погрешность прибора входит в общую погрешность анализа. Погрешность анализа включает погрешности лаборанта, отбора пробы, дозирования, измерения и т. д. Составляющие погрешности анализа определяются конкретной технологией проведения исследования, его этапами. В связи с тем, что проверочными средствами клинико-диагностические лаборатории не располагают, некоторые характеристики фотометрических абсорбциометров могут быть проверены с помощью контрольных светофильтров, входящих в комплект к прибору. Проверка может быть также осуществлена с помощью специально приготовленных растворов — жидких индикаторов, которые в определенной области спектра имеют постоянные спектральные характеристики. Жидкие индикаторы могут быть приготовлены непосредственно в лаборатории и позволяют проводить проверку точности измерений в различных областях спектра (от 300 до 550 нм). Пик абсорбции светофильтра должен находиться вблизи от пика абсорбции жидких индикаторов.

7.5. Особенности контроля качества исследования ферментов

Для получения надежных результатов исследования активности ферментов в биологических жидкостях и тканях требуется, чтобы рН среды, кон-

центрация субстратов и коферментов, температура и другие условия были оптимальными. Кроме того, активность ферментов следует определять только по начальной скорости реакции — при избытке субстрата, т. е. количество расщепленного субстрата не должно превышать 20% от исходного, при соблюдении прямой пропорциональной зависимости между количеством продуктов реакции и содержанием фермента, а также временем инкубации.

Особенность контроля качества исследований ферментов состоит в том, что определяется не концентрация ферментов, а их активность, которая является свойством фермента, измеряется скоростью каталитической реакции, оценивается специальной системой исследования и не является количеством вещества. Контрольные сыворотки, используемые для внутреннего и внешнего контроля качества, могут значительно отличаться от клинических образцов. Поскольку они являются многокомпонентными материалами, то достаточно хорошо очистить и охарактеризовать ферменты в них очень трудно. Поэтому с помощью контрольных сывороток предпочтительно определять воспроизводимость результатов, а правильность лишь ориентировочно.

Что касается различных видов вариации, то для ферментов они выше, чем для других биохимических компонентов. Лечащие врачи, исходя из собственного опыта, обычно игнорируют небольшие изменения в активности ферментов, а в постановке или изменении диагноза ориентируются на значительные изменения их активности ферментов.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что называют лабораторным контролем качества исследований? Этапы его? Назначение?

2. Перечислите основные термины при проведении контроля качества лабораторных исследований. Что называют точностью и воспроизводимостью?

3. Перечислите основные причины, приводящие к ошибкам в лабораторных исследованиях на преаналитической стадии.

4. Каковы методы внутрилабораторного контроля качества исследований?

5. Что называют контрольными материалами? Виды их?

6. Каковы требования к контрольным материалам?

7. Перечислите стадии и последовательность проведения внутрилабораторного контроля. Задачи его.

8. Приведите формулы расчета: 1) величины смещения, 2) среднеквадратичного отклонения, 3) коэффициента аналитической вариации.

9. Что называют контрольной картой? Каков принцип ее построения?

10. Каково назначение контрольной карты?

11. Какие критерии относят к «предупредительным»?

12. Какие критерии относят к «контрольным»?

13. Перечислите 9 правил оценки воспроизводимости и точности с использованием контрольных карт.

14. Каким образом проводят контроль качества посуды в лабораториях?

15. Каковы условия хранения реактивов?

16. Перечислите методы контроля лабораторных исследований, не требующие контрольных материалов. Принципы этих методов.

17. Принципы контроля работы приборов и лабораторного оборудования.

18. Особенности контроля качества исследования активности ферментов.

Глава 8. Обмен углеводов в норме и патологии

8.1. Переваривание углеводов

Расщепление крахмала (и гликогена) начинается в ротовой полости при $\text{pH}=6,8-7,2$ под действием α -амилазы слюны. Образовавшиеся декстрины и частично мальтоза попадают в желудок, где действие α -амилазы слюны прекращается вследствие сильно кислой реакции ($\text{pH}=1,5-2,5$). Расщепление продолжается в двенадцатиперстной кишке при $\text{pH}=7,8-8,4$ под действием α -амилазы панкреатической (гидролизуются $\alpha, \alpha-1,4\text{-O-гликозидные}$ связи). Находящиеся в молекулах амилопектина (и гликогена) $\alpha, \alpha-1,6\text{-O-гликозидные}$ связи гидролизуются амило-1,6-O-глюкозидазой и олиго-1,6-O-глюкозидазой. Образовавшиеся дисахариды — мальтоза и изомальтоза, — а также поступившие дисахариды с пищей — сахароза и лактоза — расщепляются в тонком кишечнике под действием мальтазы ($\alpha, \alpha-1,4\text{-O-гликозидная}$ связь), изомальтазы ($\alpha, \alpha-1,6\text{-O-гликозидная}$ связь), сахаразы ($\alpha\text{-}\beta\text{-}1,2\text{-O-гликозидная}$ связь) и лактазы ($\beta\text{-}\alpha\text{-}1,4\text{-O-гликозидная}$ связь) соответственно.

В пище наряду с крахмалом содержится клетчатка (целлюлоза), которая незначительно расщепляется в толстом кишечнике под действием β -глюкозидазы, выделяемой микробами.

Биологическое значение клетчатки очень велико:

- создание объема пищи;
- усиление перистальтики кишечника и продвижение пищи;
- очистка ворсинок тонкого и толстого кишечника;
- усиление биосинтеза и секреции ферментов.

8.2. Всасывание моносахаридов

Образовавшиеся в тонком кишечнике моносахариды — глюкоза, фруктоза и галактоза — всасываются по механизму симпорта за счет градиента концентрации катионов натрия, который создает Na^+/K^+ АТФ-аза.

Скорость всасывания отдельных моносахаридов различна: глюкоза — 100%, фруктоза — 42, галактоза — 110, пентозы — 19. Схема переваривания и всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) углеводов приводится на следующей странице.

8.3. Судьба всосавшихся моносахаридов

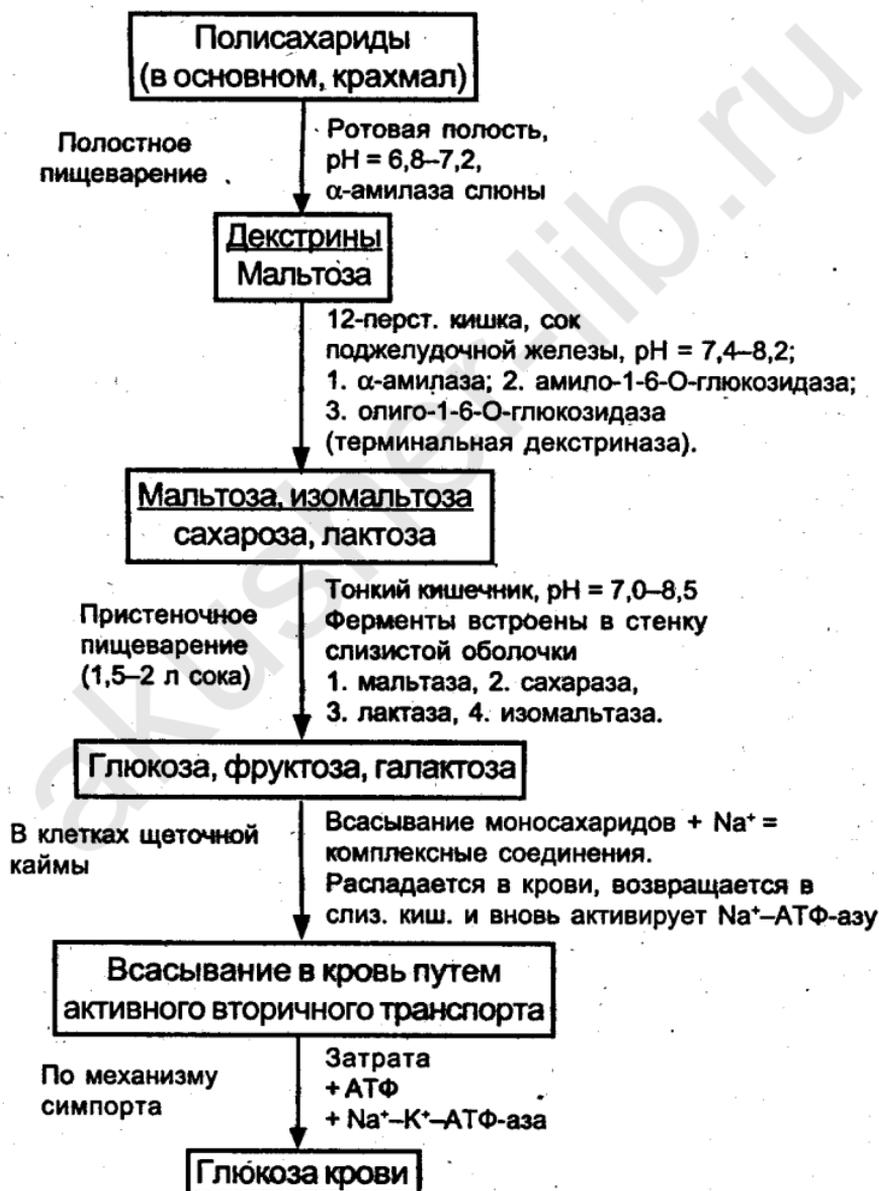
В крови содержится в норме только глюкоза, так как галактоза и фруктоза изомеризуются под действием изомераз в глюкозу. Обогащенная глюкозой кровь через капилляры кишечника ворсинок попадает в кровеносную систему и с током крови через воротную вену доставляется прежде всего в печень, а затем разносится кровью к остальным органам и тканям.

Все клетки, кроме мозга, используют глюкозу при участии гормона поджелудочной железы — инсулина. На поверхности этих клеток имеются рецеп-

торы инсулина, при их взаимодействии образуются каналцы для перехода глюкозы в клетки. Клетки мозга не имеют рецепторов для инсулина, и поглощение глюкозы из крови протекает путем простой диффузии.

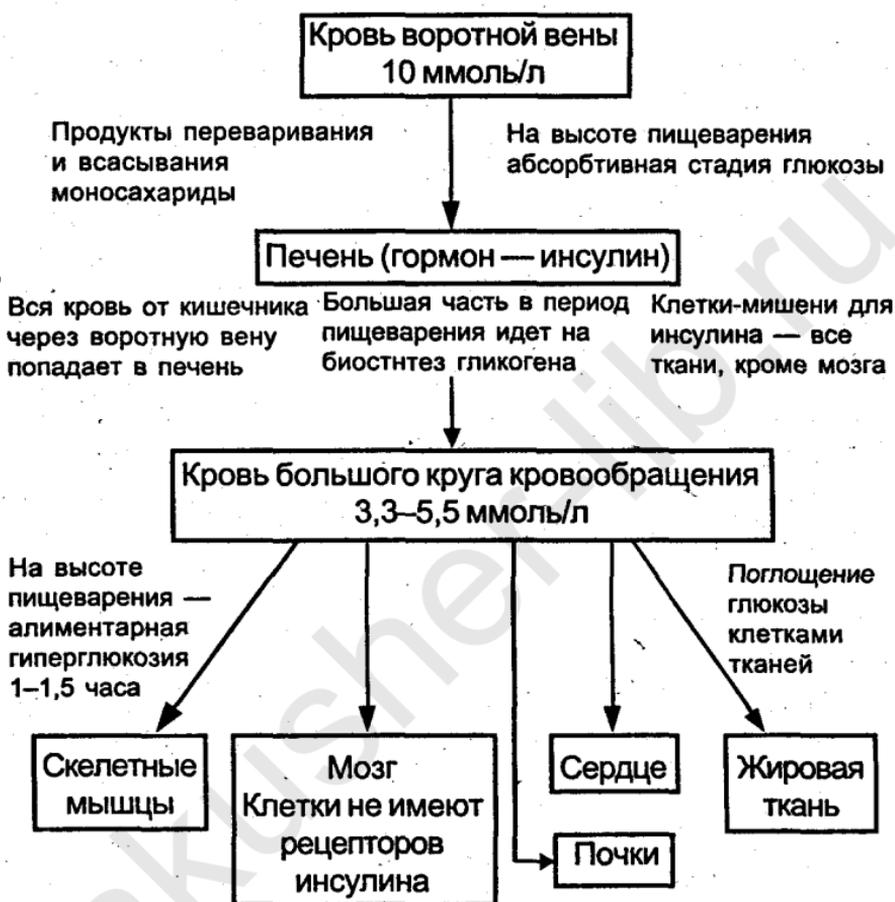
Схема переваривания углеводов в ЖКТ

(Все ферменты-гидролазы, расщепляют O-гликозидные связи)



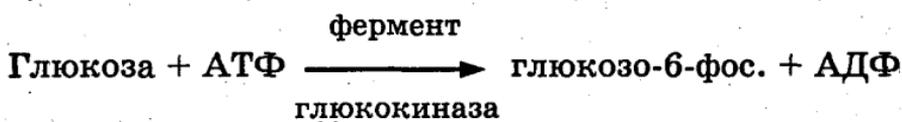
Схема, отражающая судьбу моносахаридов в организме человека, представлена ниже.

Судьба моносахаридов в организме



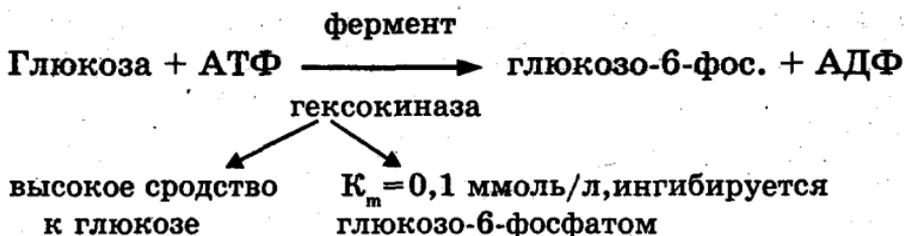
В клетках печени:
(гепатоцитах)

(р. фосфорилирования
глюкозы)



низкое сродство
к глюкозе

не ингибируется глюкозо-6-фосфатом,
но $K_m = 10$ ммоль/л, т.е. при большом
количестве глюкозы

В клетках всех тканей:

8.4. Промежуточный обмен углеводов в организме

В промежуточном обмене углеводов в организме можно выделить следующие процессы:

1. Поступление глюкозы в клетки тканей.
 2. Биосинтез гликогена в печени и мышцах.
 3. Распад гликогена в печени и мышцах.
 4. Дихотомический путь распада глюкозы — гликолиз.
 5. Апотомический путь распада глюкозы — пентозофосфатный путь (ПФП).
 6. Биосинтез глюкозы из неуглеводных компонентов — глюконеогенез.
 7. Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК).
 8. Окислительное фосфорилирование (ЦПЭ).
- 1–6-это специфические пути обмена глюкозы, 7–8 — общий путь терминального окисления.

8.4.1. Поступление глюкозы

Поступление глюкозы во все клетки тканей, за исключением мозга, происходит при участии гормона инсулина: на поверхности цитоплазматических мембран клеток-мишеней имеются белки-рецепторы для взаимодействия с инсулином, благодаря чему происходит открытие «канальцев» и проникновение глюкозы внутрь клеток. На поверхности цитоплазматических мембран клеток мозга

отсутствуют белки-рецепторы для взаимодействия с инсулином, и клетки мозга получают глюкозу из крови путем простой диффузии. Поступившая в клетки тканей глюкоза под влиянием гексокиназы ($K_m = 0,1$ ммоль/л) превращается в глюкозо-6-фосфат и не выходит из клеток. Исключение составляют гепатоциты, в которых имеется фермент глюкокиназа с $K_m = 10$ ммоль/л, поэтому фосфорилирование глюкозы в гепатоцитах начинается при высокой концентрации глюкозы в крови и образовавшийся при этом глюкозо-6-фосфат идет на биосинтез гликогена в печени.

8.4.2. Биосинтез гликогена в печени и мышцах

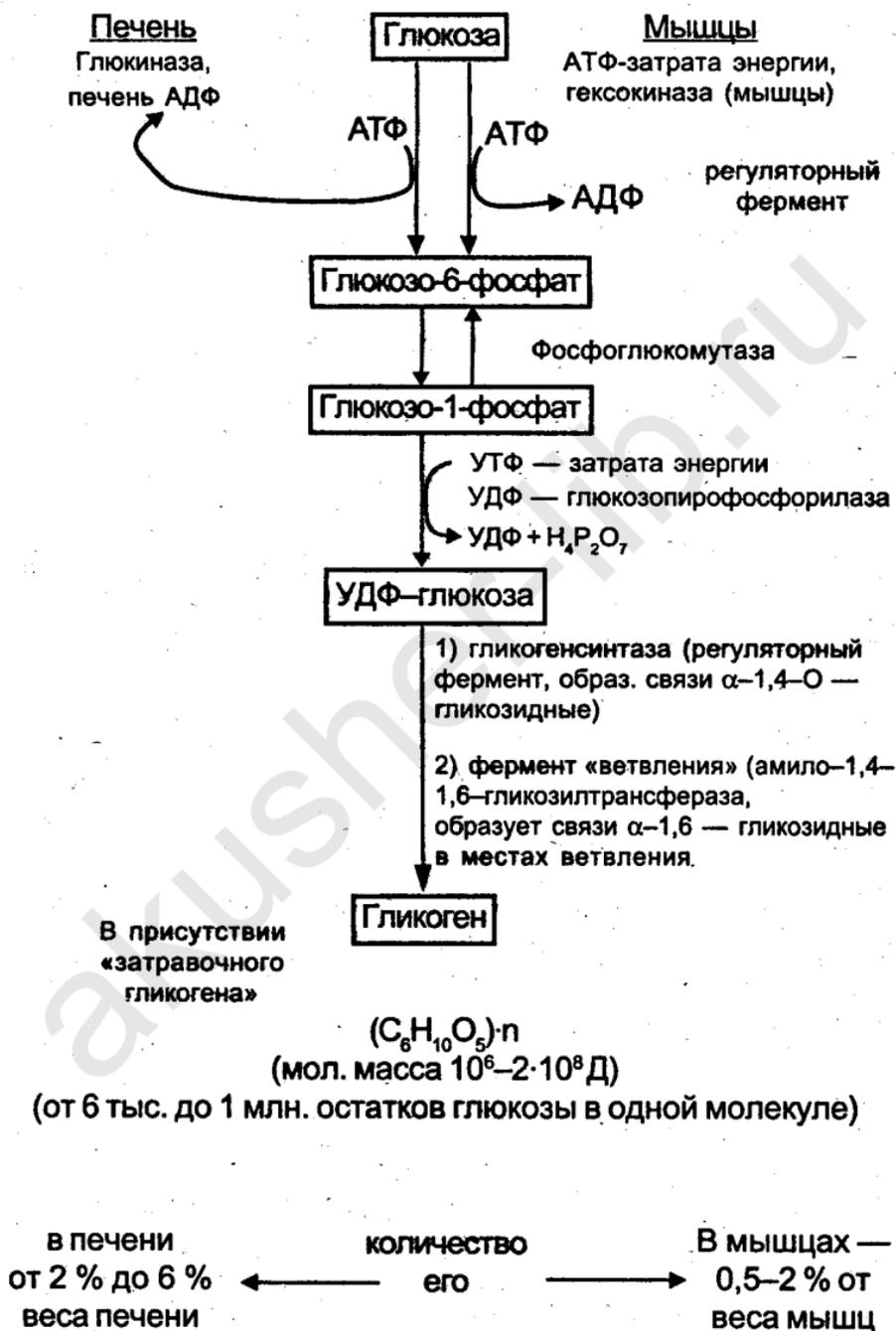
Прежде всего глюкоза подвергается фосфорилированию при участии фермента гексокиназы в мышцах и глюкокиназы в печени. Далее глюкозо-6-фосфат под влиянием фермента фосфоглюкомутазы переходит в глюкозо-1-фосфат. Последняя вступает до взаимодействия с УДФ, образуя уридиндифосфатглюкозу (УДФ-глюкоза) и пирофосфат. Данная реакция катализируется ферментом глюкозо-1-фосфатуридилтрансферазой. На последней стадии происходит перенос остатка глюкозы, входящего в состав УДФ-глюкозы, на глюкозидную цепь гликогена («затравочное» количество) под действием фермента гликогенсинтазы. Образование α, α -1,6-О-гликозидных связей катализирует фермент ветвления.

Схема биосинтеза гликогена в печени, мышцах приведена на следующей схеме.

Основной запас гликогена в мышцах, так как вес их значительно больше веса печени.

В каждой клетке печени синтезируется только 1–2 молекулы гликогена для того, чтобы не повысилось осмотическое давление.

**Схема биосинтеза гликогена
в печени, мышцах (гликогенез, депонирование)**



8.4.3. Распад гликогена

В присутствии гликогенфосфорилазы «а» гликоген распадается до глюкозо-1-фосфата, который под действием фосфоглюкомутазы превращается в глюкозо-6-фосфат (в мышцах). В печени же расщепление гликогена протекает до свободной глюкозы под влиянием фосфатазы, которая отсутствует в мышцах.

Биосинтез и распад гликогена регулируются гормонами: адреналином, глюкагоном и инсулином (см. гл. 6).

Схема распада гликогена в печени
(мобилизация гликогена)



(Для всех тканей организма
и в первую очередь — мозг.)

При голодании за 24 часа запас гликогена весь расходуется.

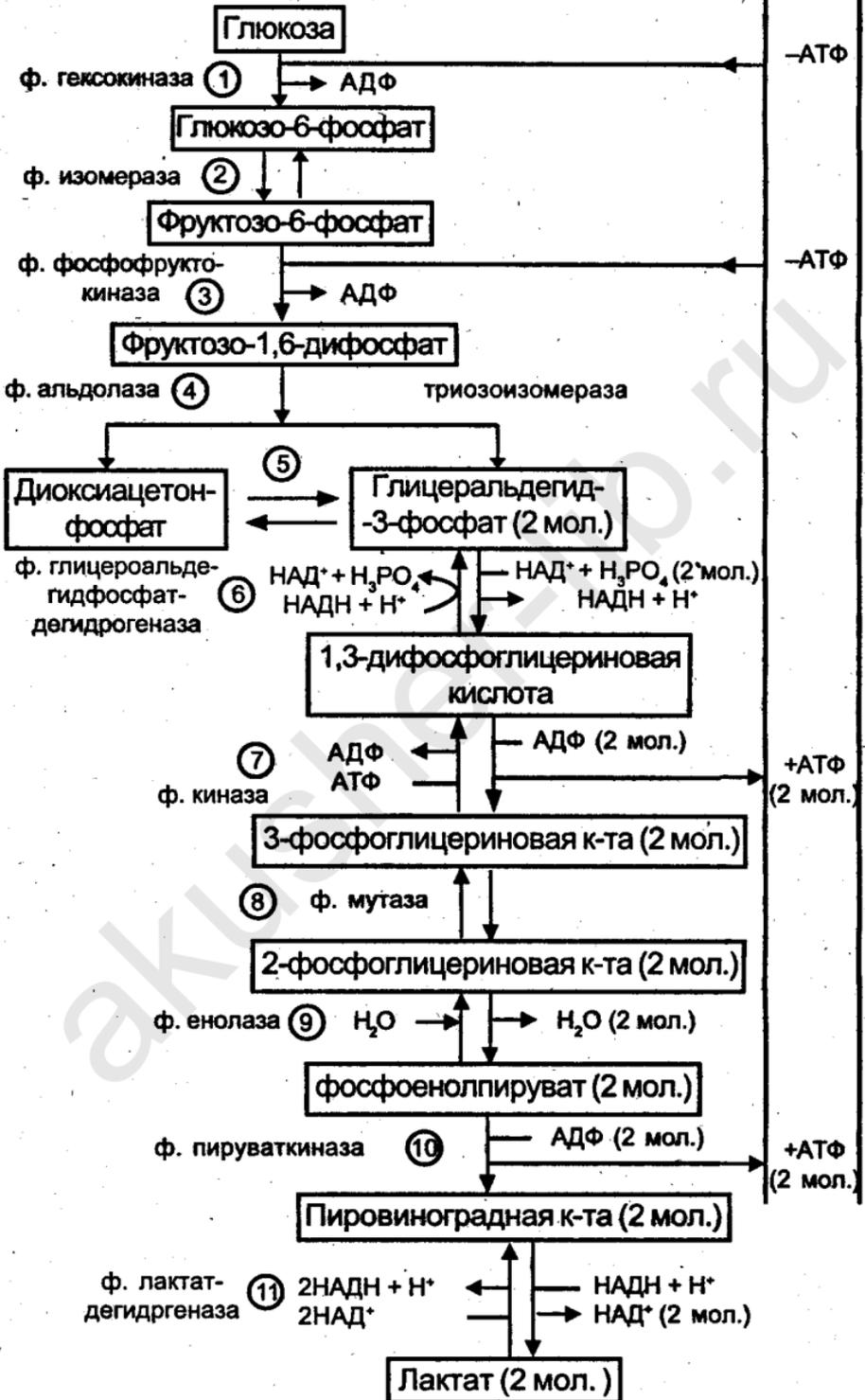
8.4.4. Расщепление глюкозы по гликолитическому дихотомическому пути. — гликолиз.

Гликолиз — основной процесс образования энергии путем окисления глюкозы. Он представляет собой сложный ферментативный процесс последовательных превращений глюкозы, протекающий во всех клетках при использовании кислорода (аэробный гликолиз) или в его отсутствие (анаэробный гликолиз). Локализован в цитозоле клетки.

Аэробный гликолиз включает 10 реакций: 5 реакций подготовительных и 5 реакций, приводящих к образованию энергии.

Конечным продуктом аэробного гликолиза является пировиноградная кислота (ПВК). Гликолитический путь превращения глюкозы начинается с ее фосфорилирования в глюкозо-6-фосфат под действием гексокиназы (мышцы и другой ткани) и глюкокиназы (печень) с затратой энергии в виде АТФ. Глюкозо-6-фосфат превращается во фруктозо-6-фосфат при участии фосфогексоизомеразы. Далее следует еще одно фосфорилирование с затратой АТФ при действии фосфоглюкокиназы с образованием фруктозо-1,6-дифосфата. Последний расщепляется альдолазой на фосфоглицероальдегид (ФГА) и фосфодиоксиацетон (ФДА). ФГА и ФДА превращаются друг в друга при участии фермента фосфотриозоизомеразы. Затем 2 молекулы ФГА при действии глицероальдегидфосфатдегидрогеназы превращаются в 2 молекулы 1,3-дифосфоглицериновой кислоты с выделением энергии в виде 2 молекул НАДН + Н⁺.

Схема гликолиза



2 молекулы 1,3-дифосфоглицерата в результате субстратного фосфорилирования при участии фосфоглицераткиназы дают 2 молекулы АТФ и 2 молекулы 3-фосфоглицериновой, а затем 2 молекулы 2-фосфоглицериновой кислот, превращающихся затем в 2 молекулы макроэргического соединения — фосфоенолпировиноградной кислоты (ФЭП), дающей в ходе субстратного фосфорилирования 2 молекулы АТФ с участием пируваткиназы и 2 молекулы пировиноградной кислоты. 2 молекулы ПВК — конечный продукт аэробного расщепления глюкозы; при анаэробном — 2 молекулы лактата.

Энергетический эффект аэробного гликолиза:
 глюкоза \rightarrow 2ПВК \rightarrow 2 ацетил-КоА \rightarrow ЦТК \rightarrow ЦПЭ

↓	↓	↓	↓
8 АТФ	6 АТФ	2 ГТФ	22 АТФ
(или 6 АТФ)			

Челночные механизмы переноса восстановленных эквивалентов из цитозоля в митохондрии:

1. В печени, почках, сердце — малатоксалоацетатный — общий итог аэробного гликолиза — 38 АТФ.

2. В мозге, мышцах — α -глицерофосфатный — общий итог аэробного гликолиза — 36 АТФ.

Гормональная регуляция

Инсулин — активирует гликолиз, активируя ферменты гексокиназу и глюкокиназу (1-я реакция), фосфофруктокиназу (3-я реакция) и пируваткиназу (10-я реакция).

Глюкагон — ингибирует гликолиз, инактивируя фермент пируваткиназу (10-я реакция гликолиза).

Адреналин — активирует гликолиз, активируя фермент фосфофруктокиназу (3-я реакция гликолиза).

Кортизол — ингибирует гликолиз в печени за счет активации фермента фосфатазы, которая за-

тем ингибирует гликогенфосфорилазу и активирует гликогенсинтазу, поэтому биосинтез гликогена в печени усиливается и снижается количество глюкозы, которая может подвергаться расщеплению по пути гликолиза. В мышцах кортизол активирует распад гликогена и аэробный гликолиз.

Анаэробный гликолиз включает 11 реакций, из которых 10 первых реакций — общие с аэробным гликолизом. 11-я реакция — биосинтез лактата (молочной кислоты) за счет взаимодействия ПВК с НАДН + Н⁺ (из 6-й реакции гликолиза) под влиянием лактатдегидрогеназы (ЛДГ); протекает в скелетных мышцах при недостатке О₂. Энергетический эффект окисл. 1 мол. глюкозы — 2 мол. АТФ.

Лактат не выбрасывается из организма, а возвращается из скелетных мышц в печень, окисляется в ПВК, которая используется на биосинтез глюкозы в процессе глюконеогенеза (цикл Кори), а НАДН + Н⁺ образует в ЦПЭ энергию в виде АТФ.

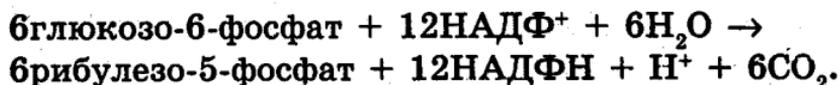
8.4.5. Расщепление глюкозы по

пентозофосфатному апотомическому пути.

Пентозофосфатный путь — апотомический путь расщепления глюкозы — можно разделить на две ветви (фазы): 1) окислительную, 2) неокислительную.

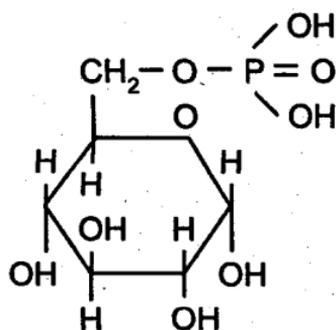
Окислительная ветвь приводит к образованию восстановленных эквивалентов НАДФН + Н⁺, пентоз и углекислого газа, который в гликолизе не образуется. Окисление глюкозо-6-фосфата по пентозофосфатному пути катализируется глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой НАДФ⁺-зависимой, а не НАД⁺-зависимой.

Суммарная реакция окислительной ветви:

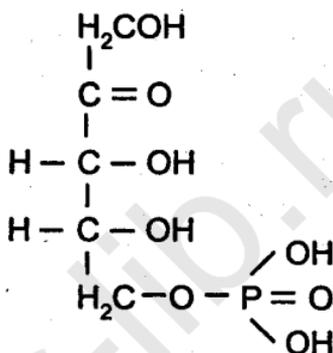


Хотя энергетическая ценность $\text{НАДФН} + \text{H}^+$ равна 52,6 ккал/моль, но $\text{НАДФН} + \text{H}^+$ используется в биосинтезах ВЖК и ХС без трансформации в АТФ.

В процессе неокислительной ветви пентозофосфатного пути 6 молекул рибулезо-5-фосфат превращаются в 5 молекул глюкозо-6-фосфат с участием ферментов транскетолазы и трансальдолазы.

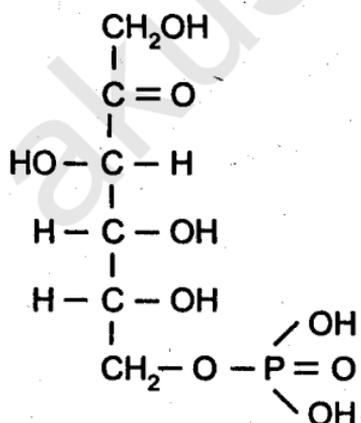


глюкозо-6-фосфат

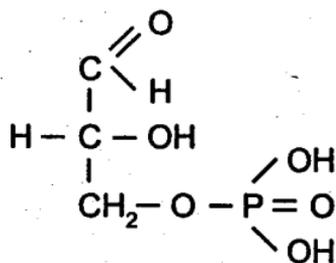


рибулезо-5-фосфат

При этом следует учесть, что промежуточные метаболиты этого пути — фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат — могут включаться в аэробный и анаэробный гликолиз.



фруктозо-6-фосфат



глицеральдегид-3-фосфат

Реакции, составляющие неокислительную ветвь, являются обратимыми, поэтому путь превращения пентоз в гексозы и путь образования пентоз из гексоз вместе составляют циклический процесс — пентозофосфатный цикл.

Локализация пентозофосфатного пути (ПФП)

Высокий уровень активности ПФП проявляется в печени, жировой ткани, в коре надпочечников, эритроцитах, лактирующей молочной железе.

Низкий уровень — в скелетных мышцах, щитовидной железе, легких, сердце.

Биологическое значение пентозофосфатного пути прежде всего состоит в том, что он является единственным источником восстановленных эквивалентов НАДФН + H⁺ в организме, которые используются в реакциях синтеза жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов, желчных кислот, витамина D₃ и т. д.

В эритроцитах молекулы НАДФН + H⁺ поддерживают высокий уровень восстановленного глутатиона, который предохраняет ненасыщенные жирные кислоты мембран от перекисного окисления (ПОЛ).

Недостаток в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к нарушению образования НАДФН + H⁺, в результате — гемолиз эритроцитов.

Значение ПФП также состоит и в том, что он поставляет пентозы для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

8.4.6. Глюконеогенез

Глюкоза является одним из главных источников энергии клеток всех тканей и органов, особенно нервной системы, эритроцитов, почек, семенников.

Мозг обеспечивается энергией почти полностью за счет диффузно поступающей глюкозы, так как ВЖК в клетки мозга не проникают через гематоэнцефалический барьер. Поэтому при понижении концентрации глюкозы в крови нарушается функционирование мозга.

В анаэробных условиях глюкоза является единственным источником энергии для работы скелетной мышцы. Образовавшийся из глюкозы лактат затем поступает с кровью в печень, где превращается в глюкозу, которая затем возвращается в мышцу (цикл Кори).

Биологическое значение глюконеогенеза заключается не только в возвращении лактата в метаболический фонд, но и в поддержании концентрации глюкозы на достаточном уровне при недостатке углеводов в организме, например при углеводном или полном голодании и сахарном диабете.

Это достигается непрерывным синтезом D-глюкозы в организме из неуглеводных компонентов, таких, как пируват, лактат, глицерин, некоторых гликогенных аминокислот и большинства промежуточных метаболитов ЦТК. Жирные кислоты не используются в глюконеогенезе, так как в процессе окисления они распадаются до ацетил-КоА, а последний не может превращаться в ПВК.

Глюконеогенез протекает главным образом в печени и корковом веществе почек.

В мышцах синтез глюкозы не происходит, так как отсутствуют ферменты обходных реакций глюконеогенеза.

Глюконеогенез в основном протекает по тому же пути, что и гликолиз, но в обратном направлении. Однако три реакции гликолиза необратимы (1, 3, 10), и на этих стадиях реакции глюконеогенеза идут в обход гликолитического пути.

Первая обходная стадия синтеза глюкозы — превращение пирувата в фосфоенолпируват через оксалоацетат — состоит из трех реакций и катализируется пируваткарбоксилазой и фосфоенолпируваткарбоксикиназой.

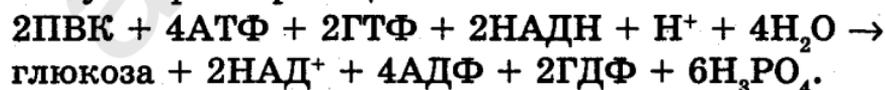
Вторая обходная стадия — дефосфорилирование фруктозо-1,6-дифосфата с образованием фруктозо-6-фосфата — катализируется фруктозо-1,6-дифосфатазой (бисфосфатазой).

Третья обходная стадия — дефосфорилирование глюкозо-6-фосфата с образованием свободной глюкозы — катализируется глюкозо-6-фосфатазой. При этом следует учесть, что фермент глюкозо-6-фосфатаза отсутствует в мышцах, клетках мозга и жировых тканях, поэтому они не поставляют в кровь свободную глюкозу.

В процессе глюконеогенеза имеются две «холостые» реакции (2-я и 3-я обходные стадии), в результате которых отщепляется фосфорная кислота, но АТФ не образуется, т. е. происходит потеря энергии (она рассеивается в организме в виде тепла).

Первая реакция первой обходной стадии называется «анаплеротической», так как образуется ОАА, который поставляется в ЦТК (т. е. идет «восполнение» ЦТК оксалоацетатом за счет глюконеогенеза).

Суммарная реакция глюконеогенеза:



Таким образом:

1) обходные стадии глюконеогенеза необратимые, следовательно, путь превращения пирувата в глюкозу неидентичен соответствующему катаболическому пути распада глюкозы (гликолизу);

2) синтез глюкозы обходится организму «дорого», так как на образование каждой молекулы глю-

козы, в зависимости от исходного субстрата, расходуется до 6 макроэргов и 2 восстановленных эквивалентов НАДФН + H⁺.

3) глюконеогенез и гликолиз регулируются реципрокно;

4) процесс глюконеогенеза препятствует накоплению лактата в напряженно работающих мышцах;

5) потребление больших количеств алкоголя резко тормозит глюконеогенез в печени, в результате чего понижается содержание глюкозы в крови, что оказывает неблагоприятное влияние на функции мозга;

6) за сутки в здоровом организме синтезируется до 80 г глюкозы;

7) скорость глюконеогенеза увеличивается в следующих состояниях:

- а) при голодании,
- б) усиленном белковом питании,
- в) недостаточном поступлении углеводов с пищей,
- г) сахарном диабете.

8.5. Биохимические изменения в организме при нарушении обмена углеводов

Основные пути поступления глюкозы в кровь следующие:

- гидролиз сложных углеводов пищи;
- глюконеогенез;
- распад гликогена.

Основные пути расходования глюкозы крови:

- распад глюкозы в клетках тканей и органов для получения энергии;
- использование глюкозы на биосинтез гликогена, в основном в печени и скелетных мышцах (запасание энергетического материала);

- на биосинтез в клетках различных олигосахаридов и гетерополисахаридов;

- на биосинтез липидов в жировой ткани и др.

Важное значение для организма имеет поддержание глюкозы в крови на определенном постоянном уровне (3,3–5,5 ммоль/л), так как глюкоза является основным энергетическим субстратом для многих органов и тканей, особенно для нервной ткани.

Гормоном, снижающим содержание глюкозы в крови, является инсулин. Все остальные гормоны (адреналин, глюкагон, кортизол, тироксин и др.) повышают уровень глюкозы в крови.

Основные пути нарушения обмена углеводов в организме следующие:

I. Нарушение переваривания и всасывания углеводов в ЖКТ.

II. Гипергликемии (повышение содержания глюкозы в крови $> 5,5$ ммоль/л).

III. Гипогликемии (понижение содержания глюкозы в крови $< 3,3$ ммоль/л).

IV. Врожденные нарушения углеводного обмена (наследственные).

V. Нарушение углеводного обмена при гипоксии и других патологических состояниях.

I. Нарушение переваривания и всасывания углеводов в ЖКТ происходит из-за отсутствия или недостатка ферментов слизистой кишечника: лактазы, мальтазы, сахаразы.

II. Гипергликемии:

1) алиментарная;

2) стрессовая;

3) патологическая.

Основные причины:

1) поступление с пищей большого количества углеводов;

2) понижение утилизации глюкозы клетками тканей вследствие дефицита инсулина — сахарный диабет;

3) увеличение концентрации глюкозы в крови вследствие:

а) усиления распада гликогена (гиперсекреция адреналина, глюкагона в следующих ситуациях: стресс, физическая травма, опухоль мозгового слоя надпочечников, инфекция, панкреатит, гепатит и т. д.),

б) усиления глюконеогенеза (гиперсекреция кортизола при наличии опухоли коркового слоя надпочечников или опухоли гипофиза, продуцирующего АКТГ и т. д.).

Сахарный диабет — это заболевание, обусловленное дефицитом инсулина (гормона поджелудочной железы) или недостаточностью его действия.

Различают диабет двух основных типов:

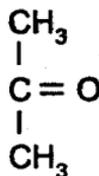
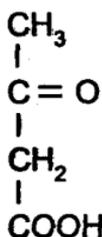
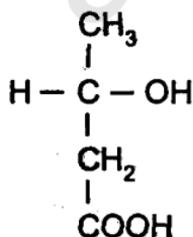
- а) инсулинзависимый (нарушен б/с инсулина);
- б) инсулиннезависимый (б/с инсулина не нарушен, но увеличен биосинтез глюкагона).

Для различения инсулинзависимого сахарного диабета от инсулиннезависимого необходимо проведение глюкозотолерантного теста.

Биохимические изменения в углеводном обмене при сахарном диабете:

1. Гиперглюкемия и гликозурия;
2. Кетонемия и кетонурия

Кетоновые тела:



β-оксимасляная кислота
(β-оксибутират)

ацетоуксусная
кислота (ацетоацетат)

ацетон

3. Азотемия и азотурия;

4. Полидипсия (жажда, потребление большого количества воды);

5. Полиурия (выделение большого количества мочи);

6. Ацидоз.

III. Гипогликемии:

1) алиментарная;

2) патологическая.

Основные причины:

1) неполное или полное голодание;

2) повышение утилизации глюкозы клетками (введение больших доз инсулина, гиперфункция β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы);

3) снижение продукции глюкозы клетками тканей и органов вследствие ослабления глюконеогенеза (уменьшение секреции кортизола из-за нарушения функций коркового слоя надпочечников — болезнь Аддисона).

Нарушение углеводного обмена при полном голодании

Выделяют 3 фазы:

1-я фаза — первые 24 ч (первые сутки) — характеризуется:

1) исчерпываются запасы гликогена;

2) уменьшается концентрация инсулина в крови в 10–15 раз;

3) увеличивается содержание глюкагона и кортизола в крови;

4) возрастает скорость глюконеогенеза в печени за счет глицерина, образовавшегося при распаде ТАГ;

5) уменьшается концентрация глюкозы в крови до минимума — 3,3 ммоль/л.

2-я фаза — первая неделя — характеризуется:

- 1) низкой концентрацией инсулина в крови;
- 2) все ткани (кроме мозга) не могут извлекать глюкозу из крови;
- 3) усилением глюконеогенеза за счет распада тканевых белков;
- 4) увеличением концентрации ВЖК в крови;
- 5) увеличением кетоновых тел в крови.

3-я фаза — начинающаяся со 2-й недели и продолжающаяся до нескольких недель — характеризуется:

- 1) уменьшением глюконеогенеза;
- 2) основными источниками энергии являются кетоновые тела;
- 3) еще более усиливается распад белков;
- 4) в итоге может развиваться ацидоз.

IV. Наследственные нарушения углеводного обмена (врожденные):

1. Фруктоземия (отсутствие фермента фруктокиназы);

2. Галактоземия (отсутствие фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы);

3. Врожденное отсутствие фермента пентозофосфатного пути НАДФ-зависимой глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

4. Гликогенозы (отсутствие или снижение активности ферментов распада гликогена см. таблицу).

5. Гликозидозы (отсутствие ферментов распада гетерополисахаридов):

а) болезнь Слая (дефект фермента распада хондроитинсульфата — β -глюкуронидазы);

б) болезнь Моркио — Ульриха (отсутствие фермента расщепления кератансульфата).

6. Агликогенозы (нарушение синтеза гликогена вследствие дефекта фермента — гликогенсинтазы — или недостаточной активности фермента УДФ-глюкозопирофосфорилазы).

V. Изменения углеводного обмена при гипоксии:

1. Не образуется АТФ.

2. Идет накопление НАДН + Н⁺.

3. НАДН + Н⁺ ингибируют два фермента гликолиза: фосфофруктокиназу (3-я реакция) и пируваткиназу (10-я реакция), поэтому гликолиз ослаблен.

4. НАДН + Н⁺ ингибирует четыре фермента ЦТК: ПДК, цитратсинтазу, изоцитратдегидрогеназу декарбоксилирующую, α-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс.

5. Кетокислоты в ЦТК превращаются в оксикислоты.

Типы гликогенозов

Тип гликогеноза	Дефект или отсутствие фермента	Пораженный орган, ткань
1	2	3
I. Болезнь Гирке	Глюкозо-6-фосфатаза	Печень, почки
II. Болезнь Помпе	α-1,4-глюкозидаза (кислая) в лизосомах	Во всех органах и тканях
III. Болезнь Кори или Фораса	амило-1,6-глюкозидаза	Печень, сердечная и скелетные мышцы, лейкоциты, эритроциты
IV. Болезнь Андерсона	Фермент ветвления	Печень, мышцы, почки, лейкоциты
V. Болезнь Мак-Ардля	Фосфорилаза (мышечная)	Мышцы
VI. Болезнь Херса	Фосфорилаза (печеночная)	Печень
VII. Болезнь Томсона	Фосфоглюкомутаза (в мышцах)	Мышцы, печень
VIII. Болезнь Таруи	Фосфофруктокиназа (в мышцах)	Мышцы, эритроциты
IX. Болезнь Хага	Киназа фосфорилазы "b" (в печени)	Печень, кровь

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Перечислите этапы и ферменты переваривания углеводов в желудочно-кишечном тракте человека.

2. Каков механизм всасывания углеводов в организме человека?

3. Какова роль печени в обмене углеводов в организме человека?

4. Перечислите процессы, составляющие обмен углеводов в организме человека.

5. Приведите схему биосинтеза гликогена в печени и мышцах.

6. Приведите схему распада гликогена. Каковы различия в распаде гликогена в печени и мышцах?

7. Чем обусловлена проницаемость глюкозы в клетки тканей?

8. Что называют гликолизом? Назовите этапы и ферменты гликолиза, локализация процесса.

9. В чем отличие аэробного гликолиза от анаэробного?

10. Что называют апотомическим путем распада глюкозы? Назовите ферменты процесса и его локализацию. Биологическое значение пентозофосфатного пути распада глюкозы.

11. Регуляция процессов катаболизма глюкозы в организме человека.

12. Пути нарушения углеводного обмена в организме человека.

13. Каковы причины гиперглюкоземии в организме человека?

14. Каковы причины гипогликемии в организме человека?

15. В чем причина возникновения инсулинзависимого сахарного диабета?

16. Биохимические изменения в организме при сахарном диабете.

17. Перечислите наследственные заболевания, приводящие к нарушению обмена углеводов в организме человека. Каковы их биохимические причины?

akusher-lib.ru

Глава 9. Обмен белков в норме и патологии

Белки — незаменимые высокомолекулярные соединения в организме человека, так как они содержат азот и не могут быть синтезированы в клетках организма из липидов и углеводов, поступают с пищей в количестве 100 г в сутки. По биологической ценности различают полноценные и неполноценные белки, что связано с количественным и качественным составом аминокислот в белке. Белки, содержащие 53 % незаменимых аминокислот, являются полноценными.

Заменяемые и незаменимые аминокислоты для организма человека

Заменяемые	Незаменимые
1. Аланин	1. Аргинин (в молодом возрасте)
2. Аспарагиновая кислота	2. Валин
3. Глицин	3. Гистидин
4. Глутаминовая кислота	4. Лейцин
5. Пролин	5. Изолейцин
6. Серин	6. Лизин
7. Тирозин	7. Метионин
8. Цистеин	8. Треонин
9. Цистин	9. Триптофак
10. Аргинин (во взрослом состоянии)	10. Фенилаланин

Этапы обмена белков в организме:

I. *Переваривание и всасывание*, в ходе которых белки лишаются своей видовой и тканевой специфичности и распадаются до аминокислот.

II. *Промежуточный (межуточный) обмен*, протекающий в клетках печени и всех тканей, включающий процессы переаминирования, дезаминирования, восстановительного аминирования, декарбонирования аминокислот, биосинтеза заменимых аминокислот, биосинтеза специфических белков, особенно белков-ферментов, распад белков структур клетки, выполнивших свои функции, биосинтез азотсодержащих.

III. *Образование и выведение из организма конечных продуктов распада белков.*

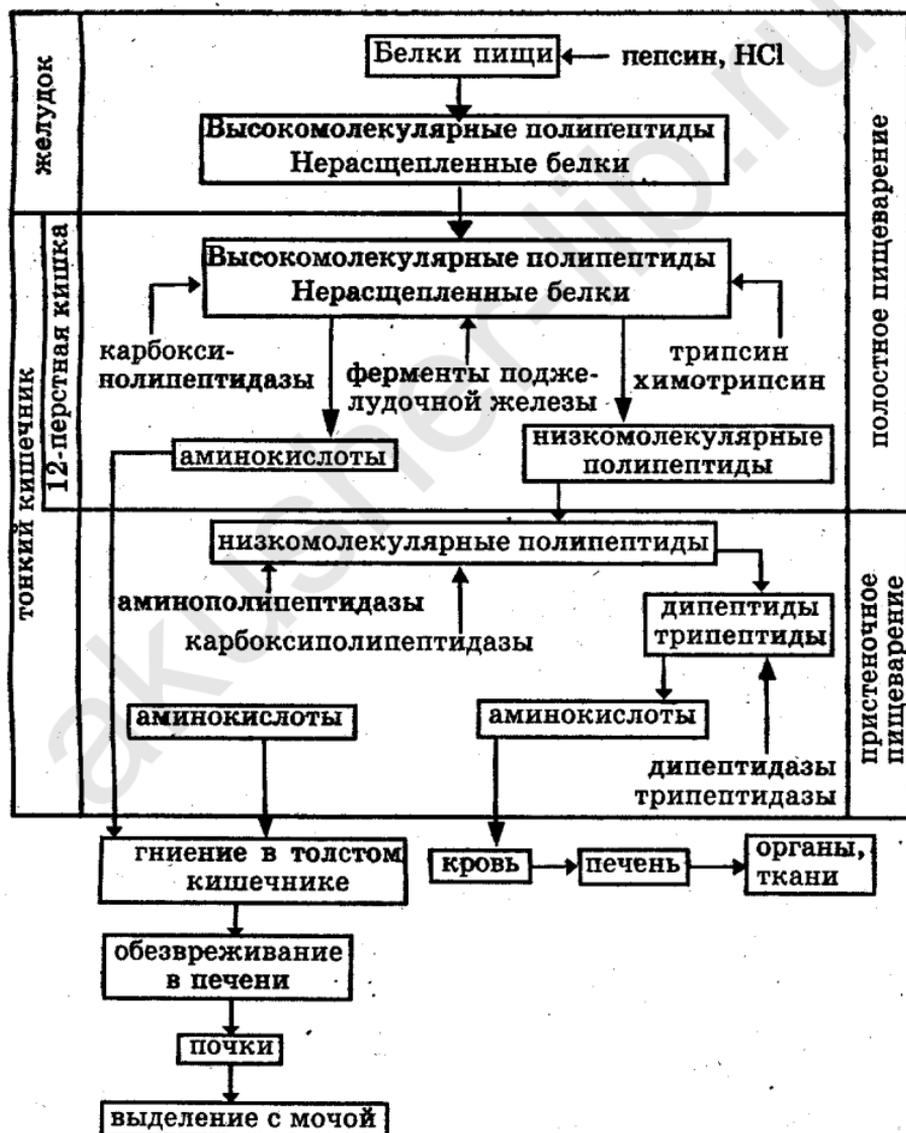
9.1. Переваривание белков

В желудке белки расщепляются под действием фермента пепсина (эндопептидаза) при $\text{pH} = 1,5-2,5$ в присутствии соляной кислоты. Образовавшиеся высокомолекулярные полипептиды поступают в двенадцатиперстную кишку и при $\text{pH} = 7,8-8,4$ подвергаются действию трипсина, химотрипсина, эластазы (эндопептидазы) и карбоксипептидаз А и В (экзопептидазы). В результате действия всех ферментов образовались олиго-, ди- и трипептиды, а также свободные аминокислоты, которые поступают в тонкий кишечник, где при $\text{pH} = 7,8-8,4$ под действием амино-, ди-, три- и олигопептидаз (экзопептидазы) происходит расщепление их до свободных аминокислот.

Всасывание аминокислот через мембрану тонкого кишечника происходит с участием глутатиона под действием фермента, находящегося на мембране слизистой кишечника γ -глутамилтрансферазы. Аминокислота образует комплекс с глутатио-

ном, который проходит через мембрану, где распадается на свободную аминокислоту и глутатион, который регенерируется с затратой трех молекул АТФ. Всасывание протекает против градиента концентраций (симпорт). Аминокислоты поступают в кровь воротной вены, затем в печень, где подвергаются ряду превращений.

Схема пищеварения белков в желудочно-кишечном тракте



9.2. Анализ желудочного сока

Желудочный сок является секретом желез слизистой оболочки желудка, представляет собой бесцветную жидкость с сильноокислой реакцией ($\text{pH} = 1,5-2,5$), объемом 1,5–2,0 л в сутки. Желудочный сок человека в норме содержит воду, соляную кислоту, пепсин, муцин, белки, хлористый натрий, кислореагирующие фосфаты и ряд других веществ, а при патологии — молочную кислоту и летучие жирные кислоты.

Для оценки содержания всех кислых продуктов в желудочном соке определяют биохимический показатель, который показывает кислотность желудочного сока, которая выражается в количестве мл 0,1 н. раствора едкого натра, идущего на нейтрализацию 100 мл профильтрованного желудочного сока.

Различают следующие виды кислотности:

- общая кислотность, 40–60 титрационных единиц, обусловлена совокупностью всех кислореагирующих веществ,
- свободная HCl , обусловлена наличием свободной соляной кислоты, которая составляет 20–40 титр. ед.,
- связанная HCl — связанная соляная кислота с белками и продуктами их переваривания, которая составляет 15–20 титр. ед.

Повышенная кислотность может указывать на язву желудка и гиперацидный гастрит.

Пониженная кислотность встречается при гипоацидном гастрите, часто при раке желудка.

Нормальное состояние — кислотность желудочного сока в норме.

Гиперацидное состояние — повышены общая кислотность и свободная HCl .

Гипоацидное состояние — понижены свободная HCl и общая кислотность.

9.3. Регуляция процесса пищеварения

Гистамин увеличивает количество выделяемого сока, он образуется в слизистой оболочке желудка, стимулирует выделение соляной кислоты.

Гастрин действует на главные и обкладочные клетки желудка, стимулируя тем самым выработку соляной кислоты и пепсиногена.

В слизистой оболочке тонкой кишки вырабатывается секретин — усиливает секреторную функцию поджелудочной железы, стимулируя тем самым секрецию бикарбонатов.

Холецистокинин влияет на поджелудочную железу, стимулируя выделение ферментов поджелудочной железы.

Химоденин стимулирует выделение химотрипсина.

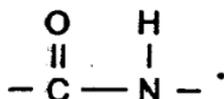
Энтерогастрон тормозит секрецию соляной кислоты и пепсиногена.

Вилликинин вызывает сокращение кишечных ворсинок.

9.4. Активация ферментов переваривания белков

Ферменты переваривания белков выделяются при полостном пищеварении в неактивном виде, а затем активируются в просвете желудочно-кишечного тракта методом частичного протеолиза. В желудке — главные клетки выделяют пепсиноген, обкладочные клетки — соляную кислоту, которая отщепляет от пепсиногена полипептид-ингибитор. Поджелудочная железа выделяет в неактивном состоянии трипсиноген, химотрипсиноген, прокар-

боксиполипептидазы. Слизистая 12-перстной кишки выделяет фермент энтерокиназу, которая, отщепляя гексапептид от трипсиногена, превращает его в трипсин, который затем частичным протеолизом активирует остальные ферменты поджелудочной железы. Ферменты переваривания белков — пептидазы — расщепляют в белках пептидные связи



9.5. Промежуточный обмен аминокислот

Аминокислоты (АК) из кишечника всасываются и током крови через портальную вену транспортируются в печень и разносятся кровью по всему организму. В печени АК используются для синтеза собственных белков и белков плазмы крови, а также для синтеза биологически активных веществ (гормонов, аминов, пептидов) и специфических азотосодержащих соединений (нуклеотидов, гема, НАД⁺, креатина и др.).

Печень обеспечивает пул свободных аминокислот организма.

Аминокислоты, образовавшиеся при распаде белков в клетках тканей, подвергаются распаду с образованием конечных продуктов белкового обмена и освобождению энергии.

Аминокислоты, как и белки, не накапливаются и не запасаются в тканях.

Промежуточный обмен аминокислот — это совокупность превращений аминокислот в организме человека от момента поступления их в кровь до выведения из организма в виде мочевины, углекислого газа и воды.

Условно промежуточный обмен делят на: а) общие пути обмена АК; б) специфические (индивидуальные) пути превращения АК.

9.5.1. Общие пути обмена АК:

1. Трансаминирование (переаминирование).
2. Прямое окислительное дезаминирование.
3. Непрямое окислительное дезаминирование.
4. Неокислительное дезаминирование.
5. Внутримолекулярное дезаминирование.
6. Декарбоксилирование.

Реакция трансаминирования — общая для катаболических и анаболических путей промежуточного обмена аминокислот. Суть реакции — перенос аминогруппы от аминокислот, имеющих в избытке в данный момент в организме, на альфа-кетокислоту с образованием новой аминокислоты и альфа-кетокислоты. Ферменты — трансаминазы (аминотрансферазы). Они состоят из белка, определяющего специфичность фермента, и фосфопиридоксаля, осуществляющего перенос аминогруппы.

Локализация реакций трансаминирования — в цитозоле печени, мышц, мозга и других тканей.

Биологическое значение реакций трансаминирования:

1. Синтез 10 заменимых АК.
2. Первая стадия в реакции непрямого окислительного дезаминирования.
3. Доставка аминогруппы АК из мышц в печень в цикле «аланин — глюкоза».
4. Доставка аминогруппы АК печени через аппарат в биосинтезе мочевины.

9.5.2. Клиническое значение определения активности трансаминаз

Для клинических целей наибольшее значение имеют трансаминазы: АсАТ и АлАТ. Трансаминазный тест используется не только для постановки диагноза заболевания, но и для прогноза и контроля эффективности лечения.

В сыворотке крови здоровых людей активность АсАТ и АЛАТ в тысячи раз ниже, чем в клетках паренхиматозных органов. Поэтому органические поражения при острых и хронических заболеваниях приводят к повреждению клеток, выходу трансаминаз в кровь из очага поражения:

1. При инфаркте миокарда уровень АсАТ в сыворотке крови уже через 3–4 ч после наступления инфаркта резко повышается (в 20–30 раз). Максимум активности приходится на конец 1-х суток, а уже через 2–3 дня при благоприятном исходе болезни уровень сывороточных трансаминаз возвращается к норме.

2. При остром инфекционном гепатите АЛАТ обычно повышена больше, чем АсАТ.

3. При циррозе печени АсАТ повышена больше, чем АЛАТ.

4. При метастазах в печени или первичной опухоли печени активность АсАТ больше, чем АЛАТ.

5. При гипоксии АЛАТ и АсАТ повышаются одновременно.

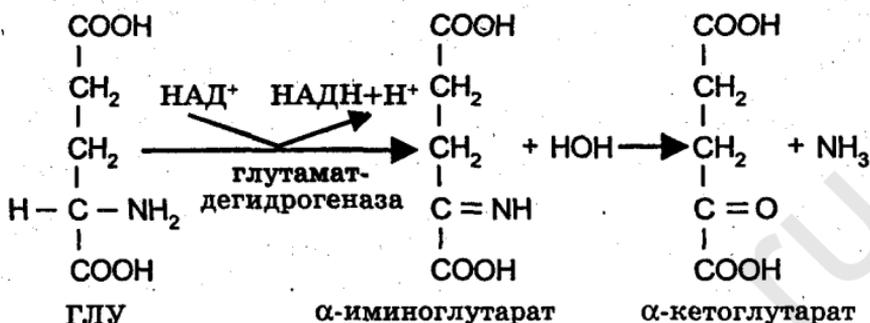
6. При стенокардии АсАТ и АЛАТ остаются в норме. Снижение АсАТ и АЛАТ происходит: при недостаточности пиридоксина (витамина В₆); в результате повторных процедур гемодиализа; при почечной недостаточности; при беременности.

Прямое окислительное дезаминирование происходит в митохондриях клеток печени и почек под влиянием L-оксидаз с коферментом ФМН, оптимум рН = 10.

Так как в тканях рН ≈ 7, то L-оксидазы малоактивны и, в основном, прямому окислительному дезаминированию активно подвергается глутаминовая кислота. Фермент — глутаматдегидрогеназа, кофермент — НАД⁺.

1-я стадия — ферментативная, продукт — иминокислота.

2-я стадия — неферментативная, продукт — α -кетоглутаровая кислота и аммиак.



Непрямое окислительное дезаминирование (транс-дезаминирование). 1-я стадия — 10 аминокислот вступают в реакции переаминирования с α -кетоглутаровой кислотой. В результате образуется глутаминовая кислота, 2-я стадия — глутаминовая кислота подвергается прямому окислительному дезаминированию. В результате образуется α -кетоглутарат и аммиак, который идет на биосинтез мочевины.

9.5.3. Неокислительное дезаминирование

В печени и других тканях открыты 3 специфических фермента: сериндегидратаза, треониндегидратаза, цистаонин- γ -лиаза, катализирующие дезаминирование соответственно серина, треонина, цистеина.

Внутримолекулярному дезаминированию подвергается гистидин.

9.5.4. Пути обмена безазотистого остатка аминокислот

Образующиеся в результате дезаминирования α -кетокислоты подвергаются в тканях животных различным превращениям. При участии транс-

миназ может происходить восстановительное аминирование кетокислот с образованием заменимых АК.

Углеродные скелеты 20 АК могут включаться в ЦТК через следующие соединения: пируват, ацетил-КоА, ацетоацетил-КоА, α -кетоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат и оксалоацетат.

Аминокислоты, распадающиеся с образованием ацетилКоА или ацетоацетил-КоА, называются кетогенными, так как в результате их распада повышается содержание кетонных тел.

Аминокислоты, распад которых приводит к образованию пирувата, α -кетоглутарата, сукцинила-КоА, фумарата или оксалоацетата, называют гликогенными, так как эти компоненты ЦТК и пируват могут превращаться в фосфоенолпируват и затем в глюкозу.

ИЛЕ, ЛИЗ, ФЕН, ТРИ, ТИР относятся одновременно и к кетогенным и гликогенным аминокислотам. Из 19 АК исключительно кетогенным является только ЛЕЙ. Остальные 13 аминокислот являются чисто гликогенными: АЛА, АРГ, АСП, ЦИС, ГЛИ, ГЛУ, ГИС, ПРО, ПРО-ОН, МЕТ, СЕР, ВАЛ, ТРЕ.

9.6. Декарбоксилирование аминокислот

в тканях. Гниение аминокислот в толстом кишечнике

Декарбоксилирование — это процесс отщепления карбоксильной группы аминокислот в виде CO_2 . Это общий путь обмена аминокислот.

Декарбоксилирование не является основным путем превращения аминокислот в живом организме, однако этим путем образуется ряд биологически активных веществ, так называемых биогенных аминов.

Ферменты — декарбоксилазы аминокислот. Простетической группой является фосфопиридоксаль.

Процесс декарбоксилирования аминокислот в тканях происходит незначительно, основное место локализации процесса — в кишечнике:

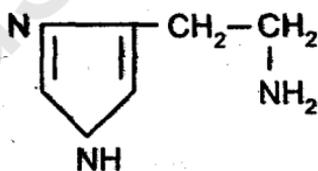
а) у здорового человека в незначительном объеме под влиянием декарбоксилаз непатогенных бактерий;

б) при кишечных заболеваниях (дизентерия, брюшной тиф, холера и др.) повышается активность декарбоксилаз патогенных бактерий, в результате образуются амины, создающие картину инфекционного кишечного заболевания.

Субстраты декарбоксилирования — аминокислоты. При декарбоксилировании дикарбоновых аминокислот образуются моноаминокарбоновые кислоты, которые дают амины, а диаминомонокарбоновые кислоты — диамины.

9.6.1. Биологическая роль аминов

Гистамин образуется при декарбоксилировании гистидина.



гистамин

1. Стимулирует секрецию желудочного сока и слюны.
2. Оказывает сосудорасширяющее действие.
3. Большое количество образуется в очаге воспаления. Вызывая расширение сосудов в очаге воспаления, гистамин ускоряет приток лейкоцитов, способствуя активации защитных сил организма,

4. Сокращает гладкие мышцы легких, что может привести к приступу удушья и вызовет «гистаминовый» шок.

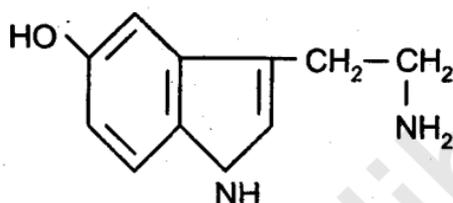
5. Понижает давление.

6. Повышает проницаемость сосудов.

7. Является медиатором боли.

8. Участвует в патогенезе аллергии.

Серотонин образуется при декарбоксилировании и дальнейшем окислении триптофана.



серотонин

1. Мощное сосудосуживающее средство.

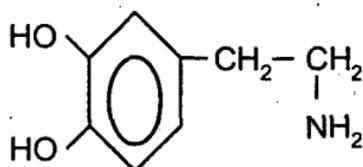
2. Повышает кровяное давление.

3. Участвует в патогенезе гипертонической болезни.

4. Участвует в регуляции температуры тела, дыхания.

5. Медиатор нервных процессов в ЦНС.

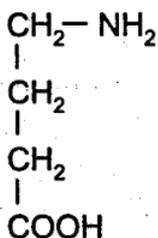
Дофамин образуется при декарбоксилировании диоксифенилаланина (ДОФА). При дальнейшем окислении и метилировании образуются норадреналин и адреналин — гормоны мозгового слоя надпочечников.



дофамин

Дофамин, норадреналин и адреналин являются катехоламинами, регулируют деятельность сердеч-

но-сосудистой системы. Адреналин стимулирует мобилизацию депонированных углеводов и жиров.



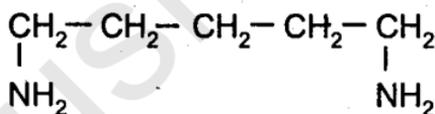
γ-аминомасляная кислота (ГАМК)

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) образуется при декарбоксилировании глутаминовой кислоты. Роль ее:

1. Нейрогуморальный ингибитор; оказывает тормозящее действие на процессы возбуждения в сером веществе коры мозга.

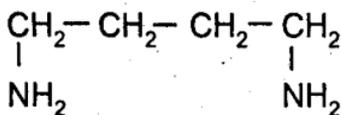
2. Применяется в психиатрии для снятия возбуждения.

Кадаверин образуется при декарбоксилировании лизина. Трупный яд.



кадаверин

Путресцин образуется при декарбоксилировании орнитина при образовании гноя и гниении трупов.



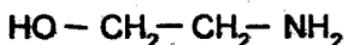
путресцин

Из лизина и орнитина под влиянием декарбоксилаз образуются полиамины, которые являются предшественниками биологически активных ве-

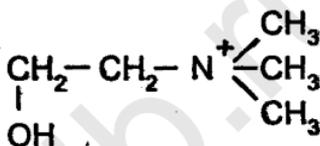
ществ спермина и спермидина. Спермин и спермидин стабилизируют структуру мембран клеток.

Этаноламин образуется при декарбоксилировании серина. В организме используется на синтез холина, ацетилхолина, фосфатидилэтноламинов, фосфатидилхолинов.

При кишечных инфекциях образуется большое количество ди- и моноаминов в кишечнике под действием декарбоксилаз патогенных бактерий.



этаноламин



холин

Воздействие на организм:

1. Общая интоксикация.
2. Нарушение проницаемости мембран слизистой кишечника, приводящее к поносам.
3. Обезвоживание тканей.
4. Повышение температуры тела.

Обезвреживание биогенных аминов происходит в печени под действием двух ферментов: моноаминоксидаз (МАО) в митохондриях и диаминооксидаз (ДАО) в цитозоле.

9.6.2. Гниение белков в кишечнике

Гниение белков — это процесс превращения аминокислот под влиянием ферментов непатогенных бактерий в толстом отделе кишечника. В результате образуются два типа веществ:

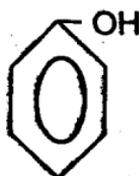
1. Токсические продукты: фенол, крезол, индол, скатол, сероводород, амины, меркаптан.

2. Нетоксические продукты: кетокислоты, оксикислоты, жирные кислоты, спирты.

Обезвреживание токсических веществ происходит путем образования нетоксических веществ двух видов:

1. Парные серные кислоты образуются при взаимодействии токсических веществ с ФАФС (3'-фосфоаденозил-5'-фосфосульфат) под влиянием фермента арилсульфотрансферазы.

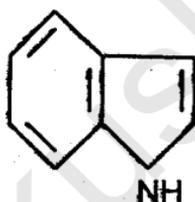
2. Парные глюкуроновые кислоты образуются при взаимодействии токсических веществ с УДФГК (уридиндифосфоглюкуроновая кислота) под влиянием УДФ-глюкуронилтрансферазы.



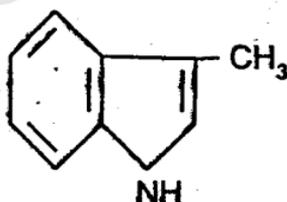
фенол



крезол



индол



скатол

9.7. Обмен аммиака в организме.

Биосинтез мочевины

В результате обмена белков в организме во всех тканях постоянно образуется аммиак. Источники аммиака в организме:

1. Аминокислоты;
2. Амиды АК: глутамин, аспарагин;

3. Биогенные амины;
4. Пуриновые нуклеотиды;
5. Пиримидиновые основания.

Аммиак является токсичным веществом для организма, особенно для центральной нервной системы.

Существует 5 путей обезвреживания аммиака:

1. Биосинтез мочевины в печени;
2. Восстановительное аминирование в тканях;
3. Образование амидов кислот в тканях;
4. Образование пиримидиновых оснований в цитозоле клеток;
5. Образование аммонийных солей в почках.

Основной путь обезвреживания аммиака в организме — биосинтез мочевины в печени (орнитинный цикл). В биосинтезе мочевины на первом этапе принимает участие карбамоилфосфатсинтетаза I, локализованная в митохондриях клеток только печени.

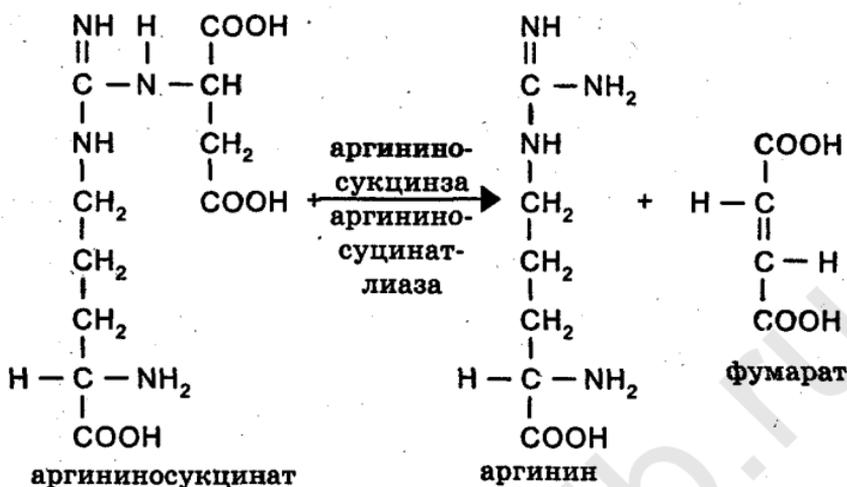
В печень аммиак доставляется из мозга и других тканей не в свободном виде, а в виде глутамина, который глутаминазой гидролитически расщепляется на аммиак и глутаминовую кислоту. Из мышц и кишечника аммиак доставляется в виде аланина. В крови 4,5–10 мг% глутамин и 2,5–7,5 мг% аланина.

Биосинтез мочевины осуществляется в 5 этапов: 1-й и 2-й этапы биосинтеза проходят в митохондриях клеток печени; 3-й, 4-й и 5-й этапы — цитозоле печени.

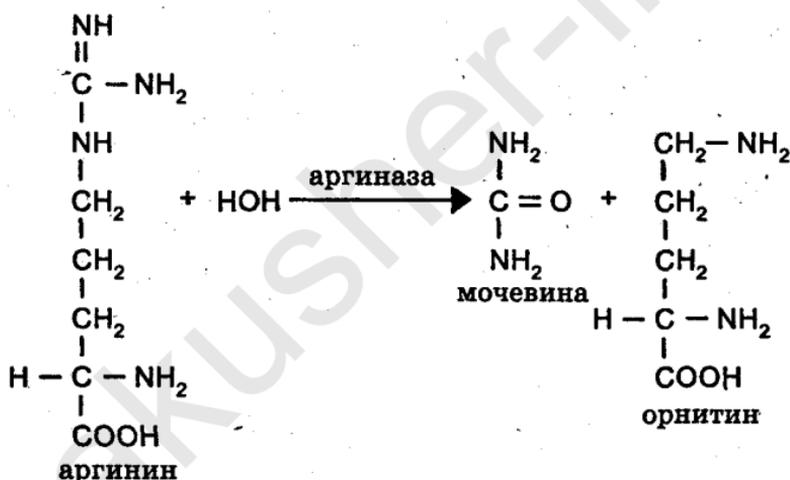
Ферменты биосинтеза мочевины (цикла мочевины):

1. Карбамоилфосфатсинтетаза I;
2. Орнитинкарбамоилтрансфераза;
3. Аргининосукцинатсинтаза;
4. Аргининосукциназа;
5. Аргиназа.

4-й этап:



5-й этап:



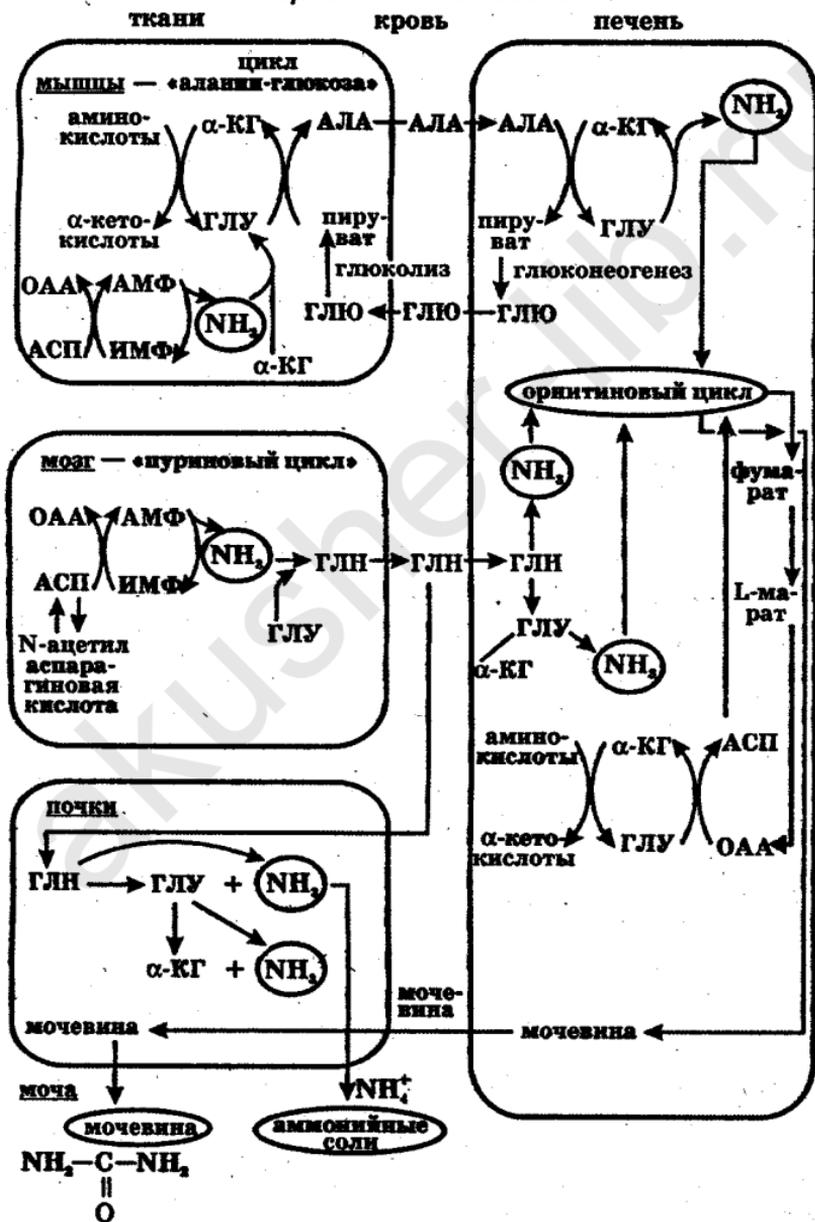
Суммарное уравнение синтеза мочевины печени:
 $\text{CO}_2 + \text{NH}_3 + \text{аспартат} + 3\text{АТФ} + 2\text{H}_2\text{O} = \text{мочевина} + \text{фумарат} + 2\text{АДФ} + 2\text{H}_3\text{PO}_4 + \text{АМФ} + \text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$.

9.7.2. Биологическое значение орнитинового цикла

1. Обезвреживание аммиака в организме.
2. Регуляция азотистого баланса в организме — при поступлении большого количества белка в организм скорость цикла возрастает.

3. Поставляет фумарат в ЦТК.
4. Биосинтез заменимых аминокислот через оксалоацетат.
5. Поставляет оксалоацетат для биосинтеза глюкозы.

Общая схема обмена азота аминокислот и аммиака в организме человека



Источники азота, углерода и кислорода в цикле мочевины:

1-я аминогруппа — из свободного аммиака, образовавшегося при окислительном дезаминировании глутамата;

2-я аминогруппа поставляется аспаратом, образовавшимся в реакции трансаминирования оксалоацетата с аминокислотами.

Углерод — из молекулы CO_2 , образовавшегося в митохондриях в процессе дыхания.

Кислород — из молекулы воды.

9.7.3. Клиническое значение определения аммиака

Определение аммиака в крови имеет большое прогностическое значение при заболеваниях печени. В норме в цельной крови содержится менее 65 мкмоль/л. С мочой в сутки выделяется 0,5 г аммиака. При тяжелых паренхиматозных повреждениях печень не в состоянии обезвредить поступающий аммиак. В результате аммиак накапливается в крови. Клиническими симптомами, общими для всех нарушений синтеза мочевины, является рвота (у детей), отвращение к богатым белками продуктам, нарушение координации движений, раздражительность, сонливость, умственная отсталость.

Содержание аммиака в моче является важным показателем состояния кислотно-основного равновесия. Количество аммиака в моче повышается как при респираторном, так и метаболическом ацидозе. Повышение количества аммиака в моче встречается также при гиперфункции коры надпочечников, лихорадочных состояниях, при цистопиелитах (вследствие бактериального разложения мочи) и некоторых других заболеваниях.

Гипераммониемия — повышение концентрации аммиака в крови. Причины:

1. Врожденная недостаточность хотя бы одного из пяти ферментов биосинтеза мочевины.
2. Печеночная недостаточность.
3. Избыточное потребление белков.
4. Кишечные кровотечения.

9.7.4. Остаточный азот крови

Остаточный азот крови — азот небелковых азотистых компонентов в сыворотке крови. В состав остаточного азота крови входит главным образом азот конечных продуктов обмена простых и сложных белков: мочевины — 85%, креатинина, мочевой кислоты, индикана, аминокислот, солей аммония — 15%. Так как 85% остаточного азота составляет азот мочевины, поэтому в клинико-биохимических лабораториях исследуют не суммарный «остаточный азот», а количество мочевины. В норме азот мочевины крови составляет 2,9–8,9 ммоль/л, мочевина крови — 3,5–9,0 ммоль/л. С мочой в сутки выделяется 25–35 г мочевины, если потребление белка в сутки — 100 г.

Уровень мочевины в крови и моче зависит от соотношения процессов ее синтеза и выведения из организма. Азотемия — повышение концентрации мочевины в крови. Причины азотемии:

1. При почечной недостаточности; остром и хроническом нефрите; остром канальцевом некрозе; при обструкции мочевыводящих путей. При этом выделение мочевины с мочой резко снижается, поэтому концентрация мочевины в крови возрастает.
2. При усилении метаболизма азота на фоне уменьшения почечного кровотока или нарушения функции почек — дегидратации, а также при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Здесь сочетается повышенное всасывание белков крови и уменьшение почечного кровотока.

3. При уменьшении почечного кровотока, при шоке и по другим причинам.

При накоплении большого количества мочевины в крови при хронической почечной недостаточности развивается уремия (мочекровие). В этом случае необходимо удаление мочевины из крови с помощью гемодиализа.

Понижение концентрации мочевины в крови наблюдается во время беременности; при диете с низким содержанием белков; при патологическом состоянии печени, приводящем к нарушению синтеза мочевины (отравление фосфором, мышьяком и другими ядами, а также при циррозе печени).

9.7.5. Изменение количества мочевины при голодании

1-я фаза голодания — 1 сут. В первые сутки идет распад гликогена — запасного углевода печени.

2-я фаза — одна неделя голодания. В течение первой недели в качестве энергетического материала используются липиды и высшие жирные кислоты.

3-я фаза — несколько недель. Так как белки не поступают с пищей, идет распад собственных белков. В сутки распадается 20 г собственных белков и выделяется с мочой 5 г мочевины. Наблюдается отрицательный азотистый баланс в организме. Если распадается $1/3$ – $1/2$ белков, организм погибает (летальный исход).

9.7.6. Роль печени в обмене белков

В гепатоцитах идут реакции:

1. Переаминирование;
2. Восстановительное аминирование;
3. Окислительное дезаминирование;
4. Обезвреживание аминов;

5. Биосинтез белков—ферментов биосинтеза ХС, гликогена, ВЖК, мочевины, кетоновых тел, глюко-неогенеза;
6. Биосинтез белков плазмы крови;
7. Биосинтез белков свертывающей и антисвертывающей систем;
8. Биосинтез мочевины;
9. Биосинтез пуринов, пиримидинов и их распад;
10. Биосинтез гема.

9.8. Белки плазмы крови

Из 9–10 % сухого остатка плазмы крови на долю белков приходится 65–85 г/л. Нормальное содержание альбуминов в плазме крови составляет 40–50 г/л, глобулинов — 20–30 г/л, фибриногена — 2–4 г/л. Физиологическая роль белков плазмы крови многогранна:

1. Поддержание онкотического давления и тем самым сохранение объема циркулирующей крови. В этом процессе особенно велика роль альбуминов.

2. Участие в свертывании крови. Ряд белков плазмы, в том числе фибриноген, являются компонентами системы свертывания крови.

3. Поддержание постоянного рН крови.

4. Транспортная функция. Белки плазмы переносят нерастворимые вещества (липиды, билирубин, жирные кислоты, жирорастворимые витамины и др.) в ткани и органы.

5. Участие в иммунных процессах организма. Сывороточные иммуноглобулины входят в состав фракции γ -глобулинов сыворотки крови.

6. Поддержание уровней катионов в крови путем образования с ними соединений. Например, 40–50 % ионов Ca^{2+} и других элементов связаны с белками сыворотки.

7. Сывороточные белки образуют «белковый резерв» организма. При голодании они могут распадаться до аминокислот, которые используются для синтеза белков головного мозга, миокарда и других органов.

9.8.1. Клиническое значение исследования общего белка и белковых фракций крови

В клинической практике часто встречаются состояния, характеризующиеся изменением общего количества белков плазмы крови.

Гиперпротеинемия — увеличение общего содержания белков плазмы. Диарея у детей, рвота при непроходимости верхнего отдела тонкой кишки, обширные ожоги, потеря воды могут вызвать повышение концентрации белков.

При ряде патологических состояний могут наблюдаться гиперпротеинемии, обусловленные резким увеличением количества γ -глобулинов (при миеломной болезни).

Гипопротеинемия — уменьшение общего количества белка в плазме крови — возникает главным образом за счет уменьшения количества альбуминов (при нефротическом синдроме, при острой атрофии печени, поражении желудочно-кишечного тракта, карциноме и др.).

Диспротеинемия — изменение процентного соотношения отдельных белковых фракций, хотя общее содержание белка в сыворотке крови остается в пределах нормы.

При остром гепатите, циррозе печени и застойных желтухах отмечается уменьшение содержания ЛВП — α -липопротеинов в сыворотке крови, а при хроническом гепатите содержание ЛВП — α -липопротеинов нередко увеличивается. При нефротическом синдроме, микседеме, ксантоматозе, атероск-

лерозе увеличивается содержание ЛНП — β -липопротеинов. Увеличение содержания гликопротеинов в плазме крови наблюдается при туберкулезе, плевритах, пневмониях, остром ревматизме, гломерулонефритах, нефротическом синдроме, диабете, инфаркте миокарда, подагре, при остром и хроническом лейкозе, миеломе, лимфосаркоме.

9.8.2. Изменение белков сыворотки крови при некоторых заболеваниях

Содержание альбуминов в сыворотке крови снижается при недостатке белков в пище, кахексии, нефрозе, воспалительных процессах, инфекциях, циррозе печени, анальбуминемии.

Содержание α_2 -глобулинов в сыворотке крови повышается при острых инфекциях, некрозах, остром ревматизме, экссудативном туберкулезе, нефрозе, карциномах.

Содержание β -глобулинов в сыворотке крови повышается при застойной желтухе, гепатитах, нефрозах, β -миеломах.

Содержание γ -глобулинов в сыворотке крови повышается после перенесенных инфекционных заболеваний, воспалительных процессов.

9.8.3. Отдельные наиболее изученные белки плазмы

Гаптоглобин входит в состав α_2 -глобулиновой фракции. Этот белок способен специфически соединяться с гемоглобином.

Ингибиторы трипсина находятся в зоне α_1 - и α_2 -глобулинов. В норме концентрация этих белков равна 200–250 мг/100 мл, но при воспалительных заболеваниях, при беременности содержание ингибиторов трипсина увеличивается.

Трансферрин относится к β -глобулинам, образует комплекс с ионами железа (+3). Концентрация трансферрина в сыворотке крови составляет 290 мг/100 мл.

Церулоплазмин содержит 0,32% меди. Функция церулоплазмина заключается в специфическом связывании и транспорте ионов меди.

С-реактивный белок (белок «острой фазы») отсутствует в сыворотке крови здорового человека, но обнаруживается при многих патологических состояниях, сопровождающихся воспалением и некрозом тканей (ревматизме, пневмококковой, стрептококковой или стафилококковой инфекциях, инфаркте миокарда и др.). При электрофорезе этот белок перемещается совместно с β -глобулинами.

Интерферон — специфический белок, синтезируемый в клетках организма в результате воздействия вирусов. Этот белок обладает способностью угнетать размножение вирусов в клетках.

Иммуноглобулины — входят в состав фракции γ -глобулинов. Существенно изменяются при заболеваниях печени. При хроническом гепатите отмечается повышение IgG, при алкогольном циррозе IgA, при первичном билиарном циррозе IgM. Концентрация IgA в сыворотке крови увеличивается при бронхиальной астме, лихорадке, аскаридозе, миеломах.

Современные физико-химические методы исследования позволили открыть и описать около 200 различных белковых компонентов плазмы крови. При этом особое значение приобрело электрофоретическое разделение белков сыворотки крови.

Методом электрофореза в крахмальном геле обнаружены фракции белков плазмы крови:

1. Альбумины (54–58%).
2. Глобулины:
 α_1 — 6–7%,

α_2 — 8-9%,
 β — 13-14%,
 γ — 11-12%.

Альбумины: $M = 69000D$, состоят из 1 полипептидной цепи (61 O. AK), имеют большой отрицательный заряд, синтезируются в печени, участвуют в транспорте лекарств, ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} , прогестерона, холестерина, желчных пигментов, ВЖК, выполняют детоксикационную роль.

Глобулины — гетерогенная сложная смесь белковых молекул, являются гликопротеинами (10-40% — углеводы, 90-60% — белки).

α_1 -Глобулины (90% синтезируются в печени) включают α_1 -антитрипсин и α_1 -кислый гликопротеин. В норме содержание α_1 -антитрипсина 2-5 г/л, при воспалении его концентрация резко увеличивается (белок «острой фазы воспаления»).

Содержание α_1 -кислого гликопротеина в норме 0,5-1,4 г/л, является белком «острой фазы воспаления».

α_1 -Глобулины транспортируют витамины А, B_{12} , гидрокортизол, тироксин, кортизол.

α_2 -Глобулины (70% синтезируются в печени) включают церулоплазмин, гаптоглобин, α_2 -макроглобулин (цинкосодержащий белок).

В норме: церулоплазмин — 0,25-0,45 г/л, гаптоглобин — 0,35 г/л.

Гаптоглобин связывает гемоглобин, предотвращая его выделение почками.

β -глобулины (50% синтезируются в печени) включают фракции трансферрина (2-4 г/л), гемопексина (0,5-1 г/л), С-реактивный белок (который появляется в острой фазе).

γ -глобулины (10% синтезируются в печени, 90% синтезируются В-лимфоцитами). γ -глобулины — это иммуноглобулины (антитела) — эффекторы гумо-

ральной иммунной системы. Они распознают попавшие в организм бактерии, вирусы или чужеродные белки (антигены) и нейтрализуют их.

9.9. Распад и обновление белков.

Сроки функционирования некоторых белков: коллаген — 6–8 мес, инсулин — 20–30 мин, гемоглобин — 100–120 дней, белки слизистой кишечника — 2–4 сут, белки свертывания крови — 6–10 сут, антисвертывающие белки — 10–15 мин.

9.9.1. Причины распада белков

- 1) старение клеток или их повреждение,
- 2) денатурация белков,
- 3) частичный протеолиз белков-ферментов,
- 4) переваривание белков пищеварительных соков,
- 5) распад регуляторных белков (например, белков-гормонов),
- 6) использование белков с целью получения энергии.

Аутофагия — поглощение и переваривание в лизосомах состарившихся и поврежденных собственных белков мембран клеток.

Гетерофагия — поглощение извне вирусов, микробов и переваривание их в лизосомах клеток.

9.9.2. Характеристика ферментов распада белков

в тканях — катепсинов

Катепсины делятся на 2 группы:

1. Кислые катепсины — 85–90%, локализованы в лизосомах клеток органов. Здесь происходит основной процесс гидролитического расщепления белков.

2. Основные и нейтральные катепсины — 10–15%, локализованы в цитозоле и эндоплазматиче-

ческом ретикулууме. Они дополняют действие кислых катепсинов.

По специфичности действия катепсины делятся на экзопептидазы (С, А, Н) и эндопептидазы (В, N, L, S, D).

Катепсин С. Оптимум рН = 5,0–6,0. Отщепляет дипептид с N-конца полипептидной цепи.

Катепсин А. Оптимум рН = 5,0–5,5. По действию аналогичен карбоксипептидазе А.

Катепсин Н. Оптимум рН = 6,0–7,0. По действию аналогичен аминопептидазе ЖКТ. Наиболее активен в клетках печени.

Катепсин В. Оптимум рН = 5,5–6,0. Действует подобно трипсину.

Катепсин N. При рН = 3,6–6,0 действует на нативный коллаген. При рН = 6,0 расщепляет растворимый коллаген.

Катепсин L. Оптимум рН = 5,0. По действию аналогичен химотрипсину.

Катепсин S. При рН = 3,0–4,0 расщепляет белки в клетках селезенки и лимфоузлах.

Катепсин D. Оптимум рН = 3,5–4,0. По действию аналогичен пепсину.

9.9.3. Биологическое значение катепсинов

1. Тканевой гидролиз белков необходим для их обновления.

2. Мобилизация эндогенного белка для энергетических целей, особенно при голодании.

3. Катаболическая роль — образуют аминокислоты, которые участвуют в метаболизме и дальнейшем распаде (1/4 аминокислот).

4. Регуляторная роль — осуществляя частичный протеолиз или посттрансляционную достройку, катепсины активируют гормоны и ферменты.

9.9.4. Ингибиторы протеиназ. Значение для клиники

Протеиназы тканей могут быть вовлечены в развитие различных патологий миокарда, мышечной дистрофии, миопатии и др. Поэтому ингибиторы протеиназ используют для снижения активности ферментов и нормализации течения патологического процесса.

Физиологические ингибиторы протеиназ

- 1) ион аммония, повышающий рН в лизосомах,
- 2) аминокислоты: ЛЕЙ, ГИС, ПРО, ТИР, ФЕН, ТРИ, МЕТ, амиды АК: АСН, ГЛН,
- 3) гормоны, например инсулин.

Лекарственные препараты — ингибиторы протеиназ

- 1) контрикал,
- 2) гордокс,
- 3) трасилол.

9.10. Специфичность белков

Видовая специфичность — это специфичность состава белков, благодаря которой представители одного вида отличаются от другого вида.

9.10.1. Доказательство видовой специфичности

1. В ответ на введение чужеродного белка, являющегося антигеном, вырабатываются антитела (γ-глобулины).

2. Выработанные антитела при последующем дальнейшем введении этого чужеродного белка связывают его, происходит реакция антиген-антитело.

9.10.2. Использование видовой специфичности

в медицине

В судебной медицине с помощью антител против сывороточных белков человека отличают пят-

на крови человека от животных, устанавливают отцовство или материнство при замене детей, установлении родства.

В бактериологии с помощью специфических сывороток проводят:

1) типирование различных классов микроорганизмов,

2) диагностику инфекционных заболеваний.

В диагностике опухолей используют стандартные антисыворотки, выработанные на антигены опухолевой ткани. В дальнейшем к сыворотке крови обследуемого человека прибавляют стандартные антисыворотки. Если в сыворотке крови есть антитела против опухолевых клеток, то произойдет реакция преципитации антиген-антитело.

9.10.3. Тканевая специфичность белков

Белки различных органов имеют собственную структуру в зависимости от выполняемых ими функций. Например, коллаген, эластин, кератин — структурные белки. Они скрепляют биологические структуры и придают им прочность. Актин, миозин — сократительные белки скелетных мышц. Антитела — защитные белки. Фибриноген, тромбин защищают организм от потери крови при повреждении сосудов. Гемоглобин осуществляет транспорт кислорода от легких к тканям, миоглобин хранит кислород и транспортирует его митохондриям клетки.

9.10.4. Индивидуальная специфичность белков

Каждый человек имеет свой строго специфический индивидуальный набор белков.

«Главный» комплекс тканевой совместимости HLA кодирует биосинтез белков тканевой совместимости двух типов:

1) интегральных белков плазматических мембран клеток — гликопротеинов,

2) белков-ферментов, участвующих в биосинтезе детерминантных групп на поверхности мембран клеток.

Вследствие наличия на поверхности мембран клеток интегральных белков с различными детерминантами клетки одного человека антигены для другого.

При пересадке органов и тканей необходим подбор по белковым детерминантам донора и реципиента.

Это около 70 видов антигенов различных комбинаций. Добиваются максимального совпадения по белковым детерминантам пересаженного органа и клеток «хозяина», пытаюсь «обмануть» иммунную систему реципиента.

Реакцию отторжения можно подавить путем применения иммунодепрессантов и использованием облучения.

9.10.5. Биохимические основы групповой совместимости крови

Эритроциты по основным детерминантам делятся на 4 группы:

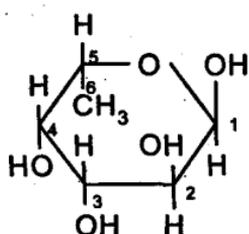
I (O) — L-фукоза

II (A) — N-ацетилгалактозамин, L-фукоза

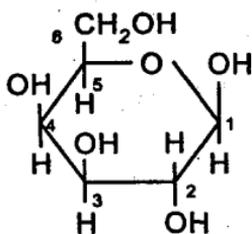
III (B) — β -галактоза, L-фукоза

IV (AB) — антигены, свойственные II и III группам.

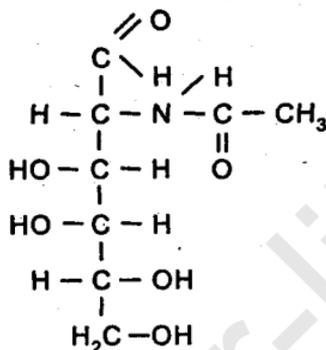
При переливании крови должна быть биологическая совместимость крови донора и реципиента по антигенам и антителам. Переливание крови должно быть по группам, иначе произойдет гемолиз эритроцитов или их преципитация.



L-фукоза



β-галактоза



N-ацетилгалактозамин

9.11. Белки и аминокислоты как лекарственные препараты

Гидролизаты для парентерального питания: гидролизин (из крови крупного рогатого скота), гидролизат казеина (из молока), аминокровин (из крови человека), аминокептид (из крови крупного рогатого скота), липофундин (жировая эмульсия соевого масла), фибриносол (из крови свиней), полиамин (раствор 13 аминокислот).

Эти препараты компенсируют белковое голодание организма и обеспечивают азотистое равновесие у больных после операции на ЖКТ и других тяжелых травмах. Некоторые аминокислоты применяют в качестве лекарственных препаратов:

метионин — липотропное вещество, применяют при жировой дегенерации печени;

ГАМК — в психиатрии для снятия эмоционального возбуждения;

глутаминовая и аспарагиновая кислоты — в психиатрии для обезвреживания аммиака при гипераммониемии.

9.12. Наследственные нарушения обмена белков и аминокислот

Наследственные заболевания, связанные с нарушением обмена аминокислот и белков.

1. **Фенилкетонурия** — молекулярная болезнь, связанная с дефектом фермента фенилаланингидроксилазы, превращающей фенилаланин в тирозин.

Следствие — накопление в крови и моче фенилаланина и продуктов его превращений: фенилпировата, фениллактата и фенилацетата, которые токсичны для клеток мозга. В результате у детей развивается тяжелое отставание умственного развития (фенилпировиноградная олигофрения).

2. **Альбинизм** — молекулярная болезнь, связанная с дефектом тирозиназы, в результате нарушено превращение тирозина в диоксифенилаланин (ДОФА) и ДОФА-хинон, что ведет к нарушению биосинтеза пигмента меланина (пигмента черного цвета).

Характерные признаки:

- слабая пигментация кожи и волос,
- красные зрачки глаз, так как нет пигментов в радужной оболочке и просвечивают кровеносные сосуды глазного дна.

3. **Алкаптонурия** — ферментопатия, связанная с дефектом оксидазы гомогентизиновой кислоты. При этой болезни нарушено окисление гомогентизиновой кислоты в тканях, вследствие чего содер-

жание ее в жидкостях организма и выделение с мочой повышается. В присутствии кислорода гомогентизиновая кислота полимеризуется с образованием черного пигмента — алкаптона.

Симптомы:

- общая пигментация соединительной ткани (охроноз),

- темная моча, темные пятна на коже.

4. **Болезнь Хартнупа** — наследственное заболевание, связанное с дефектом фермента триптофандиоксигеназы, превращающим триптофан в формилкинуренин, в результате чего нарушается синтез НАД⁺.

Симптомы:

- дерматит
 - деменция
 - диарея
 - расстройство психики,
 - отрицательный азотистый баланс.
- симптомы пеллагры,
так как не синтезируется
витамин РР

5. **Цистинурия** — заболевание, связанное с нарушением процесса обратного всасывания в канальцах почек лизина, аргинина; орнитина и цистина, при этом экскреция цистина с мочой в 20–50 раз превышает норму.

Симптомы:

- образование цистиновых камней в почечных канальцах, так как цистин слаборастворим.

6. **Цистиноз** — наследственная болезнь, связанная с полным блокированием реабсорбции в канальцах почек почти всех аминокислот и особенно цистина, а также с нарушением функции лизосом.

Следствие:

- формирование кристаллов цистина во многих тканях и органах, особенно в РЭС,

- увеличивается экскреция цистина и цистеина с мочой в 20–30 раз, а других АК — в 5–10 раз.

Симптомы:

- общая аминоацидурия,
- нарушение функции почек.

**9.13. Обмен сложных белков в норме
и патологии****9.13.1. Обмен нуклеиновых кислот и нуклеотидов
в организме человека**

Обмен нуклеотидов в организме включает процессы анаболизма (биосинтез пуриновых — основной и резервный путь — и пиримидиновых нуклеотидов) и катаболизма (распад нуклеиновых кислот (НК), пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов до конечных продуктов). Переваривание НК протекает в двенадцатиперстной кишке под влиянием ДНК-азы и РНК-азы, выделяемых поджелудочной железой, и в тонком кишечнике под действием ферментов: 3', 5'-фосфодиэстеразы, нуклеозидазы, нуклеотидазы, фосфатазы.

Продукты переваривания: пуриновые и пиримидиновые азотистые основания, пентозы и фосфорная кислота — всасываются в кровь.

В норме 90% продуктов переваривания превращаются в конечные продукты: пуриновые основания — в мочевую кислоту и мочевину, пиримидиновые основания — в мочевину, β -аланин и β -аминоизомасляную кислоту.

Основной путь биосинтеза пуриновых нуклеотидов «заново» протекает в две стадии через образование инозиновой кислоты.

Для биосинтеза пуриновых нуклеотидов необходимы: рибозо-5-фосфат, 5 молекул АТФ, 2 молекулы глутамина, 1 молекула глицина, 1 молекула аспартата, N^5 , N^{10} -метенил-ТГФК, Mg^{2+} , CO_2 , N^{10} -формил-ТГФК.

В молекуле пурина 4-й и 5-й атомы углерода и 7-й атом азота имеют своим источником глицин, 3-й и 9-й атомы азота происходят из амидной группы глутамина, 1-й атом азота — из аспарагиновой кислоты, 2-й углеродный атом — из N^{10} -формил-ТГФК, 8-й атом углерода — из N^5 , N^{10} -метенил-ТГФК, 6-й атом углерода — из CO_2 .

Резервный путь регенерации пуриновых нуклеотидов (10–20%) идет из свободных пуриновых оснований: из аденина и 5-фосфорибозил-1-пирофосфата (ФРПФ) (фермент аденинфосфорибозилтрансфераза) и из гипоксантина, гуанина и ФРПФ — под действием фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (ГГФТ).

Резервный путь усилен при беременности, опухолевом росте, регенерации обширных ран, при усилении кроветворения. У детей встречается генетический дефект, при котором фермент ГГФТ отсутствует (синдром Леша-Нихана), что приводит к гиперурикемии, образованию камней из мочевой кислоты и сопровождается умственной отсталостью, агрессивностью, нарушением координации движений, судорогами, попытками нанесения себе ран.

Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов идет в цитоплазме из NH_3 (из ГЛН), CO_2 с участием АТФ через образование карбамоилфосфата под действием карбамоилфосфатсинтетазы II.

В биосинтезе пиримидиновых нуклеотидов участвуют также 1 молекула АСП, ФРПФ и ферменты: аспартат-карбамоилтрансфераза, дигидрооротаза, дигидрооротат-дегидрогеназа ($НАД^+$), оротат-фосфорибозил-трансфераза, декарбоксилаза.

9.13.2. Распад нуклеиновых кислот

Полимерные молекулы нуклеиновых кислот расщепляются в клетках тканей преимущественно

гидролитическим путем при участии специфических ферментов, относящихся к нуклеазам. Различают эндонуклеазы, разрывающие внутренние межнуклеотидные связи в молекуле ДНК и РНК, вызывающие деполимерацию нуклеиновых кислот с образованием олигонуклеотидов, и экзонуклеазы, катализирующие гидролитическое отщепление концевых мононуклеотидов от ДНК и РНК или олигонуклеотидов.

Образовавшиеся при гидролизе пуриновые нуклеозиды — аденозин и гуанозин — подвергаются ферментативному распаду в организме человека вплоть до образования конечного продукта — мочевой кислоты, которая выводится с мочой из организма.

Значение мочевой кислоты в патологии связано, главным образом, с ее низкой растворимостью. При концентрациях, незначительно превышающих нормальные значения для биологических жидкостей, мочевая кислота осаждается в виде кристаллов натрия урата. Отложение этих кристаллов в суставах вызывает подагру, острый воспалительный артрит и может привести к хроническому деструктивному заболеванию сустава; мочевая кислота может вызывать поражение почек и откладываться в них в виде камней; в результате длительной гиперурикемии в мягких тканях могут образовываться скопления урата — тофусы.

Кристаллы урата натрия, формирующиеся в суставах, захватываются нейтрофилами, но повреждают мембраны их лизосом, вызывая разрушение клеток. Образование свободных супероксидных радикалов и высвобождение лизосомальных ферментов в полость сустава вызывает воспалительную реакцию.

Причины гиперурикемии

I. Увеличение образования урата	II. Снижение почечной экскреции урата:
<p>Первичное Увеличение синтеза пуринов: идиопатическое наследственное нарушение метаболизма</p> <p>Вторичное Избыточное поступление пуринов с пищей Нарушение метаболизма АТФ: алкоголь гипоксия тканей</p> <p>Увеличение оборота нуклеиновых кислот: злокачественные новообразования псориаз цитотоксические препараты</p>	<p>Первичное Идиопатическое</p> <p>Вторичное Хроническая почечная недостаточность Увеличение почечной реабсорбции/уменьшение секреции: тиазидные диуретики салицилаты (низкие дозы) свинец органические кислоты (например, молочная кислота в т. ч. вследствие приема алкоголя)</p>

Наследственные болезни обмена веществ, вызывающие гиперурикемию

Аномалия фермента:	Последствия в метаболизме
<p>1) Дефицит гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (синдром Леша-Нихана и менее тяжелые варианты)</p> <p>2) Дефицит глюкозо-6-фосфатазы (болезнь накопления гликогена I типа)</p> <p>3) Вариантная фосфорибозилпирофосфатсинтетаза (ФРПФ-синтетаза) (с повышенной активностью)</p>	<p>Уменьшение активности фермента снижает повторную утилизацию пуринов и таким образом увеличивает синтез мочевой кислоты.</p> <p>Усиление метаболизма глюкозо-6-фосфата по пентозофосфатному пути увеличивает образование рибозо-5-фосфата, субстрата для синтеза пуриновых нуклеотидов.</p> <p>Гиперлактатемия уменьшает секрецию мочевой кислоты в почечных канальцах.</p> <p>ФРПФ является субстратом для синтеза пуриновых нуклеотидов, а также активирует фермент, ограничивающий скорость реакции.</p>

Концентрация мочевой кислоты в плазме зависит от соотношения скоростей ее образования и выведения. Образование мочевой кислоты зависит, в свою очередь, от скорости обмена пуринов, которая определяется балансом между поступлением пуринов с пищей, синтезом и распадом. Мочевая кислота выводится через почки (примерно две трети) и желудочно-кишечный тракт (где мочевая кислота разрушается под воздействием бактерий).

Гиперурикемия может быть вызвана увеличением образования мочевой кислоты, уменьшением ее выведения или сочетанием этих двух факторов.

Мочевая кислота относится к небелковым азотистым веществам крови. В норме концентрация мочевой кислоты в цельной крови 0,2–0,50 ммоль/л (3–4 мг/100 мл), в сыворотке крови 0,2–0,56 ммоль/л (5 мг/100 мл). В суточном количестве мочи содержание мочевой кислоты в норме составляет 270–600 мг.

9.13.3. Клиническое значение определения мочевой кислоты

При подагре наблюдается повышение в 2–3 раза содержания мочевой кислоты в сыворотке крови (гиперурикемия). Причиной повышения биосинтеза мочевой кислоты при подагре является активация фермента ксантиноксидазы, окисляющего гипоксантин в ксантин и далее в мочевую кислоту.

Приступы подагрического артрита обусловлены обложением уратов в суставах. Применение аллопуринола при подагре основано на конкурентном ингибировании ксантиноксидазы.

Повышение уровня мочевой кислоты в крови может наблюдаться при заболеваниях почек, сердечной декомпенсации, диабетической коме, при лейкозах, гемолитической анемии, множественной

миеломе, сопровождающихся усиленным распадом нуклеотидов («вторичная подагра»).

Схема распада пуриновых нуклеозидов

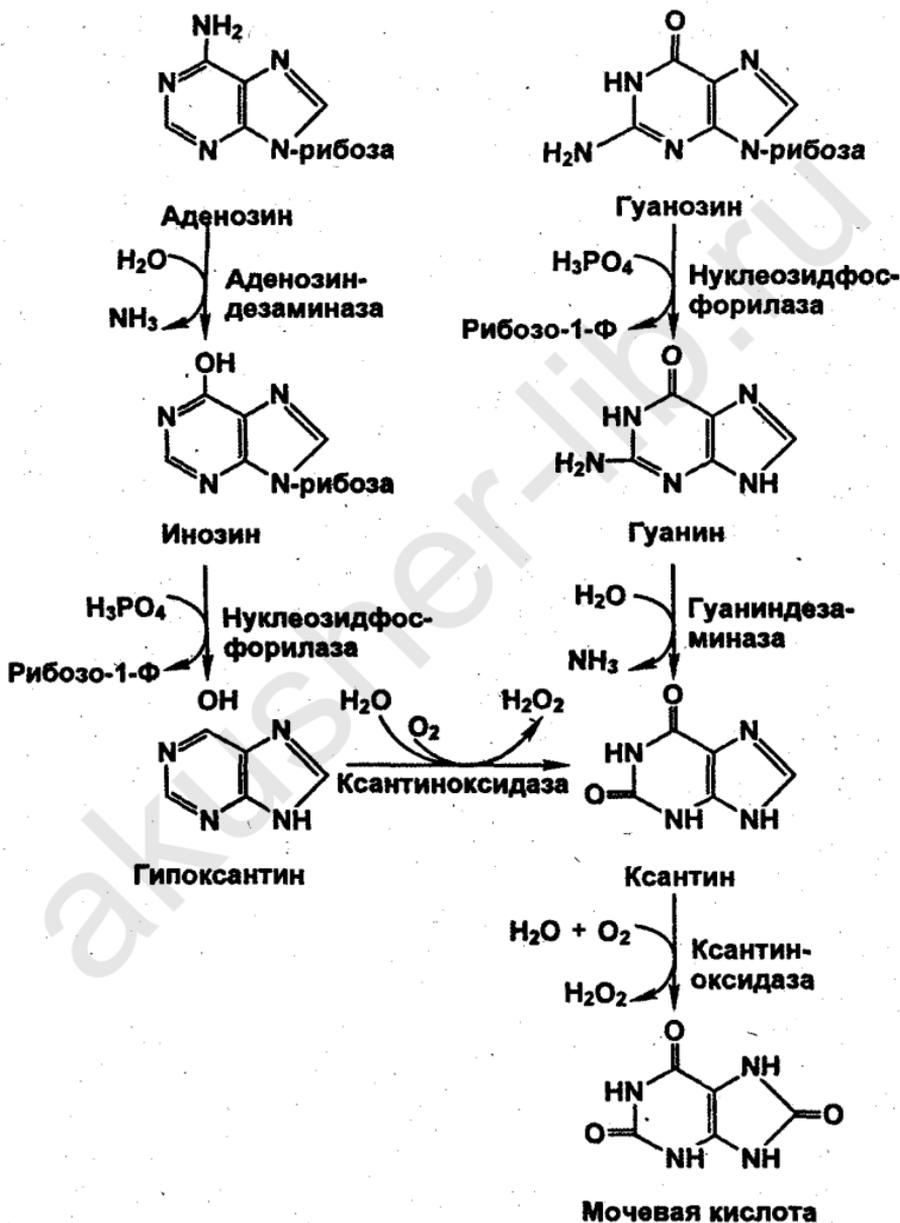
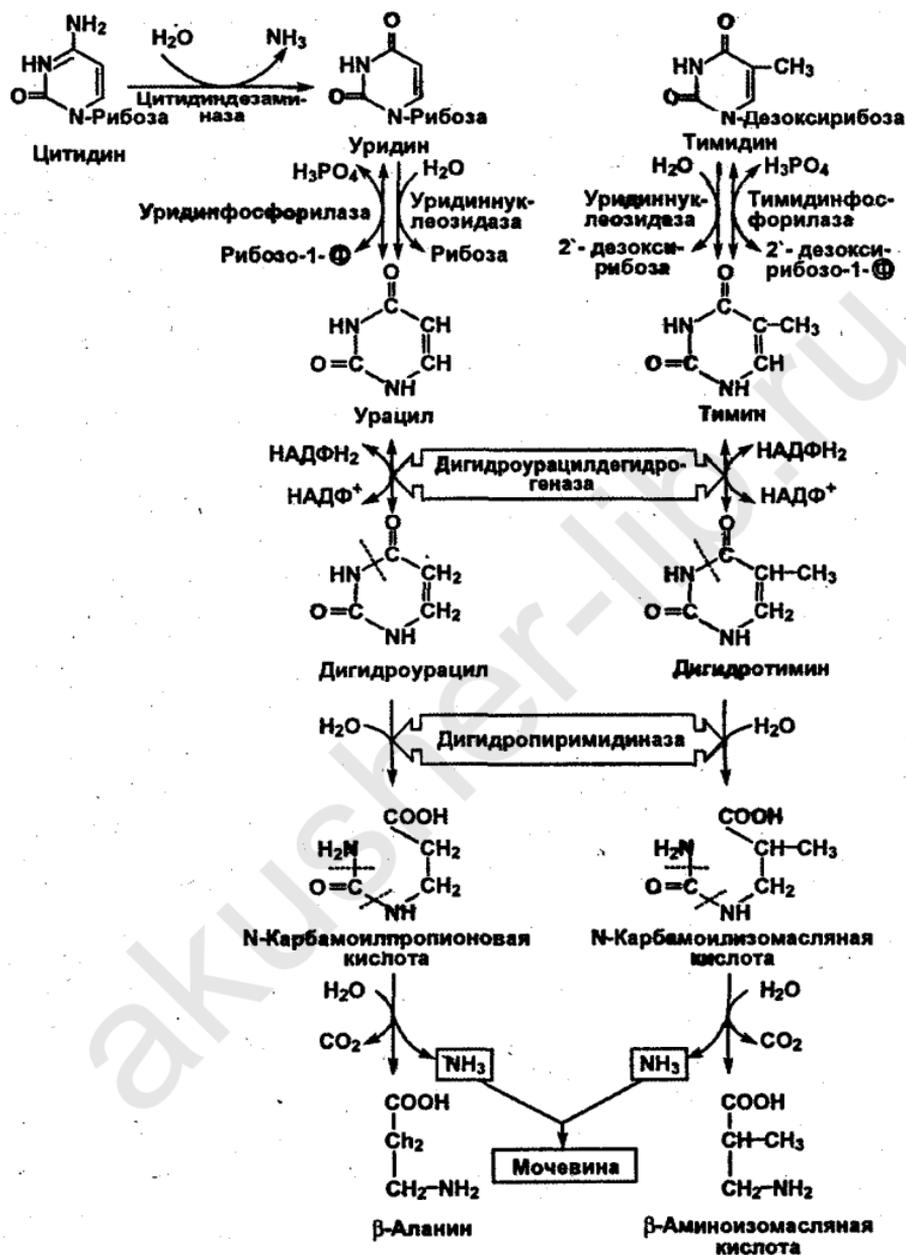


Схема распада пириимидиновых нуклеозидов



9.13.4. Хромопротеины

Гемоглобин и миоглобин — сложные белки класса хромопротеинов подгруппы гемопротеинов, так как небелковой их частью является гем.

Уникальным свойством этих белков является обратимое связывание с молекулами кислорода без изменения степени окисления иона железа (Fe^{2+}). Отличаются эти белки локализацией и функциями. Гемоглобин находится в эритроцитах, транспортирует кислород из легких к тканям, а из тканей в легкие переносит углекислый газ и протоны водорода. Эта функция его тесно связана с регуляцией кислотно-основного состояния в организме. Миоглобин локализуется в цитоплазме мышечных клеток (красные мышцы), особенно много его в миокарде, сохраняет запас кислорода для аэробного митохондриального окисления при интенсивной мышечной работе и транспортирует кислород внутриклеточно к митохондриям.

Различия в функциях этих белков обусловлены разной структурной организацией их молекул. Миоглобин состоит из одной полипептидной цепи, содержащей 153 остатка аминокислот. Третичная конформация этой цепи имеет восемь правых α -спирализованных участков (обозначаются буквами от А до Н), уложенных в виде глобулы, на поверхности которой находятся полярные радикалы, внутри молекулы — неполярные. Гем располагается в гидрофобном кармане между Е- и F-спиралями. Ион железа гема соединяется пятой координационной связью с проксимальным гистидином (гис F₈), строго напротив которого по другую сторону гема в Е-цепи имеется дистальный гистидин (гис Е₇), который не связан с молекулой кислорода, но определенным образом ориентирует молекулу кислорода, которая присоединяется к иону железа его шестой координационной связью.

Гемоглобин имеет четыре попарно идентичные полипептидные цепи. У основного гемоглобина взрослых НвА комбинируются 2 α -цепи, состоящие

из 141 остатка аминокислот, и 2 β -цепи, содержащие по 146 остатков. Третичная конформация этих цепей очень похожа на аналогичную в молекуле миоглобина с той разницей, что в α -цепи имеется семь спирализованных участков. Каждая полипептидная цепь, соединенная с молекулой гема, образует субъединицу. Четыре субъединицы, взаимодействуя между собой нековалентными связями, укладываются в форме тетраэдра, образуя глобулярную четвертичную структуру.

Присоединение молекулярного кислорода к гемоглобину и миоглобину осуществляется через ион железа гема. Этот процесс называют оксигенированием (не окислением, так как он не приводит к изменению степени окисления железа!). Оксигенированные белки называют оксигемоглобинами (HbO_2) и оксимиоглобинами (MbO_2). Процесс оксигенирования этих белков имеет существенные различия, обусловленные особенностями конформации этих молекул. На процесс оксигенирования гемоглобина влияют парциальное давление кислорода, углекислого газа, концентрация протонов водорода (рН) и концентрация 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) — промежуточного метаболита гликолиза в эритроцитах. Эти факторы влияют на конформацию гемоглобина и его функции так же, как аллостерические эффекторы на активность ферментов. Гемоглобин может существовать в Т-конформации (дезоксигемоглобин) и R-конформации (оксигемоглобин).

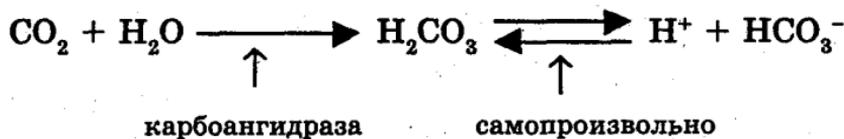
Четвертичная структура гемоглобина, подчиняющаяся кооперативному аллостерическому эффекту, наделяет гемоглобин уникальной способностью насыщаться кислородом постепенно, достигая максимума при высоком парциальном давлении, и отдавать часть кислорода в ткани (диссоциировать) при снижении pO_2 . Кривая насыщения (или диссо-

циации) гемоглобина имеет сигмоидный характер. Пусковым механизмом изменения конформации гемоглобина при взаимодействии с O_2 при его высоком давлении служит перемещение иона железа в плоскость порфиринового кольца (триггерный механизм).

Максимальное насыщение кислородом (на 96%) происходит в эритроцитах легочных капилляров при $pO_2 = 100$ мм рт. ст. В венозной крови гемоглобин насыщен кислородом только на 64%, следовательно, 32 % кислорода переходит в ткани. Другими словами, на уровне периферических тканей происходит снижение сродства гемоглобина к O_2 и частичное дезоксигенирование. Этому способствуют следующие условия:

1) низкое pO_2 в периферических тканях (40 мм рт. ст., а в работающих мышцах 20 мм рт. ст.), так как O_2 в тканях быстро используется на окислительное фосфорилирование для получения АТФ и некоторые другие процессы;

2) высокое pCO_2 образующееся в тканях в результате реакций декарбоксилирования α -кетокислот, аминокислот, других карбоновых кислот в процессе метаболизма. Часть CO_2 диффундирует в эритроциты, где взаимодействует с H_2O , под влиянием фермента карбоангидраза с образованием угольной кислоты H_2CO_3 которая диссоциирует на гидрокарбонат-ионы и протоны водорода (снижает pH в эритроците):



Освобождающиеся протоны H^+ , присоединяясь к оксигемоглобину, приводят к такому изменению

конформации оксигемоглобина, которая способствует его дезоксигенации, это явление называется эффектом Бора;

3) увеличение концентрации 2,3-ДФГ, стимулируемое высоким $p\text{CO}_2$; молекула оксигемоглобина связывается определенным центром с молекулой 2,3-ДФГ, что приводит к изменению конформации и освобождению части O_2 .

Таким образом оксигемоглобин снабжает ткани кислородом.

Оксигенирование миоглобина в мышцах происходит быстро и при низком парциальном давлении O_2 (20 мм рт. ст.). Поэтому кривая насыщения миоглобина кислородом представляет гиперболу. Сродство к O_2 у миоглобина выше, чем у гемоглобина. При интенсивной мышечной работе, приводящей к быстрому кислородному голоданию ($p\text{O}_2$ снижается до 5 мм рт. ст.) в клетке, оксимиоглобин переносит кислород к митохондриям и отдает его в матрикс, где находится фермент цитохромоксидаза, имеющий более высокое сродство к O_2 , чем миоглобин, и использующий кислород в качестве акцептора электронов.

В организме человека существует несколько типов гемоглобина, отличающихся первичной структурой полипептидных цепей, обозначаемых как α -, β -, γ -, δ -. α -цепь глобина имеет 141 аминокислотный остаток, остальные — по 146, но отличаются составом и последовательностью аминокислот. В крови взрослого человека преобладает гемоглобин A_2 , содержащий две α - и две β -цепи ($\alpha_2\beta_2$), составляет 96–98%, 2–3% составляет гемоглобин A_2 ($\alpha_2\delta_2$). Фетальный, или гемоглобин плода (HbF — $\alpha_3\gamma_3$), у новорожденных представляет основную форму (60–80%), но практически исчезает к концу первого года жизни. Фетальный гемоглобин об-

ладает более высоким сродством к O_2 по сравнению с гемоглобином А, поэтому отбирает O_2 у материнского НвА плацентарной крови, обеспечивая кислородом развивающийся плод. Мутации генов, кодирующих α - и β -цепи глобина, могут изменять свойства гемоглобина (растворимость, сродство к кислороду, устойчивость к денатурации). Такие состояния называют гемоглобинопатиями. Их известно больше 150. Тяжесть клинических проявлений гемоглобинопатий зависит от того, какая цепь изменена и каково количество аномального Нв в эритроцитах.

Наиболее часто встречающимся аномальным Нв является серповидно-клеточный гемоглобин НвS (6β -глу \rightarrow 6β -вал), имеющий низкую растворимость, склонность к агрегации молекул, которая ведет к изменению формы эритроцитов из двояковогнутого диска на форму серпа при превращении окси-НвS в дезокси-НвS в условиях низкого pO_2 . Серповидные эритроциты легко подвергаются лизису, мешают току крови, нарушают кровоснабжение тканей. У индивидуумов, гомозиготных по НвS, наблюдается тяжелая серповидно-клеточная анемия, у гетерозиготов по НвS и НвА имеются признаки серповидно-клеточной анемии. Другим примером гемоглобинопатий является метгемоглобинемия. Замена остатков гистидина в гемовом кармане на остатки тирозина создает предпосылки для окисления железа ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$), гемоглобин превращается в окисленную форму — метгемоглобин (MetНв), который не может связывать и переносить O_2 , вследствие чего развивается тяжелая анемия.

При талассемиях нарушается синтез α - или β -цепей гемоглобина, что приводит к тяжелой анемии или летальному исходу в случае α -талассемии.

Анемиями называют клинические состояния, обусловленные снижением количества гемоглобина, эритроцитов или нарушением их функций. Причин анемий множество. По классификации Г. А. Алексеева различают три основные группы анемий:

I. Вследствие кровопотерь (постгеморрагические).

II. Вследствие нарушенного кровообразования.

III. Вследствие повышенного кроворазрушения (гемолитические).

Гемоглобинопатии являются причинами анемий III группы. В эту же группу относят анемии, возникающие в результате внутриэритроцитарных энзимопатий при дефектах глю-6-ф-дегидрогеназы, пируваткиназы и других ферментов.

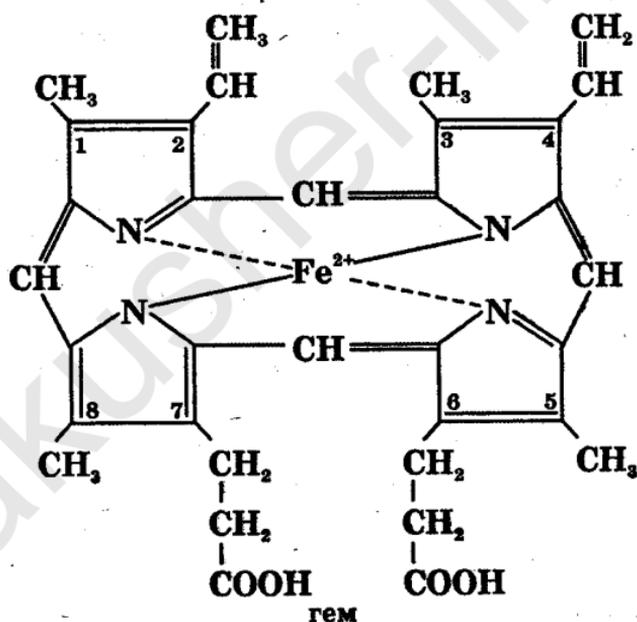
Наиболее частыми причинами анемии II группы являются железодефицитные состояния, недостаток витаминов B_{12} и фолиевой кислоты, белковое голодание.

Анемии любого происхождения приводят к гемическому типу гипоксии. Гипоксия, т. е. снижение кислорода в тканях, приводит к тяжелым биохимическим последствиям:

1. Снижению синтеза АТФ аэробным путем;
2. Ингибированию окислительных процессов высокой концентрацией восстановленного НАД⁺ (НАДН + H⁺);
3. Усилению свободно-радикальных процессов, которые приводят к гибели клеток.

Концентрация гемоглобина в крови у взрослых людей: у женщин — 120–140 г/л (12–14 г%), у мужчин — 130–160 г/л (13–16 г%). Повышение концентрации гемоглобина происходит при первичных и вторичных эритремиях и обезвоживании организма; снижение концентрации гемоглобина — при анемии и гипергидратации.

количестве 1 мг в сут. В слизистой кишечника соединяется с белком апоферритином, превращая его в ферритин, который переносит железо в плазму крови. Транспорт железа в виде Fe^{3+} осуществляет белок плазмы крови трансферрин. Печень способна депонировать около 700 мг железа в основном в виде ферритина и небольшого количества гемосидерина. Трансферрин переносит железо в ткани, где оно используется при синтезе железосодержащих белков (гемоглобина, миоглобина, каталазы, цитохромов, железосерных белков, пероксидазы). Концентрация железа в крови (9–31,3 мкмоль/л) регулируется процессом всасывания из кишечника. Выводится железо в составе желчи (1 мг в сутки), теряется при кровопотерях.



Железодефицитные состояния возникают при кровопотерях, при беременности, при заболеваниях кишечника, при голодании, при недостатке витамина С.

Гемосидероз — избыточное образование гемосидерина и отложения его в различных тканях, на-

пример, при частых гемотрансфузиях или при избыточном введении железосодержащих препаратов.

Гемохроматоз — наследственная патология, характеризующаяся повышенным всасыванием железа в кишечнике, нарушением обмена железа, отложением в тканях пигмента ржавого цвета, состоящего в основном из гемосидерина и небольших количеств меланина и липофусцина, приводящего к поражению органа.

9.13.7. Распад гемоглобина в организме человека

Гемоглобин освобождается (около 8–9 г в сутки) при разрушении эритроцитов, продолжительность жизни которых около 4 месяцев. Оба компонента гемоглобина (белок глобин и гем) превращаются далее независимо друг от друга. Глобин протеолитически гидролизуется до аминокислот, а гем превращается в пигменты желчи. Другие гемсодержащие белки (миоглобин, цитохромы, пероксидазы, каталаза и т. д.) разрушаются аналогичным образом.

Гемоглобин, освобождаемый из эритроцитов, сразу же связывается с гаптоглобином (α_2 -глобулин), одна молекула которого может связывать две молекулы гемоглобина. Образующийся комплекс адсорбируется клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) из крови, циркулирующей в печени, селезенке, костном мозге и других органах.

Железо гема в комплексе гаптоглобин-гемоглобин окисляется до Fe^{3+} с образованием метгемоглобина, а начальный этап распада гемоглобина (окисление α -метинового мостика гема сначала до формила) происходит после того, как отщепляется гаптоглобин. Затем отщепляется формил и образуется вердоглобин. Этот процесс катализируется НАДФ-содержащей гемоксигеназой, и приводит к образованию вердоглобина.

При открытии порфиринового цикла средство Fe^{3+} и глубина к тетрапиррольному производному понижается и молекула распадается на линейное производное тетрапиррола — биливердин, а также глобин и железо.

Биливердин (зеленый пигмент) в эндоплазматическом ретикулуме клеток Купфера восстанавливается НАДН + H^+ в присутствии биливердин-редуктазы по центральному метиновому мостику, давая основной желчный пигмент человека — билирубин («непрямой билирубин»). «Непрямым» свободный билирубин (красно-коричневый пигмент) называется потому, что не дает прямой цветной реакции с диазореактивом, поскольку из-за плохой растворимости в воде он легко адсорбируется на белках плазмы крови, и для его определения в крови необходимо предварительное осаждение белков спиртом. После этого билирубин вступает во взаимодействие с диазореактивом.

Образовавшийся в клетках РЭС токсичный непрямой билирубин, будучи связанным с альбумином, током крови переносится в печень, где отделяется от альбумина и активно захватывается мембранами гепатоцитов, связывается и переносится на эндоплазматический ретикулум цитоплазматическими У- и Z-протеинами при участии глутатионтрансферазы. В эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов билирубин обезвреживается, образуя гликозидную связь с одной или двумя молекулами глюкуроновой кислоты через остатки пропионовой кислоты центральных пиррольных колец. Этот процесс катализируется УДФ-билирубин-глюкуронил-трансферазой (билирубин-гликозилтрансферазой). Образующиеся моно- и диглюкурониды билирубина, будучи объемистыми соединениями, не могут проходить обратно через мембрану клетки

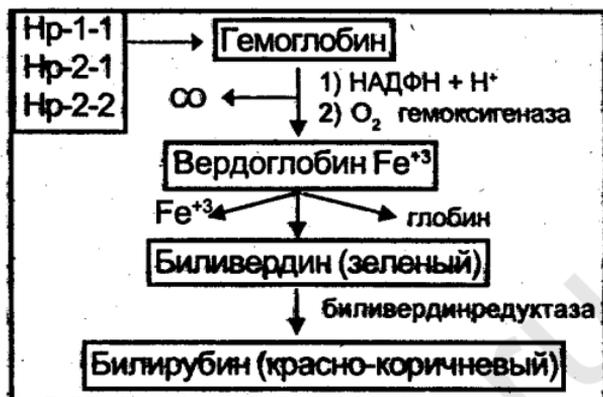
печени. Часть «непрямого» билирубина (15%) связывается с серной кислотой (в форме ФАФС — фосфоаденозинфосфосульфата) при участии фермента сульфотрансферазы, а также с фосфорной кислотой, глюкозой или ксилозой. Таким образом его молекула становится водорастворимой и в этой форме экскретируется из печени в желчь с помощью цитоплазматических мембран билиарного полюса гепатоцита, лизосом и аппарата Гольджи.

Глюкуроныды билирубина (в норме преобладает диглюкуронид), а также сульфат билирубина известны под названием «прямой» билирубин, так как они дают цветную реакцию с диазореактивом Эрлиха без предварительной обработки исследуемой сыворотки этиловым спиртом (прямая реакция).

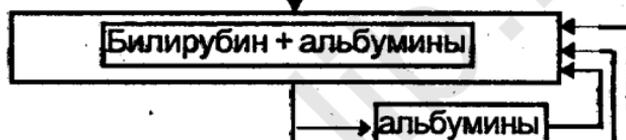
Вместе с желчью прямой билирубин попадает в кишечник, где подвергается дальнейшим превращениям под действием бактерий. Сначала глюкуроновая кислота отщепляется от комплекса с билирубином и освободившийся билирубин подвергается восстановлению в мезобилирубин, затем в уробилиноген и стеркобилиноген, последний выводится с калом. В сутки человек выделяет от 250 до 300 мг стеркобилиногена, который легко окисляется под действием света и воздуха до стеркобилина. Лишь небольшая часть билирубина (от 5 до 20 мг) выводится с калом в неизменном виде. Небольшая часть стеркобилиногена (до 5%) после всасывания через систему нижних геморроидальных вен попадает в большой круг кровообращения, минуя печень, и в таком виде выводится почками с мочой (около 4 мг в сутки).

Схема распада гемоглобина
(пигментный обмен)

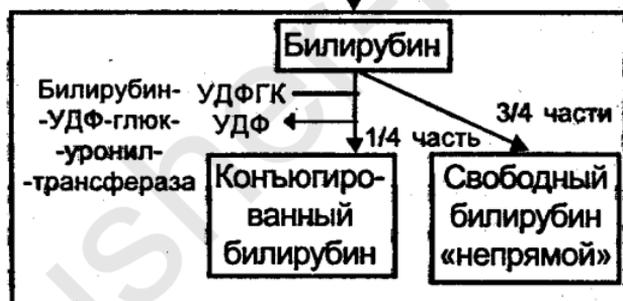
Клетки РЭС:
1) селезенки,
2) костного
мозга,
3) печени.



Кровь

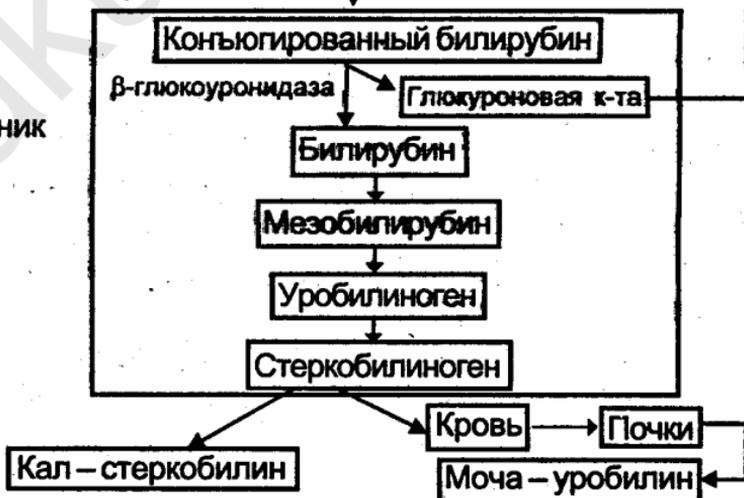


Гепатоци-
ты печени



Выброс с желчью

Кишечник



9.14. Клиническое значение определения желчных пигментов

Показателем нарушения пигментного обмена в печени является содержание в крови «непрямого», «прямого» и общего билирубина.

Повышение содержания билирубина в крови ведет к отложению его в тканях и вызывает желтухи различной этиологии.

Основными причинами гипербилирубинемии являются: увеличение гемолиза эритроцитов, дефицит и дефект фермента глюкуронилтрансферазы, закупорка желчных протоков, нарушение равновесия между образованием и выведением билирубина, повреждение гепатоцитов (вирусами, токсическими гепатотропными веществами), гепатиты, цирроз печени и др.

В зависимости от причин гипербилирубинемии различают следующие основные виды желтухи: гемолитическую, паренхиматозную, обтурационную, наследственную, желтуху новорожденных и др.

Диагностическим тестом для определения происхождения желтухи являются следующие показатели:

- 1) «прямой» и «непрямой» билирубин в крови;
- 2) желчные пигменты в моче и кале.

В норме:

1) в крови содержится общего билирубина от 8 до 20 мкмоль/л, при этом 25% (~ 5 мкмоль/л) от общего билирубина приходится на «прямой» билирубин;

2) в моче — билирубина нет, уробилина — 1-4 мг/сутки;

3) в кале в сутки выделяется до 300 мг стеркобилина (окрашивает кал в коричневый цвет).

При гемолитической желтухе гипербилирубинемия возникает в основном вследствие усиленного гемолиза эритроцитов, в результате чего увеличивается:

1) в крови количество «непрямого» (свободного) билирубина;

2) в моче количество уробилина (моча темная);

3) в кале количество стеркобилина (кал темный).

Кожа и слизистые окрашены в желтый цвет.

При паренхиматозной (печеночно-клеточной) желтухе повреждаются клетки печени, вследствие чего увеличивается их проницаемость. Поэтому при паренхиматозной желтухе:

1) в крови увеличивается количество как «непрямого», так и «прямого» билирубина (желчь поступает прямо в кровь);

2) в моче уменьшается количество уробилина и обнаруживается «прямой» билирубин;

3) в кале уменьшается содержание стеркобилина.

Дифференциальная диагностика различных типов желтух

Тип желтухи	Кровь		Моча		Кал
	Билирубин		Билирубин	Уробилиноген	Стеркобилиноген
	прямой	непрямой			
Гемолитическая желтуха	N или ↑	↑	0	↓ или N	↑
Паренхиматозная желтуха	↑	N или ↑	+	↑	N или ↓
Обтурационная желтуха	↑	↑	+	↓ или N	↓↓

Обозначения: N — норма; ↑ — содержание повышено; ↓ — снижено; (+) — определяется; 0 — не определяется.

При обтурационной (механической) желтухе нарушен отток желчи (закупорка общего желчного протока), что приводит:

- 1) в крови — к увеличению «прямого» билирубина;
- 2) в моче — к увеличению «прямого» билирубина и отсутствию уробилина;
- 3) в кале к отсутствию желчных пигментов, кал обесцвечен.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что называют незаменимыми аминокислотами? Перечислите их.
2. Что называют полноценными белками? Приведите примеры.
3. Перечислите этапы переваривания белков в желудочно-кишечном тракте человека. Укажите ферменты переваривания.
4. Каков механизм всасывания аминокислот в желудочно-кишечном тракте человека?
5. Что называют дезаминированием аминокислот? Ферменты процесса, виды дезаминирования в организме человека.
6. Биологическое значение процессов переаминоирования аминокислот.
7. Что называют декарбоксилированием аминокислот? Ферменты процесса, биологическое значение процесса декарбоксилирования.
8. Что называют гниением белков? Назовите продукты гниения. Обезвреживание продуктов гниения в печени.
9. Перечислите пути образования аммиака в организме человека.
10. Перечислите пути обезвреживания аммиака в организме человека.
11. Назовите локализацию и этапы биосинтеза мочевины в организме человека. Суточное количе-

ство мочевины, синтезируемое в организме человека, содержание мочевины в крови.

12. Перечислите белки плазмы и укажите их количественное содержание; укажите методы разделения белков плазмы крови.

13. Клинико-биохимические показатели белкового обмена, используемые лечащим врачом в диагностике заболеваний.

14. Какие пути нарушения обмена белков можно указать в организме человека?

15. Перечислите содержание небелковых азотсодержащих компонентов в сыворотке крови человека. Их значение в медицине.

16. Перечислите наследственные нарушения обмена отдельных аминокислот в организме человека.

17. Перечислите этапы переваривания нуклеиновых кислот в желудочно-кишечном тракте человека. Ферменты процесса.

18. Перечислите этапы биосинтеза пуринов и пиримидинов. Ферменты и субстраты процессов.

19. Перечислите этапы распада пуринов и пиримидинов в организме человека. Укажите количественное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови.

20. Каковы причины гиперурикемии в организме человека? Биохимические механизмы возникновения подагры.

21. Каково клиническое значение определения содержания мочевой кислоты?

22. Что называют хромопротеинами? Приведите примеры.

23. Охарактеризуйте строение молекул гемоглобина и миоглобина. Значение этих показателей в диагностике заболеваний.

24. Перечислите этапы биосинтеза гема. Ферменты процесса.

25. Перечислите этапы распада гемоглобина. Ферменты процесса.

26. Что называют билирубином? Укажите фракции билирубина.

27. Значение определения билирубина и его фракций в дифференциальной диагностике желтух. Виды желтух.

akusher-lib.ru

Глава 10. Обмен липидов в норме и патологии

Липиды являются обязательной составной частью сбалансированного пищевого рациона человека. В среднем в организм взрослого человека с пищей ежедневно поступает около 100 г жиров животного и растительного происхождения. В пожилом возрасте, а также при малой физической нагрузке потребность в жирах снижается, в условиях холодного климата и при тяжелой физической работе — увеличивается.

10.1. переваривание и всасывание липидов в 12-перстной кишке

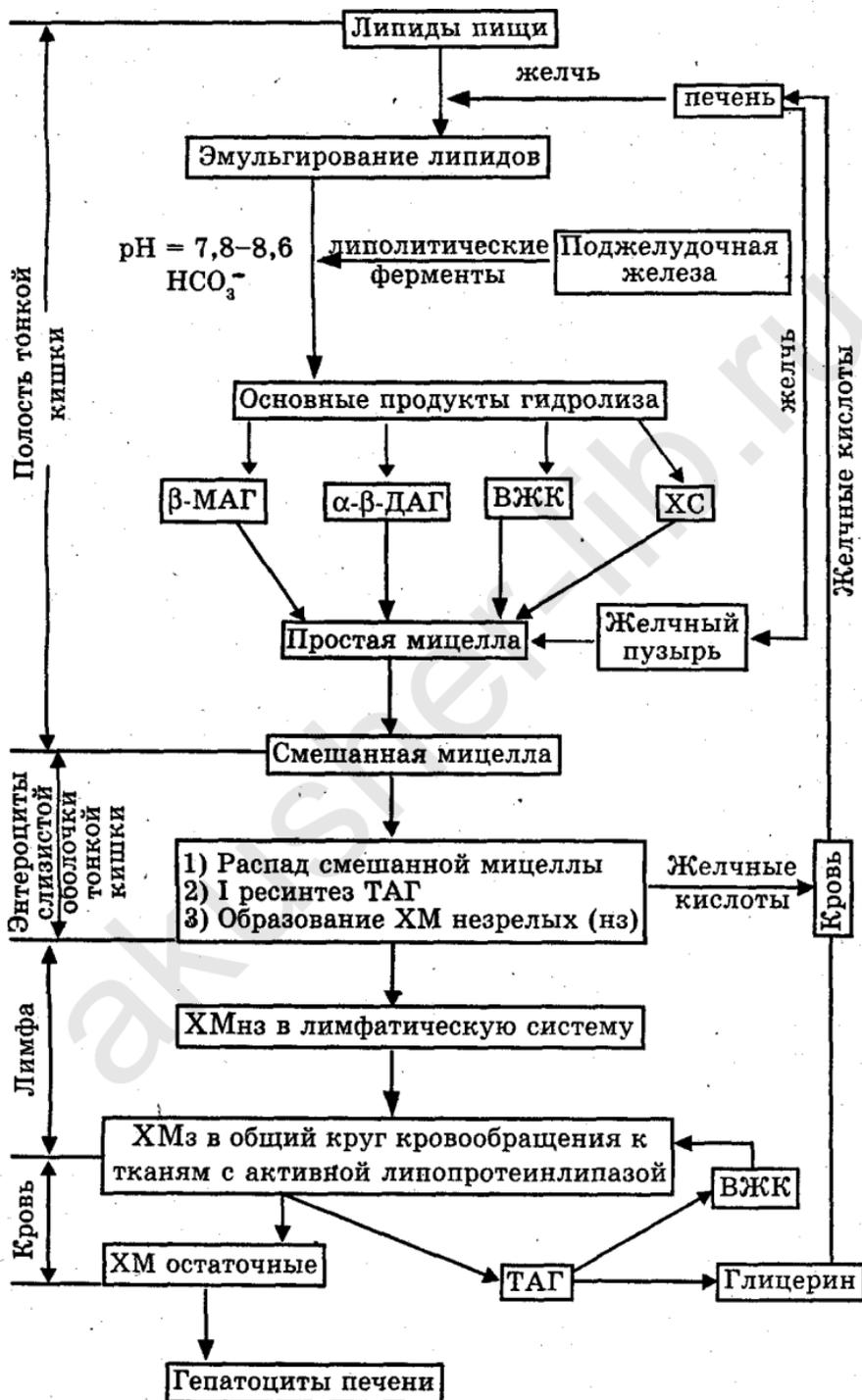
Основные этапы:

I. Эмульгирование — под воздействием желчных кислот из крупной капли липидов образуется 10^{12} мелких капель.

II. Гидролиз липидов — под влиянием липолитических ферментов (панкреатической и кишечной липаз, фосфолипаз и холестеролэстеразы).

III. Образование смешанных мицелл из простой мицеллы и продуктов гидролиза.

Схема переваривания и всасывания липидов в ЖКТ



IV. Транспорт и всасывание смешанной мицеллы в эритроциты слизистой кишечника.

V. Распад смешанной мицеллы в энтероцитах слизистой ЖКТ и всасывание желчных кислот и их солей в кровь с последующей доставкой в печень (энтерогепатический цикл).

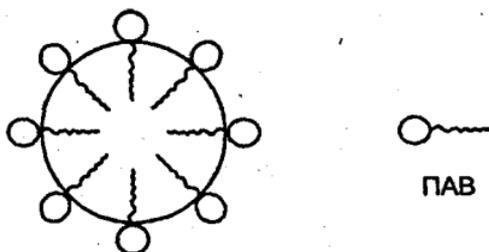
VI. Синтез триацилглицеринов в энтероцитах слизистой желудочно-кишечного тракта.

VII. Образование транспортных форм липидов в энтероцитах слизистой ЖКТ: хиломикронов (ХМ) и липопротеинов очень низкой плотности (10%) (ЛОНП).

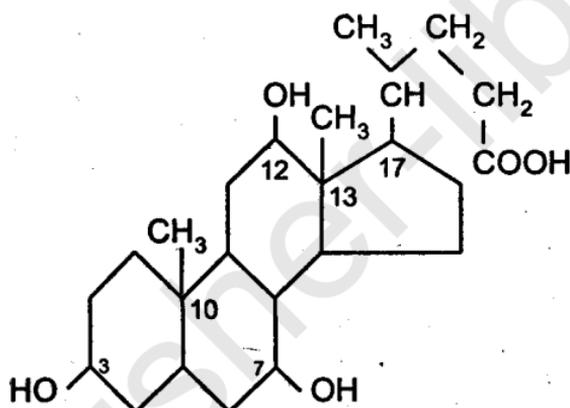
VIII. ХМ и ЛОНП через лимфатическую систему кишечника попадают в грудной лимфатический проток, а затем в общий круг кровообращения к тканям с активной липопротеинлипазой.

I этап. Эмульгирование липидов происходит в просвете 12-перстной кишки под влиянием желчных кислот и их солей с таурином (1/5 часть) и гликоколом (глицином) (4/5 части), причем 2 желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая) синтезируются в печени из холестерина, подвергаются конъюгации с гликоколом и таурином («парные желчные кислоты») и выделяются в просвет 12-перстной кишки с желчью (часто через желчный пузырь или непосредственно из печени), а 2 желчные кислоты — литохолевая и дезоксихолевая образуются в просвете кишечника из выделившихся желчных кислот и их солей под влиянием ферментов микроорганизмов, обитающих в кишечнике (микрофлора кишечника). Желчи выделяется 0,5–1 л (в зависимости от содержания липидов в пище).

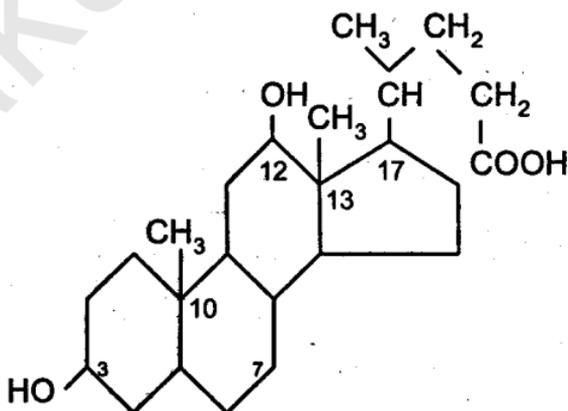
Механизм эмульгирования: желчные кислоты и их соли являются дифильными веществами, поэтому проявляют свойства ПАВ: адсорбируются на поверхности липидов, уменьшая поверхностное натяжение жировой капли:



поэтому жировая капля (крупная) распадается на мельчайшие частицы: из 1 капли липидов образуется 10^{12} мелких капель жира, при этом поверхность раздела возрастает в 10^4 раз (у неэмульгированной капли — $0,8 \text{ см}^2$, а у эмульгированной $0,8 \cdot 10^{-8} \text{ см}^2$).



холевая кислота (3, 7, 12-триоксихолановая)

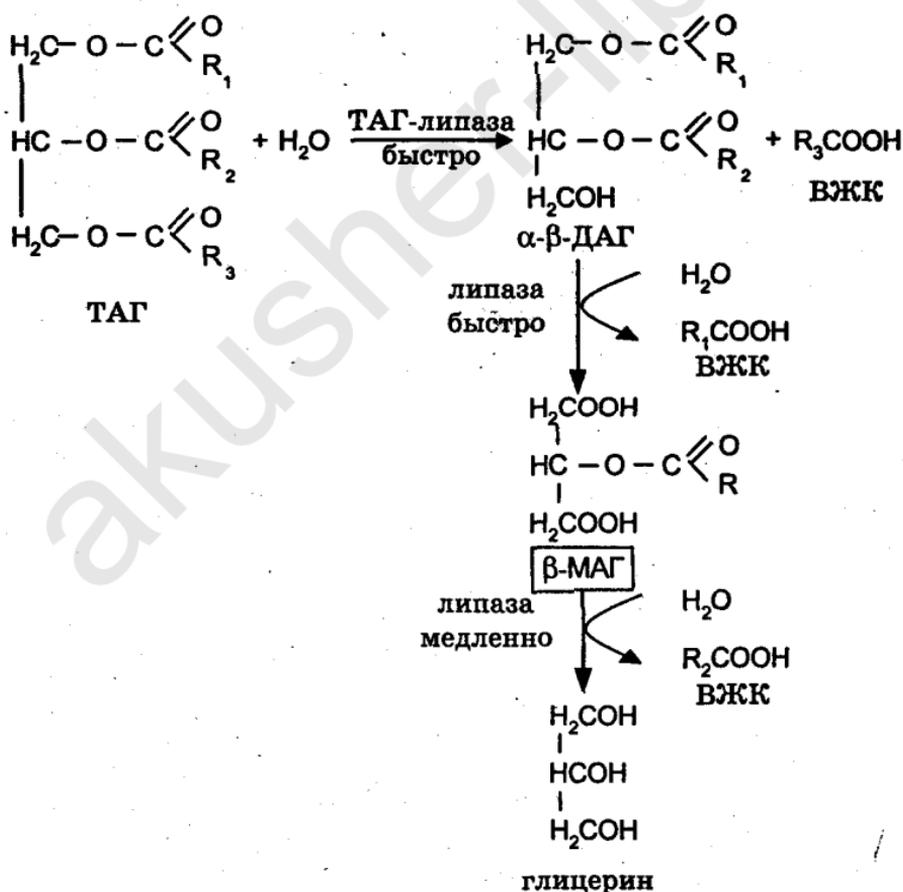


дезоксихолевая кислота (3, 12-диоксихолановая)

Роль желчных кислот и и солей:

1. Эмульгирование липидов.
2. Активация липолитических ферментов.
5. Образование простой мицеллы.
4. Образование смешанной мицеллы.
5. Всасывание липидов и жирорастворимых витаминов в лимфатическую систему.
6. Выведение из организма холестерина.

II этап. Гидролиз липидов (ТАГ) идет поэтапно: вначале липазы неактивны, а в просвете кишечника активируются трипсином и желчными кислотами.



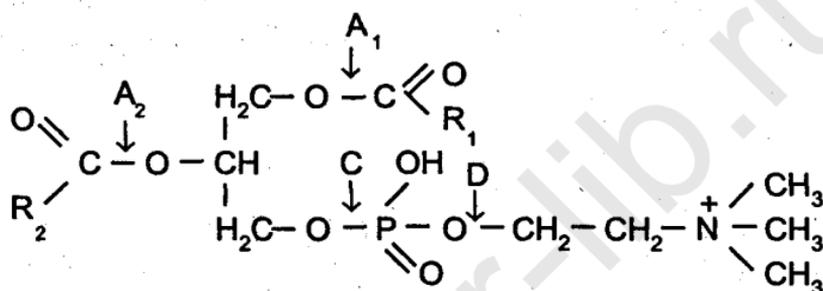
Действие фосфолипаз (панкреатических):

A_1 : отщепляет насыщенную ВЖК в 1-м положении (в α -положении).

A_2 : отщепляет ненасыщенную ВЖК во 2-м положении (в β -положении).

C: расщепляет сложно-эфирную связь, образованную глицерином и H_3PO_4 .

D: расщепляет сложно-эфирную связь между фосфорной кислотой и азотистым основанием. ↓



В результате действия фосфолипаз A_1 , A_2 , C и D расщепляются на:

- (1) глицерин
- (2) 2 ВЖК
- (3) H_3PO_4
- (4) азотистое основание.

Цереброзиды и сфингомиелины под влиянием фосфолипазы A_2 не расщепляются, так как их ВЖК связана со спиртом сфиногозином кислотнo-амидной (а не сложно-эфирной) связью!

Переваривание эфиров холестерина (стеридов)

Стериды попадают в ЖКТ в составе животных жиров (свиной, бараний, говяжий), желтка яиц, сливочного масла, красной и черной икры рыб.

Фермент — холестерол-эстераза, также выделяется поджелудочной железой в неактивном состоянии и активируется желчными кислотами.

ЭХС (стериды) расщепляются на:

(1) свободный холестерин

(2) 1 мол ВЖК.

Всасывание продуктов гидролиза через слизистую тонкого кишечника (внутри клеток кишечного эпителия — энтероцита):

I. Путем простой диффузии:

свободный глицерин (растворим в H_2O)

низкомолек. ВЖК ($C_{10}-C_{12}$)

H_3PO_4

азотистые основания

II. В составе смешанной мицеллы:

β -МАГ (2-МАГ) 80%

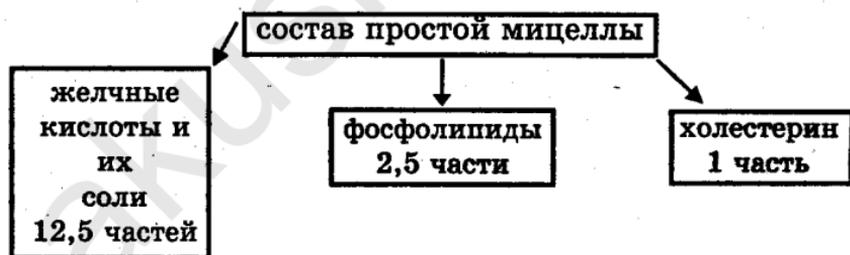
α - β -ДАГ 18%

ХС 2% высокомолек. ВЖК 2%

ЛИЗОФЛ

III этап. Механизм всасывания продуктов переваривания липидов в составе смешанной мицеллы:

В желчном пузыре из желчных кислот, фосфолипидов и холестерина образуются простые мицеллы («корзиночки» — так как желчные кислоты — «цисформа» в отличие от холестерина — «трансформа»).



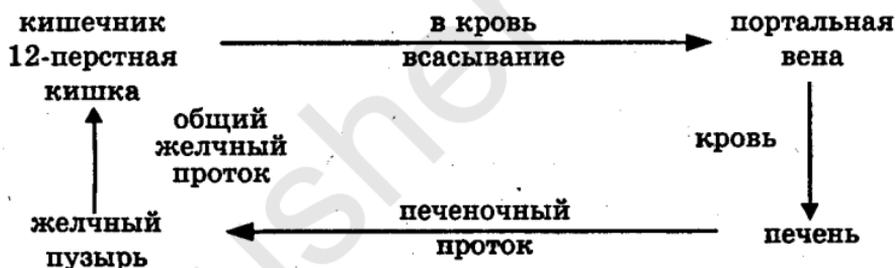
Простые мицеллы выделяются в просвет 12-перстной кишки, где и взаимодействуют с β -МАГ, α - и β -ДАГ, ХС и ВЖК, образуя смешанные мицеллы (сложные). Строение и состав: (1) гидрофобное ядро образуют ВЖК, ХС и β -МАГ и α - и β -ДАГ, а (2) снаружи — ФЛ и желчные кислоты.

IV этап. Смешанная мицелла в 100 раз меньше эмульгированной капли жира, поэтому происходит

всасывание (прохождение) ее через стенку кишечного эпителия, но одни авторы считают (1) путем мицеллярной диффузии, а другие — (2) путем пиноцитоза.

V этап. В эпителиальных клетках ворсинок кишечника сложные мицеллы распадаются на желчные кислоты и продукты распада липидов. Желчные кислоты всасываются в кровь и через портальную вену вновь попадают в печень, затем в желчный пузырь, откуда секретируются в виде простых мицелл снова в кишечник. Этот процесс называется энтерогепатической циркуляцией (печеночно-кишечный цикл), что обеспечивает многократное использование ПАВ.

Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот и их солей

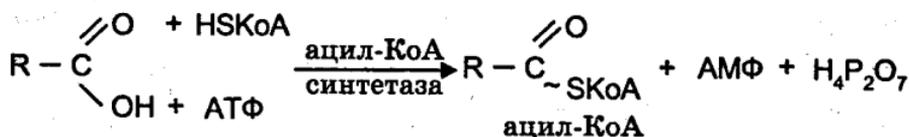


Теряется за сутки с калом $1/10$ часть желчных кислот (0,5 г). В организме 3–5 г желчных кислот за сутки совершают 5–10 оборотов, обеспечивая всасывание 80–100 г жиров (через 10 дней обновляются).

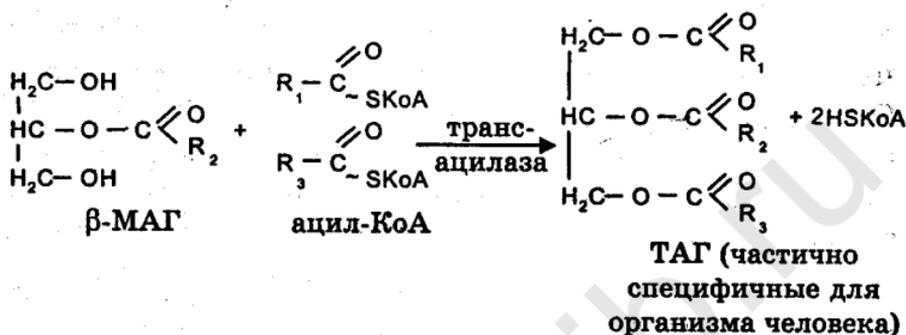
VI этап. 1-й ресинтез ТАГ в слизистой тонкого кишечника.

Биологическое значение 1-го ресинтеза — синтез жиров, частично уже специфичных для организма человека, так как часть ВЖК — экзогенного происхождения, а часть — эндогенного.

I этап. Активация ВЖК



II этап. р. эгерификации



Состав ТАГ человека (по ВЖК):

$\text{C}_{16:0}$ — 20 %

$\text{C}_{18:0}$ — 5 %

$\text{C}_{18:1}$ — 55 %

$\text{C}_{18:2}$ — 10 %

$\text{C}_{20:4} + \text{C}_{20:3}$ — 0,2 %

причем 65 % — ненасыщ. ВЖК

Транспорт липидов в организме человека

Транспортные формы липидов и других гидрофобных соединений представляют собой сферические частицы с гидрофильной оболочкой, образованной фосфолипидным монослоем (ФЛ), апобелками и свободным холестерином (ХС), гидрофобным ядром, состоящим из эфиров холестерина (ЭХС) и триацилглицеринов (ТАГ). В крови присутствуют 4 основных класса ЛП: хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины низкой плотности (ЛНП), липопротеины высокой плотности (ЛВП) и множество промежуточных форм ЛП.

VII–VIII этапы. ХМ образуется в энтероцитах из ресинтезированных липидов экзогенного происхождения, в основном ТАГ–ХМ сначала проникают в лимфатическую систему, затем в общий кровоток, где на уровне капилляров различных тканей подвергаются катаболизму под действием липолитических ферментов — липопротеинлипазы (ЛПЛ) и печеночной эндотелиальной триацилглицеринлипазы. Эти ферменты активируются при наличии в крови гепарина (липолитическое действие гепарина) и при контакте с апобелком, находящимся в оболочке ХМ. Образующиеся в результате гидролиза ТАГ неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) утилизируются клетками мышц, жировой ткани и др. ХМ, обедненные ТАГ в результате катаболизма, превращаются в остаточные (ремнантные) формы, которые утилизируются печенью. Таким образом, ХМ снабжает ткани жирными кислотами. Максимальная концентрация ХМ в плазме крови отмечается в абсорбтивную фазу после приема жирной пищи, через 4–6 ч они практически исчезают из крови. В крови, взятой натощак, ХМ в норме почти нет.

ЛОНП в небольшом количестве образуются в энтероцитах тонкого кишечника и поступают в кровь. Основным местом их образования является печень. ЛОНП транспортируют в основном эндогенные ТАГ, ХС из печени. Катаболизм их осуществляется в крови под действием тех же липолитических ферментов, которые гидролизовали ТАГ в составе ХМ, в результате чего ЛОНП теряют большую часть ТАГ. В крови ЛОНП интенсивно обмениваются, забирая у ЛВП зрелых часть холестерина, теряя ТАГ, апобелки E, C. Метаболизм ЛОНП в крови приводит к трансформации их в ЛНП.

ЛНП образуются в основном в крови из ЛОНП. Это основные холестеринпереносящие ЛП. Транс-

портируются кровью к тем внепеченочным тканям, на поверхности которых имеется большое количество белков-рецепторов ЛНП (надпочечники, половые железы, селезенка, кожа и т. д.).

Находящийся в оболочке ЛНП апобелок V_{100} контактирует с белком-рецептором ЛНП, в результате чего ЛНП затягивается в окаймленную ямку, образованную мембранным белком клатрином, которая далее трансформируется в окаймленную везикулу, затем — в эндосому, сливающуюся с лизосомой. Ферменты лизосомы гидролизуют содержимое ЛНП: апобелок до аминокислот, ТАГ, ФЛ и ЭХ — на составляющие их компоненты. Освободившийся ХС оказывает определенное воздействие на захватившую клетку:

1. Угнетает активность ГМГ-КоА-редуктазы, подавляя биосинтез собственного ХС в данной клетке.

2. Угнетает синтез белков-рецепторов ЛНП, что ведет к уменьшению их количества на мембране и уменьшению захвата новых частиц ЛНП данной клеткой.

3. Активирует фермент АХАТ, способствуя депонированию ЭХС в цитоплазме клеток. Свободный ХС используется на нужды клетки (построение мембран, синтез гормонов и т. д.).

ЛВП-предшественники (ЛВП незрелые) представляют собой «пустые мешочки» из фосфолипид-белковой оболочки, биосинтез которых идет в печени, они транспортируются к внепеченочным тканям, из которых извлекают ХС, превращаясь в ЛВП зрелые, и переносят его в печень для заключительного этапа катаболизма. Процесс наполнения незрелых ЛВП молекулами ЭХС связан с действием фермента ЛХАТ, который располагается на апобелке A_1 ЛВП_{пред}, и превращает ХС в ЭХС, наполняющие «пустые мешочки» и превращающие незрелые ЛВП в зрелые

формы. Зрелые ЛВП захватываются из крови гепатоцитами печени и подвергаются катаболизму. Освобождающийся при этом ХС используется для синтеза желчных кислот, которые выводятся в кишечник в составе желчи. Состав ЛП различных форм представлен в следующей таблице:

Основные сведения о липопротеинах

I. Состав ЛП, %	ХМ	ЛОНП	ЛНП	ЛВП зрелые
Белки	2	10	25	45-50
ТАГ	90, экзогенные	55, эндогенные	4	5
ФЛ	3	18	21	25
ХС	2	7	8	5
ЭХС	3	10	42	20
II. Плотность ЛП, г/л	0,98	1,006	1,019-1,063	1,063-1,21
III. Диаметр частиц ЛП, нм	100-1000	30-90	20-25	7,5-10
IV. Концентрация в крови, мг/дл	следы	40	180	40
V. Наиболее характерные апобелки	апо-С _{1,2} апо-Е апо-В ₄₈	апо-С ₂ апо-В ₁₀₀	апо-В ₁₀₀	апо-А ₁ апо-Е
VI. Основные функции апобелков: апо-С ₂ апо-Е апо-В ₁₀₀ апо-А ₁	Активация ЛП липазы и узнавание белка-рецептора, узнавание белка-рецептора ЛНП, активация ЛХАТ, захват ХС.			

10.2. Биосинтез ТАГ в энтероцитах, печени и жировой ткани

Биосинтез триацилглицеринов (ТАГ) имеет важное биологическое значение, так как обеспечивает запасание в жировом депо организма энергетического материала на длительный срок.

Локализация: биосинтез ТАГ (липогенез) протекает в цитозоле клеток различных тканей, кроме клеток мозга.

Наиболее интенсивно синтез жиров идет в:

1. Энтероцитах слизистой кишечника (I ресинтез ТАГ).
2. Гепатоцитах печени, в адипоцитах жировой ткани, почках, скелетных мышцах и лактирующей молочной железе (II ресинтез ТАГ).

Но главную роль в обмене липидов играют печень и жировая ткань.

Возможны 2 пути биосинтеза ТАГ:

1. Моноглицеридный.
2. Альфа-глицерофосфатный.

В энтероцитах кишечника биосинтез частично специфичных триацилглицеринов ферментативно протекает двумя путями:

1. Моноглицеридным (т. е. исходными субстратами являются β -МАГ и α , β -ДАГ и активные ВЖК (ацил-КоА).

2. Альфа-глицерофосфатным (т. е. исходными субстратами являются глицеро-3-фосфат и активированные ВЖК).

В жировой ткани, печени, почках и скелетных мышцах биосинтез полностью специфичных для данного организма ТАГ происходит в основном по глицерофосфатному пути.

При этом в жировой ткани и скелетных мышцах 3-глицерофосфат образуется из фосфодиоксиацетона (ФДА), так как в этих тканях активен фермент глицерофосфатдегидрогеназа.

В почках и энтероцитах кишечника альфа-глицерофосфат образуется из глицерина, так как в этих органах активен фермент — глицерофосфаткиназа.

В печени альфа-глицерофосфат образуется как из ФДА, так и из глицерина, потому что здесь активны оба фермента: глицерофосфатдегидрогеназа и глицерофосфаткиназа.

Судьба ТАГ в организме

В печени 90% триацилглицеринов идет на образование липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), которые транспортируют эндогенные липиды из печени в кровь.

10% ТАГ печени расходуется на образование предшественников липопротеинов высокой плотности (ЛВП).

В жировую ткань в основном поступают эндогенные липиды из печени в виде ЛОНП, а экзогенные липиды — в виде хиломикрон (ХМ).

На уровне эндотелия капилляров жиры липопротеинов расщепляются липопротеинлипазой, и продукты гидролиза поступают в клетки жировой ткани, где вновь включаются в состав триацилглицеринов и частично депонируются. Мобилизация депонированных жиров происходит путем их гидролиза до жирных кислот и глицерина тканевыми липазами адипоцитов. Затем жирные кислоты поступают в кровь, где в соединении с альбуминами транспортируются по кровяному руслу.

Две формы депонированного энергетического материала — гликоген и жиры — различаются по очередности мобилизации:

а) при голодании, физической нагрузке в первую очередь используются преимущественно запасы гликогена, а затем жиры;

б) кратковременные физические нагрузки практически полностью обеспечиваются энергией за счет гликогена, а при длительных физических нагрузках используются и жиры.

10.3. Биосинтез фосфолипидов

Образование ФЛ наиболее активно происходит в печени, но имеет место также в других тканях. Для синтеза необходим α -, β -диацилглицерин (α -, β -ДАГ), фосфатидная кислота, которые являются метаболитами, участвующими также в биосинтезе ТАГ (жиров). Необходимыми являются эссенциальные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая), а также серин, холин, инозит, метионин, цитидинтрифосфат (ЦТФ), а также некоторые витамины (B_6 , фолиевая кислота, B_{12}). Холин, метионин, инозит, витамины называют липотропными веществами, дефицит которых в организме приводит к нарушению синтеза ФЛ, избыточному синтезу жиров в печени, нарушению формирования в печени ЛОНП, ЛВП, что способствует жировой дегенерации печени и нарушению обмена холестерина.

Различают два основных пути биосинтеза ФЛ: резервный — для холинсодержащих ФЛ и *de novo* — для ФЭА, ФС, ФХ, ФИ. Катаболизм ФЛ осуществляют фосфолипазы, которые по действию аналогичны панкреатическим. Наиболее активной является фосфолипаза A_2 , в частности в клеточных мембранах.

10.4. Промежуточный обмен ВЖК. β -окисление и биосинтез ВЖК в организме человека

Основными источниками жирных кислот в организме служат:

1. Липиды пищи, поступающие в кровь в составе хиломикронов и ЛОНП;

2. Жировое депо, в котором происходит внутриклеточный распад липидов под действием внутриклеточных ТАГ-липаз и фосфолипаз A_1 , A_2 С и Д;

3. Внутриклеточный синтез ВЖК, который наиболее активно протекает в печени и жировой ткани.

В крови свободные жирные кислоты (НЭЖК) циркулируют в соединении с альбуминами плазмы.

Содержание НЭЖК в крови невелико и составляет 0,5–0,7 ммоль/л.

Если концентрация липидов в крови уменьшается, то пополнение идет в основном за счет липолиза ТАГ в жировой ткани.

Способность усваивать и синтезировать жирные кислоты характерна для многих клеток, кроме клеток мозга, но основными потребителями НЭЖК являются печень, жировая ткань, сердечные и скелетные мышцы.

Промежуточный обмен ВЖК в организме складывается из двух процессов: катаболизма (распада) ВЖК и анаболизма (биосинтеза ВЖК).

Катаболизм ВЖК в живом организме протекает в три этапа:

I.

1) β -окисление — специфический путь окисления свободных жирных кислот, который заканчи-

вается образованием $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{SKoA}$.

2) Перекисное окисление (ПОЛ) — специфический путь окисления как свободных ненасыщенных жирных кислот, так и входящих в состав фосфолипидов мембран клеток.

II. Цитратный цикл (ЦТК), в котором окисляются ацетильные остатки, образованные из ВЖК.

III. Окислительное фосфорилирование в дыхательной цепи с образованием энергии (АТФ) за счет энергии НАДН + H^+ и ФАД \square Нд.

Процесс β -окисления — это процесс, в ходе которого за несколько последовательных циклов

жирная кислота распадается на несколько двууглеродных фрагментов (ацетил-КоА).

Локализация — митохондрии клеток печени, сердечной и скелетной мышцы, жировая ткань, почки, семенники, кроме клеток мозга.

Каждый цикл включает 4 реакции:

1. Дегидрирование (фермент — ацил-КоА-дегидрогеназа ФАД-зависимая).
2. Гидратация (фермент — (β -еноил-КоА-гидратаза).
3. Дегидрирование (фермент — β -оксиацил-КоА-дегидрогеназа НАД⁺-зависимая).
4. Тиолазная реакция (фермент — β -тиолаза).

Каждый цикл β -окисления жирной кислоты дает один двууглеродный ацетил-КоА, ацил-КоА, укороченный на два углеродных атома по сравнению с исходным, и восстановленные эквиваленты: одну молекулу ФАДН₂ и одну — НАДН + Н⁺.

Многочисленное повторение этого процесса приводит к полному распаду жирной кислоты до нескольких молекул ацетил-КоА, которые далее окисляются в цитратном цикле (II этап).

Образовавшиеся в результате реакций процесса β -окисления восстановленные эквиваленты НАДН + Н⁺ и ФАДН₂ передают водород прямо в дыхательную цепь, в которой синтезируются молекулы АТФ (III этап).

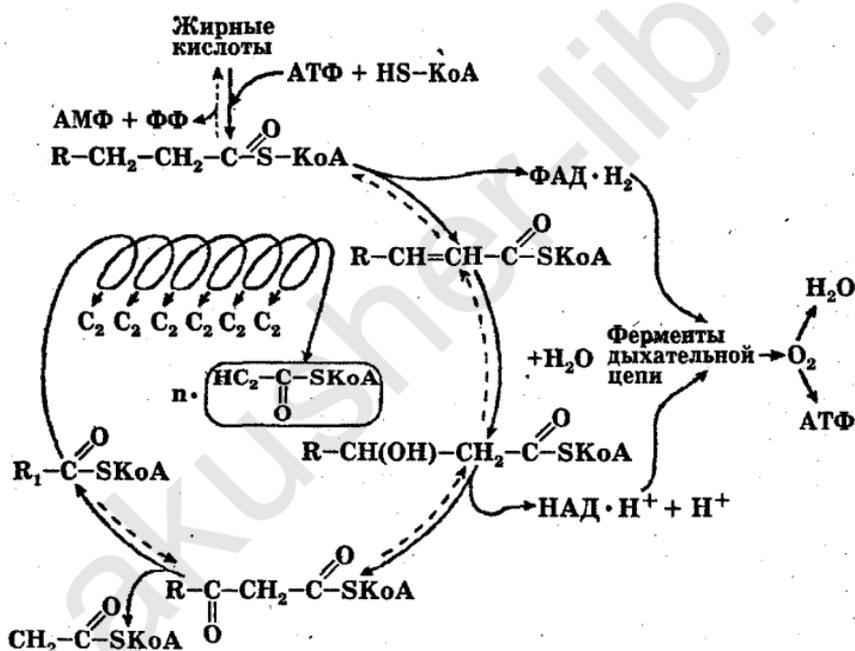
Например, молекула пальмитиновой кислоты превращается в 8 молекул ацетил-КоА за 7 циклов β -окисления. Каждый цикл дает 5 молекул АТФ (за счет восстановленных эквивалентов НАДН + Н⁺ и ФАДН₂, образующихся в результате реакций дегидрирования в β -окислении).

При дальнейшем окислении в ЦТК и дыхательной цепи восьми молекул ацетил-КоА, образовавшихся в результате β -окисления пальмитиновой кисло-

ты, дополнительно синтезируется еще 96 молекул АТФ. В итоге полный выход АТФ при окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты составляет 131 молекулу.

В организме человека, одновременно с β -окислением ВЖК, постоянно протекает и их биосинтез, так как для синтеза собственных (специфических) липидов требуются и заменимые жирные кислоты, не поступающие с пищей.

Схема β -окисления ВЖК



«Спираль» окисления жирных кислот (по Ленинджеру)

Биосинтез жирных кислот — это процесс, состоящий из нескольких последовательных циклов, в ходе которых из двууглеродных фрагментов (ацетил-КоА) синтезируются «de novo» четные жирные кислоты.

При этом за 1 цикл происходит удлинение углерод-углеродной цепи на два атома углерода.

Основным местом синтеза являются клетки печени, жировой ткани, слизистой кишечника и лактирующей молочной железы.

Биосинтез жирных кислот протекает с участием восстановленных эквивалентов НАДФН + H⁺, АТФ, Mg²⁺, HCO₃⁻ — (источника CO₂) и биотина; субстратом является ацетил-КоА; конечным продуктом — пальмитиновая кислота (в цитозоле клетки).

Почти весь ацетил-КоА образуется в митохондриях в результате окисления пирувата и жирных кислот, а также при расщеплении углеродных скелетов аминокислот.

Так как митохондриальная мембрана непроницаема для ацетил-КоА, то его доставка осуществляется челночным механизмом при участии цитрата.

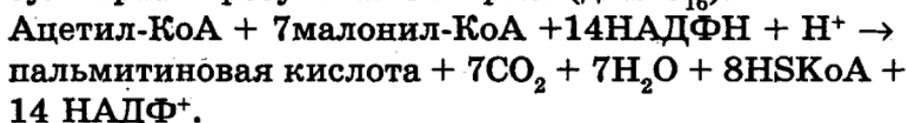
Путь синтеза жирных кислот иной, чем β-окисления, так как биосинтез ВЖК идет в цитозоле, а β-окисление — в митохондриях; для синтеза жирных кислот требуются ферменты и коферменты другие, чем для β-окисления.

Важную роль в синтезе жирных кислот играет сложный полифункциональный мультиэнзимный комплекс — синтетаза ВЖК (синтаза). Это димер, состоящий из двух субъединиц, в каждой из которых содержится семь протомеров (ферментов):

1. Ацетилтрансацилаза.
2. Малонилтрансацилаза.
3. β-кетоацил-АПБ-синтетаза.
4. β-кетоацил-АПБ-редуктаза.
5. β-оксиацил-АПБ-дегидратаза.
6. Еноил-АПБ-редуктаза.
7. Ацилпереносящий белок (АПБ).

Важное место среди них занимает АПБ, с которым ковалентно связываются промежуточные продукты синтеза жирных кислот.

Синтетаза ВЖК катализирует серию реакций, суммарный результат которых (для C_{16}):



Удлинение цепи ВЖК чаще идет в митохондриях.

10.5. Обмен холестерина в организме человека.

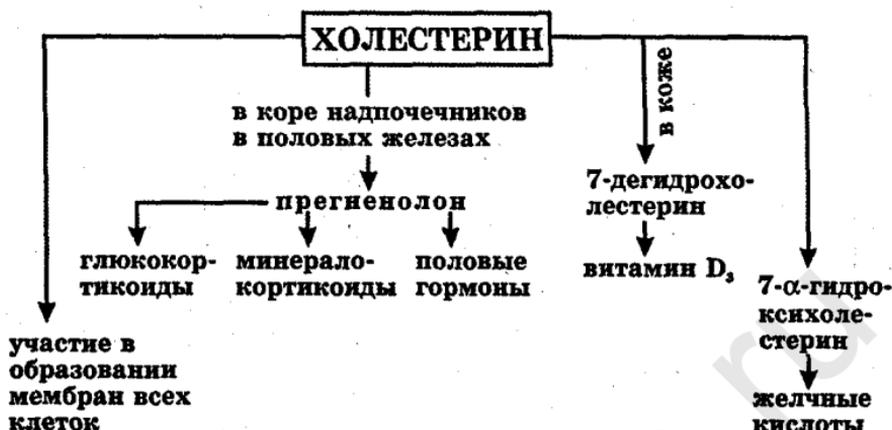
Биосинтез холестерина

Холестерин является в организме человека одним из основных липидов. По строению и свойствам его можно охарактеризовать как одноатомный циклический мононенасыщенный спирт, производный циклопентанпергидрофенантрена. Существует в организме в свободном состоянии и в виде эфиров с высшими жирными кислотами (олеиновой, линолевой, линоленовой и др.).

Важнейшее значение ХС заключается в том, что он присутствует как обязательный компонент мембран всех клеток. В мембранах ХС находится в свободном состоянии, в котором он проявляет амфифильные свойства, поэтому способен взаимодействовать с полярными фосфолипидами, составляющими основу мембран. Особые физико-химические свойства кристаллов ХС и конформация его молекул способствуют упорядоченности и подвижности фосфолипидов в мембранах при изменениях температуры, что позволяет мембране находиться в промежуточном фазовом состоянии («гель-жидкий кристалл») и сохранять физиологические функции.

Не менее важное значение ХС в том, что он используется в качестве предшественника при биосинтезе стероидных гормонов (глюко- и минералокортикоидов, половых), витамина D_3 а также желчных кислот.

Биологическая роль холестерина в организме человека



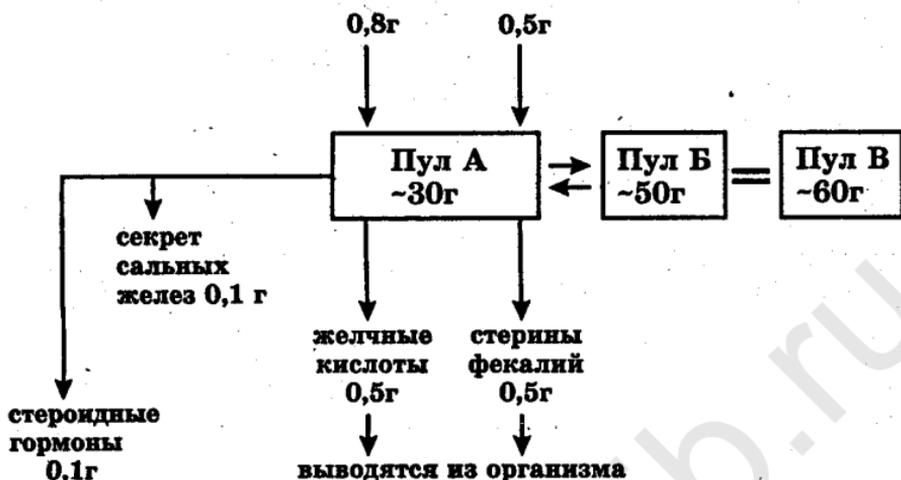
В организме человека массой 70 кг имеется примерно 140–150 г ХС. Наибольшее содержание ХС отмечают в нервной ткани, особенно в миелине (22–25% от общего количества), 20–22% находится в соединительной ткани (включая жировую и тканевые жидкости), 21% — в мышцах, 11% — в коже, 8% — в крови, 4% — в печени.

Условно можно выделить 3 пула (фонда) ХС, пул А — быстро обменивающийся (~ 30 г), пул Б — медленно обменивающийся (~ 50 г) и пул В — очень медленно обменивающийся (~ 60 г). К пулу А относят ХС печени, других паренхиматозных органов, кишечной стенки и плазмы крови, где обновление ХС происходит в среднем за 30 сут (1 г в сутки). К пулу В относят ХС нервной и соединительной ткани, где скорость обновления может исчисляться годами. Холестерин остальных органов и тканей составляет пул промежуточный.

Обмен холестерина в организме человека можно представить в виде схемы:

**ХС, синтезированный
в организме (эндогенный)**

**ХС, всасывающийся
в тонком кишечнике
из пищи (экзогенный)**



Из этой схемы видно, что ежедневно поступление ХС в пул А и расход холестерина составляют по 1,3 г.

Эндогенный ХС синтезируется в клетках всех органов и тканей, однако в значительных количествах — в печени (80%), стенке тонкой кишки (10%) и коже (5%). Субстратом для синтеза ХС является ацетил-КоА. Около 35 реакций биосинтеза можно разделить на 3 стадии: I — биосинтез мевалоновой кислоты; II — образование сквалена; III — циклизация сквалена и образование ХС.

Для синтеза 1 молекулы холестерина используется всего 18 молекул ацетил-КоА, 18 НАДФН + Н⁺, 18 АТФ и свыше 35 различных ферментов.

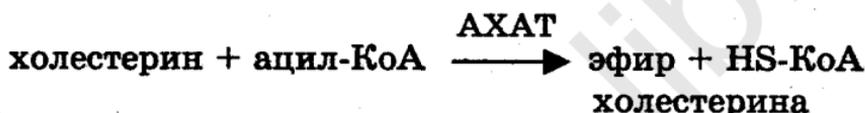
Синтез ХС связан с другими метаболическими процессами, прежде всего с обменом глюкозы. Основным источником ацетил-КоА является ПВК, образующаяся при гликолизе, основное количество НАДФН + Н⁺ производит пентозофосфатный путь окисления глюкозы, значительную часть АТФ организм получает в результате окисления глюкозы.

Реакцией, регулирующей скорость биосинтеза ХС, является восстановление ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, катализируемое ГМГ-КоА-редуктазой. Скорость синтеза редуктазы в печени подвержена четким суточным колебаниям: максимум — в полночь и минимум — в утренние часы. Активность ГМГ-КоА-редуктазы в печени возрастает под действием инсулина, тиреоидных гормонов и угнетается под действием глюкокагона, глюкокортикоидов, при голодании, а также ХС экзогенным, поступающим в печень в составе ремнантных хиломикрон. В отличие от печени в стенке тонкой кишки синтез ХС регулируется концентрацией желчных кислот: отсутствие желчных кислот в кишечнике приводит к повышению синтеза ХС в 5–10 раз. Синтез холестерина в других тканях ингибируется холестериносодержащими ЛНП при их связывании с белком — рецептором ЛНП.

Экзогенный холестерин поступает в организм только в составе продуктов животного происхождения (яйца, мясо, сливочное масло, молоко, печень). Продукты растительного происхождения не содержат ХС. Всасывание ХС происходит в тонком кишечнике в составе смешанных мицелл. Транспорт ХС в плазме крови осуществляют липопротеины (ЛП): свободный холестерин включается в оболочку липопротеинов, гидрофобные молекулы эфиров ХС находятся в ядре. Холестерин из стенки тонкого кишечника (в основном экзогенный) транспортируется хиломикронами и небольшим количеством кишечных ЛОНП в печень. Транспорт ХС из печени к внепеченочным тканям осуществляют ЛНП, большая часть которых образуется в плазме крови из ЛОНП. Выведение холестерина из внепеченочных тканей в печень производят зрелые формы ЛВП. Процентное распределение ХС между основными

классами ЛП: 50% в ЛНП, 25% в ЛВП, 17% в ЛОНП, 5% в ХМ, из этого следует, что основными холестеринсодержащими ЛП являются ЛНП.

Основные биологические функции ХС выполняют в свободном состоянии. Образование эфиров ХС происходит с двумя целями: 1) депонирования холестерина, 2) транспорта холестерина. Олеат холестерина в виде мелких жировых капель — основная форма депонирования ХС в цитоплазме клеток, более устойчивая к перекисному окислению, чем линолеат и другие эфиры. Образование эфиров ХС в тканях осуществляет фермент ацил-КоА-холестеринацилтрансфераза (АХАТ):



В плазме крови эфиры ХС образуются под действием фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), синтезирующегося в печени, функционирующего в составе ЛВП, содержащих апобелок А-1:



Значение этой реакции в том, что амфифильный холестерин превращается в гидрофобные эфиры, погружающиеся внутрь ЛВП незрелого, что обеспечивает созревание ЛВП и выведение большего количества холестерина из тканей.

В организме человека нет ферментов, разрушающих стерановое кольцо, выведение ХС осуществляется в форме желчных кислот, образующихся в печени и поступающих в двенадцатиперстную кишку в составе желчи. Желчь также выводит небольшое количество свободного холестерина, который

в толстом кишечнике превращается в копростерин под действием ферментов кишечных бактерий и выводится с фекалиями.

Одним из показателей, характеризующих состояние обмена ХС, является его количественное содержание в плазме крови. У взрослых здоровых людей оно равно 3,9–6,5 ммоль/л (1,5–2,5 г/л, 150–250 мг/дц).

Оценивая уровень ХС, нужно учитывать, что в связи с проблемами атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) в последние годы нормой считается содержание не выше 5,17 ммоль/л (200 мг/дц), умеренным повышением — в пределах 5,17–6,47 ммоль/л (200–250 мг/дц), что при сочетании с другими неблагоприятными факторами (повышенное АД, курение, ожирение, гормональные нарушения и т. д.) может привести к раннему проявлению ИБС.

10.6. Перекисное окисление липидов

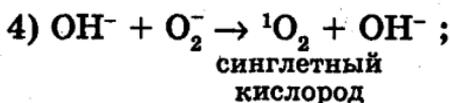
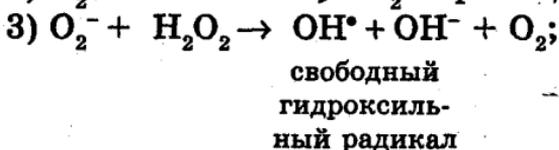
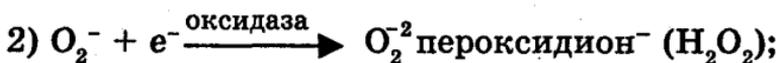
Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является свободно-радикальным процессом, инициация которого происходит при образовании активных форм кислорода — супероксида $O_2^{\cdot-}$; гидроксильного радикала HO^{\cdot} ; гидропероксидного радикала HO_2^{\cdot} ; 1O_2 — синглетного кислорода; гипохлоритного иона ClO^- .

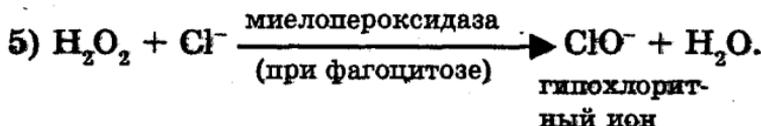
Основными субстратами ПОЛ являются полиненасыщенные высшие жирные кислоты (ВЖК), находящиеся в структуре фосфолипидов мембран. На разных стадиях перекисаации ВЖК образуются диеновые и триеновые конъюгаты, пероксиды ВЖК ($R-OO^{\cdot}$), гидроперекиси ВЖК ($R-OOH$), эндоперекиси, малоновый диальдегид и новые свободные радикалы. Сильнейшим катализатором процесса являются ионы металлов (Fe^{2+}). Процесс может оборвать-

ся при образовании продуктов, не содержащих свободных радикалов. ПОЛ — это физиологический процесс, который имеет важное значение для организма, так как регулирует проницаемость мембран, влияет на деление и рост клеток, начинает фагоцитоз, является путем биосинтеза некоторых биологически активных веществ (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов). Контроль за физиологическим уровнем ПОЛ осуществляет мощная антиоксидантная система, включающая неферментные антиоксиданты (α -токоферол, аскорбиновая кислота, β -каротин, мочевая кислота, убихинон), а также антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, церулоплазмин). Антиоксиданты способны прекращать ПОЛ или нейтрализовать продукты ПОЛ. Снижение активности антиоксидантов или высокая активность прооксидантов (эндо- или экзогенных) могут привести к неконтролируемому ПОЛ, повреждению клеточных структур и гибели клетки.

Интенсификация ПОЛ приводит к развитию многих патологических процессов: последствий радиационных поражений, осложнений при гипероксигенации и гипоксии, опухолей. Пероксидация ЛНП является одной из причин развития атеросклероза.

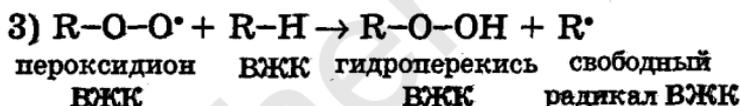
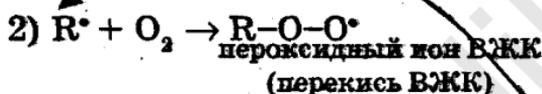
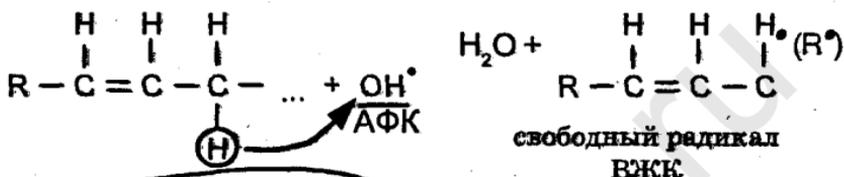
Активные формы кислорода (АФК)



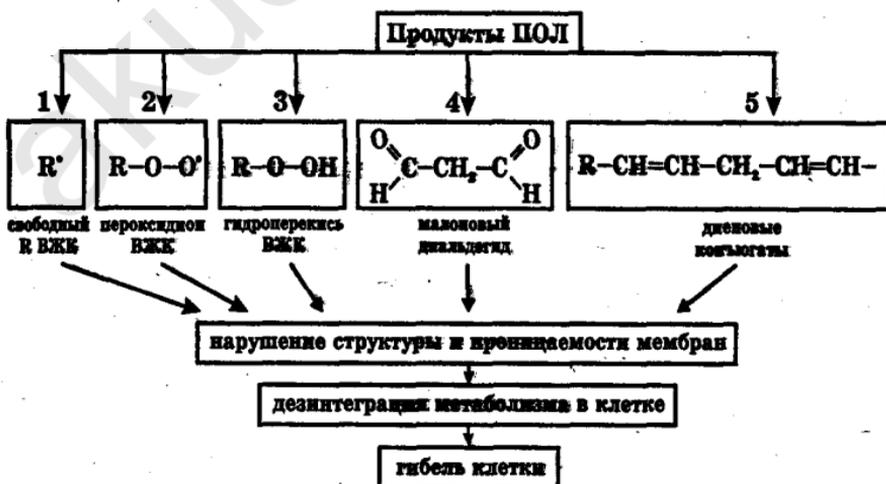


Механизм ПОЛ

1) инициация ПОЛ:



Реакции 2 и 3 теперь могут повторяться без АФК, они делаются ценными реакциями.



10.7. Биохимические изменения при нарушении обмена липидов в организме

Пути нарушения обмена липидов:

1. Нарушение переваривания и всасывания.
2. Жировая дегенерация печени.
3. Гиперлиппротеинемии а) первичные, б) вторичные.
4. Гиперхолестеринемии.
5. Нарушение метаболизма кетоновых тел.
6. Авитаминозы (F, D₃).
7. Лизосомные болезни.

Нарушение переваривания и всасывания липидов



(в клинике врач различает 4 вида)

1. Алиментарная (пищевая — избыток липидов в пище).
2. Кишечная (нарушение переваривания и всасывания).
3. Панкреатическая (нарушение переваривания).
4. Врожденная.

Стеаторея — повышенное содержание липидов и ВЖК в кале.

Врожденное заболевание — МУКОВИСЦИДОЗ — кистозное перерождение поджелудочной железы и клеток кишечника.

При стеаторее — кал — бело-серого цвета с крупными (если нет желчи) или мелкими (если нет липазы) включениями жировых капель (непереваренные жиры).

2. Жировая дегенерация печени — отложение в печени ТАГ, из-за невозможности синтеза ФЛ и выхода их в составе ЛОНП или ЛВП-предшественников из печени (что связано с отсутствием или недостатком азотистых оснований — липотропных веществ — этаноламина, холина, серина и их предшественника — метионина), и поэтому ТАГ — в 10 раз больше, чем у здорового человека.

3.4. Гиперлиппротеинемии (первичные) и гиперхолестеринемии.

Изменение содержания липидов в крови называется дислипидемией, или дислиппротеинемией, поскольку липиды входят в состав ЛП. Эти изменения чаще всего выражаются в увеличении количества липидов — гиперлипидемия (гиперлиппротеинемия, ГЛП). Существует классификация ГЛП, разработанная Фредриксоном и одобренная ВОЗ, согласно которой различают 5 типов ГЛП:

I тип — гиперхиломикронемия — \uparrow [ХМ];

II тип а — гипер- β -липопротеинемия — \uparrow [ЛНП];

б — гипер- β и гиперпре- β -липопротеинемия — \uparrow [ЛНП], \uparrow [ЛОНП];

III тип — дис- β -липопротеинемия — \uparrow [измененных ЛНП];

IV тип — гипер-пре- β -липопротеинемия — \uparrow [ЛОНП];

V тип — гипер-пре- β -липопротеинемия и гиперхиломикронемия — \uparrow [ЛОНП], \uparrow [ХМ].

Эта классификация смогла установить связь нарушений обмена ЛП с заболеваемостью атеросклерозом. Наиболее атерогенными, т. е. способствующими развитию атеросклероза, являются II и

III типы, так как приводят к накоплению в плазме крови холестеринсодержащих ЛП. Остальные типы ГЛП сопровождаются другими расстройствами обмена липидов, например накоплением ТАГ, что приводит к ксантоматозу, панкреатиту, ожирению. Однако эта классификация не учитывает в полном объеме всех атерогенных дислипидопроteinемий. Развитие атеросклероза, приводящее к ишемической болезни сердца (ИБС) и другим тяжелым заболеваниям, всегда связано с гиперхолестеринемией (ГХС). Причинами атерогенной ГХС могут быть: 1) генетический недостаток белков-рецепторов ЛНП в плазматических мембранах внепеченочных клеток (IIa тип по Фредриксону); 2) генетический дефект апо-белка B₁₀₀ (IIb тип по Фредриксону); 3) генетическая недостаточность апо-белка A₁ в ЛВП; 4) генетическая недостаточность ЛХАТ в ЛВП; 5) атерогенные модификации ЛНП — гликолизирование, пероксидация, образование аутоиммунных комплексов ЛНП-антитело; 6) появление патологических β-ЛОНП (флотирующих), которые имеют электрофоретическую подвижность β-ЛП (ЛНП), но обладают плотностью, соответствующей ЛОНП, не могут трансформироваться в типичные ЛНП (III тип по Фредриксону); 7) избыточное постоянное потребление холестерина с пищей, приводящее к появлению ЛВПхс, неспособных утилизироваться печенью. Атерогенность ГХС оценивается коэффициентом атерогенности:

$$K_{\text{ГХС}} = \frac{\text{ХС}_{\text{общий}} - \text{ХС}_{\text{ЛВП}}}{\text{ХС}_{\text{ЛВП}}},$$

который не должен превышать 3,5 у лиц после 30 лет.

Существуют вторичные ГХС, возникающие при гипотиреозе, нефротическом синдроме, холестазае,

1. Диетотерапия (уменьшить потребление яиц, животных жиров).

2. Препараты, снижающие синтез ХС (хенодезоксихолевая кислота).

3. Препараты, снижающие активность (ГМГ-ко-редуктазы) (лимитирующая реакция).

4. Препараты, усиливающие желчегенез и выведение желчи.

5. Эксгракорпоральная гемосорбция (при желтухах и избытке ХС).

6. Усилить биосинтез белков-рецепторов апопротеина ЛНП.

Гормоны эстрадиол и тироксин вводят в виде инъекций парентерально; они усиливают синтез в клетках белков-рецепторов ЛНП.

Нарушение метаболизма кетоновых тел

Кетоновыми телами называют β -оксимасляную кислоту, ацетоуксусную кислоту и ацетон. В организме кетоновые тела в существенных количествах образуются как дополнительные энергетические субстраты для внепеченочных тканей при дефиците глюкозы в клетках, что наблюдается при общем или углеводном голодании, при сахарном диабете.

Местом синтеза кетоновых тел является только печень; другие ткани не обладают способностью их синтеза.

Субстратом для синтеза служит ацетил-КоА, который в большом количестве образуется в печени в результате интенсивного β -окисления высших жирных кислот, поступающих из жировых депо в результате липолиза.

Реакции синтеза кетоновых тел до стадии β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) совпадают с реакциями синтеза холестерина, а далее ГМГ-КоА-лиаза расщепляет ГМГ-КоА на ацетоуксусную кислоту и ацетил-КоА. Некоторая часть ацетоацетата

восстанавливается β -оксibuтиратдегидрогеназой в β -оксibuтират. Ацетоацетат и β -оксibuтират поступают из печени в кровь, а далее используются внепеченочными тканями (нервной, миокардом, скелетными мышцами и т. д.), в которых кетоновые тела снова превращаются в ацетил-КоА, который окисляется в ЦТК. Ткани печени не используют кетоновые тела, так как в гепатоцитах отсутствует 3-кетонацил-КоА-трансфераза.

В условиях дефицита глюкозы в клетках возможности интенсификации окисления ацетил-КоА в ЦТК ограничены невысокой концентрацией оксалоацетата. Поэтому количество производимых печенью кетоновых тел превышает возможность их окисления, кетоновые тела накапливаются в крови (кетонемия), выводятся из организма с мочой (кетонурия), а ацетон частично удаляется через легкие (запах ацетона). Поскольку кетоновые тела являются кислотами, накопление их приводит к метаболическому ацидозу, который сначала компенсируется буферными системами, затем при исчерпывании щелочных резервов крови переходит в некомпенсированную стадию, и сдвигу рН крови. Клинически это проявляется тошнотой, рвотой, нарушением рефлексов, сознания, вплоть до гибели больного. Это состояние называется кетонемической комой. Кетоновые тела в моче являются патологическими компонентами, свидетельствующими о глубоком нарушении метаболизма.

Авитаминозы

При отсутствии в пище полиненасыщенных эссенциальных жирных кислот (линолевой, линоленовой и арахидоновой), которых в сутки необходимо 5–10 г, развиваются явления гипо- и авитаминоза: фолликулярный гиперкератоз (избыточное ороговение кожного эпителия вокруг волосяного

фолликула). сухость кожи и слизистых, шелушение, помутнение роговицы, бесплодие (у животных в эксперименте), увеличение ХС в плазме крови.

При D_3 -авитаминозе (так как витамин D_3 образуется из ХС при УФ-облучении) — основной признак — остеомаляция (размягчение костей): «гибкие» женщины Востока, которые скрывались одеждой от Солнца, болели D_3 -авитаминозом, так как D_3 участвует в обмене Ca^{2+} и фосфора и при его недостатке — декальцинация костей. (Подробнее см. гл. 3 и 11.

Лизосомные болезни

Липиды в мембранах постоянно обновляются, а старые структуры расщепляются в лизосомах клеток. Но существуют врожденные патологии, связанные с отсутствием в лизосомах ферментов, расщепляющих липиды (генный дефект: отсутствие гена, ответственного за биосинтез ферментов липидного обмена в лизосомах).

Болезнь Нимана-Пика

Нет ферментов расщепления сфингомиелина, происходит накопление сфингомиелина в лизосомах. *Симптомы*: липиды накапливаются в мозгу, селезенке, печени. Умственная отсталость, смерть в раннем возрасте.

Болезнь Тея-Сакса

Нет фермента расщепления ганглиозидов. *Симптомы*: накопление ганглиозидов, поражение мозга, слепота.

Основными липидами в плазме крови человека являются фосфолипиды (2,2–4,0 г/л или 2,8–4,4 ммоль/л), холестерин свободный и эфирно-связанный (1,5–2,5 г/л или 3,9–6,5 ммоль/л), триацилглицерины (0,5–1,9 г/л или 0,56–2,15 ммоль/л). Эти липиды входят в состав липопротеинов (ЛП), кроме них в плазме крови всегда присутствуют неэстери-

фицированные жирные кислоты (НЭЖК) 0,08–0,2 г/л или 0,28–0,71 ммоль/л. Общее содержание липидов в плазме крови у взрослых людей колеблется в пределах 4–8 г/л.

10.9. Клинико-диагностическое значение определения показателей обмена липидов в организме человека

10.9.1. Клинико-диагностическое значение определения концентрации фосфолипидов в сыворотке крови

Повышение содержания

- * Беременность
- * Вирусный гепатит (легкое течение)
- * Гиперлиппротеидемия II типа
- * Алкогольный и биллиарный цирроз печени
- * Нефротический синдром
- * Сахарный диабет

Снижение содержания

- * Вирусный гепатит (тяжелое течение)
- * Гипертиреоз
- * Рассеянный склероз

10.9.2. Клинико-диагностическое значение определения концентрации триацилглицеринов в сыворотке крови и плазме

Повышение концентрации

Первичные гиперлипидемии

- * Семейная гипертриглицеринемия (фенотип IV)
- * Сложная семейная гиперлипидемия (фенотип IIb)
- * Простая гипертриглицеринемия (фенотип IV)
- * Семейная дисбеталипопротеинемия (фенотип III)
- * Синдром хиломикронемии (фенотип I или V)

* Недостаток ЛХАТ (лецитинхолестеринацил-трансферазы)

Вторичные гиперлипидемии

* Тучность

* Цирроз печени алкогольный, билиарный

* Сахарный диабет

* Гипофункция щитовидной железы

* Нефротический синдром

* Панкреатит острый и хронический

* Пероральные противозачаточные препараты

* Подагра

* Препараты: некоторые бета-блокаторы, тиазидовые диуретики

* Беременность

* Гликогеноз

Снижение концентрации

* Гиполиппротеинемия

* Гипертиреоз

* Синдром малабсорбции

10.9.3. Клинико-диагностическое значение

определения концентрации холестерина

в сыворотке крови

Повышение концентрации

Первичные гиперлипидемии

* Семейная гиперхолестеринемия (фенотип IIa, IIb)

* Семейная комбинированная гиперлипидемия (фенотип IIa и IIb)

* Полигенная гиперхолестеринемия (фенотип IIa)

* Семейная дисбета-липопротеинемия (фенотип III)

Вторичные гиперлипидемии

* Болезни печени

– внепеченочные желтухи.

Прекращение застоя желчи в желчных протоках ведет к быстрой нормализации уровня холестерина в плазме

- болезнь Гирке (болезнь накопления гликогена)
- гепатит
- первичный билиарный цирроз печени
- * Болезни почек
- нефротический синдром
- хроническая почечная недостаточность
- * Болезни поджелудочной железы
- хронический панкреатит
- злокачественные опухоли поджелудочной железы
- * Сахарный диабет
- * Гипофункция щитовидной железы
- * Дефицит соматотропного гормона
- * Ожирение
- * Беременность
- * Лекарства:
 - бета-блокаторы
 - тиазидовые диуретики
 - оральные контрацептивы
 - кортикостероиды, андрогены
- Понижение концентрации**
- * Болезни печени
 - цирроз печени в поздней стадии заболевания
 - острая дистрофия печени
 - инфекции, связанные с повреждением печени
- * Голодание
- * Сепсис
- * Гиперфункция щитовидной железы
- * Мегалобластическая анемия
- * Талассемия

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Каковы основные этапы переваривания и всасывания липидов в желудочно-кишечном тракте человека?

2. Какова структура и функции желчных кислот в организме человека?

3. Перечислите ферменты, участвующие в процессе переваривания липидов в желудочно-кишечном тракте человека. Схема их действия, место биосинтеза.

4. Что называют энтерогепатическим циклом? Его значение.

5. Каков механизм всасывания липидов в желудочно-кишечном тракте?

6. Представьте схему I ресинтеза липидов в энтероцитах слизистой кишечника.

7. Представьте схему транспорта липидов в организме человека.

8. Что называют хиломикронами? Их состав и функции.

9. Что называют липопротеинами очень низкой плотности? Их состав, место образования и функции.

10. Что называют липопротеинами низкой плотности? Их состав, место образования и функции.

11. Что называют липопротеинами высокой плотности? Их состав, место образования и функции.

12. Какова роль лецитин-холестерин-ацил-трансферазы в обмене липидов?

13. Каковы особенности биосинтеза ТАГ в печени, мышцах и жировой ткани?

19. Каковы особенности биосинтеза фосфолипидов в организме человека?

20. Что называют β -окислением и какова его роль в организме человека?

21. Перечислите основные этапы и ферменты β -окисления ВЖК.

22. Перечислите этапы и ферменты процесса биосинтеза ВЖК в организме человека.

23. Перечислите основные функции холестерина в организме человека. Структура холестерина.

24. Напишите схему биосинтеза холестерина в организме человека, укажите локализацию и ферменты процесса.

25. Что такое перекисное окисление липидов (ПОЛ)? Его биологическое значение.

26. Перечислите основные пути нарушения обмена липидов в организме человека.

27. Каковы причины стеатореи?

28. Каковы причины жировой дегенерации печени?

29. Приведите классификацию гиперлипопротемий по Фредриксону.

30. Укажите гормоны, участвующие в регуляции обмена липидов.

31. Клинико-диагностическое значение определения показателей обмена липидов в организме человека.

Глава 11. Водно-минеральный обмен в норме и патологии

Водно-минеральный обмен — совокупность процессов поступления, всасывания, распределения и выделения воды и солей в организме. Водно-минеральный обмен обеспечивает постоянство ионного состава, кислотно-основного равновесия, объема жидкостей внутренней среды организма, осмотическое давление.

Функции воды в организме:

- 1) внутренняя среда организма;
- 2) пластическая (структурная);
- 3) структурная организация мембран;
- 4) всасывание веществ в желудочно-кишечном тракте;
- 5) транспортная;
- 6) участие в биохимических реакциях: гидролиза, диссоциации, гидратации, дегидратации;
- 7) поддержание гомеостаза в организме: изоосмии, изотермии, изогидрии;
- 8) растворение и диссоциация веществ;
- 9) обеспечение конформации белков;
- 10) конечный продукт обмена в ЦПЭ;

11) выведение из организма конечных продуктов метаболизма через почки.

Содержание воды в организме изменяется с возрастом: у новорожденных — 80%, среднего возраста — 65%, пожилого — 57%. В различных органах содержание воды неодинаково: мозг (серое вещество) — 84%; мозг (белое вещество) — 70; почки — 82; сердце — 79; легкие — 79; мышцы — 76; кожа — 72; печень — 70; костная ткань — 10%. Наибольшее содержание воды найдено в сером веществе головного мозга, а наименьшее — в костной ткани (в мозговой ткани реакции совершаются мгновенно, а в костной — очень медленно).

В биологических жидкостях воды содержится от 83 до 99,5%; в желудочном соке — 99,5; в слюне — 99,4; в плазме крови — 92; в лимфе — 90; в моче — 83%.

Воду, которую организм получает в виде питья и в составе пищевых продуктов, называют экзогенной, а вода, образовавшаяся при распаде в организме веществ (в расчете на 100 г): белков (41 мл), жиров (107 мл), углеводов (55 мл), — эндогенная.

Суточное потребление человеком воды составляет 2,0–2,5 л, из них — около 1,5 л потребляется с пищей. За сутки почками выводится 1–1,5 л, кишечником — 0,2–0,3 л, с потом и испарением через кожу — 0,2–0,5 л, выдыхаемым воздухом (легкими) — до 0,5 л.

В организме человека объем воды распределяется следующим образом: 70% от общего количества воды приходится на внутриклеточную жидкость и 30% — на внеклеточную. Часть внеклеточной жидкости находится в сосудистом русле (5–7%), большая часть — вне сосудистого русла: интерстициальная — 17% и трансцеллюлярная (спинномозговая, суставная) — 6%.

11.1. Нарушения водного баланса

Распределение воды между клеткой и внеклеточным пространством определяется величиной осмотического давления, т. е. осмолярностью. Осмолярность — концентрация катионов и анионов, выраженная в ммоль/л (мОсм/л) и характеризующая осмотический эффект разности концентраций электролита внутри- и внеклеточной жидкости. В норме осмолярность равна 285 мОсм/л. Ее можно рассчитать по формуле:

общая осмолярность = $2 [Na^+]$ плазма + [глю] + [мочевины].

На практике осмолярность определяют: общая осмолярность = $2 [Na^+]$ плазма. Таким образом, распределение воды внутри и вне клеток во многом зависит от концентрации ионов натрия, которая может изменяться при: избыточном поступлении его (увеличивается) или воды (уменьшается) или выведении их из организма. Соотношение объемов воды в плазме и тканях определяется концентрацией белков в плазме. При голодании уменьшается концентрация белков в плазме, следовательно, уменьшается онкотическое давление без изменения осмотического, что приводит к выходу жидкости из сосудистого русла в ткани (гипопротеинемические отеки).

Различают следующие нарушения водного обмена: — дегидратация (уменьшение объема жидкости в организме):

- а) гипертоническая,
- б) изотоническая,
- в) гипотоническая;

— гипергидратация (увеличение объема жидкости в организме):

- а) гипертоническая,

- б) изотоническая,
- в) гипотоническая.

Обмен воды в организме тесно связан с обменом натрия, поэтому в водно-минеральном обмене выделяют:

- 1) водно-электролитный обмен — обмен воды и ионов натрия;
- 2) минеральный обмен — обмен кальция, фосфатов и других минеральных веществ.

11.2. Регуляция водно-электролитного обмена

Регуляция водно-солевого обмена осуществляется специальными рефлекторными системами, одна из которых реагирует на изменение объема жидкостей (волюморегуляция), другая — их осмотической концентрации (осморегуляция).

Осморецепторы гипоталамуса регулируют синтез антидиуретического гормона — вазопрессина. При повышении осмотического давления крови вследствие потери организмом воды или избыточного поступления в него соли происходит возбуждение осморецепторов, усиливается биосинтез вазопрессина, что приводит к усилению реабсорбции воды почечными канальцами и уменьшению диуреза. Одновременно возбуждаются нервные механизмы, обуславливающие возникновение жажды. При избыточном поступлении воды в организм образование и выделение антидиуретического гормона резко снижается, что приводит к уменьшению обратного всасывания воды в почках и выделению ее из организма.

Волюморепторы при повышении объема жидкости и снижении концентрации ионов натрия через гипоталамус (кортиколиберины) и гипофиз (АКТГ) активируют секрецию альдостерона в корковом слое надпочечников. Альдостерон, активируя

в клетках дистальных канальцев почек транскрипцию генов, содержащих информацию о Na^+ -транспортных белках, способствует активации натриевого насоса и задержке в организме ионов натрия (одновременно и ионов хлора).

Таким образом, в регуляции водно-электролитного обмена участвуют вазопрессин, альдостерон и ренин-ангиотензиновая система.

11.2.1. Вазопрессин

Химическая природа — нонапептид.

Место выработки — гипоталамус (в ответ на уменьшение объема крови повышение осмотического давления, ангиотензин II).

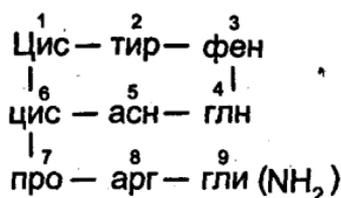
Клетки-мишени: почки.

Механизм действия: усиливает реабсорбцию воды из первичной мочи, что приводит к задержке воды в организме и снижению диуреза.

Патология наблюдается при его отсутствии или снижении биосинтеза, усиленном катаболизме. Это приводит к заболеванию — несахарному диабету.

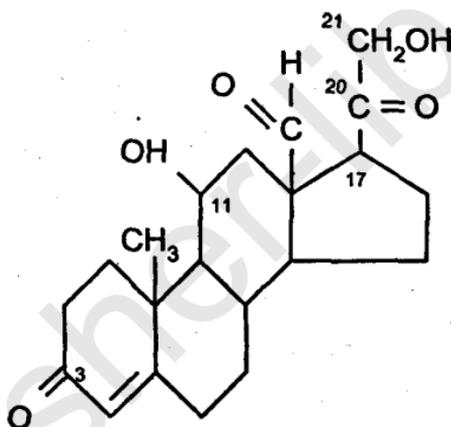
Несахарный диабет — клинический синдром, характеризующийся полиурией и вторичной полидипсией. При этом выявляется низкий удельный вес мочи, в которой отсутствует сахар, уровень глюкозы в крови в норме. Возникновение полиурии связано с резким снижением реабсорбции воды в дистальных отделах почечных канальцев. Суточное количество мочи составляет не менее 3–4 л, более чем у половины больных диурез колеблется от 4 до 12 л в сутки, у отдельных — до 20 л. Полидипсия развивается вторично в результате выведения больших количеств воды. Сахарный диабет отличается от несахарного гипергликемией, высокой относительной плотностью мочи, глюкозурией.

Химическая природа вазопрессина:



11.2.2. Альдостерон

Химическая природа — минералокортикоид, производное циклопентанпергидрофенантрена.



альдостерон

Место выработки — корковый слой надпочечников (в ответ на уменьшение осмотического давления, ионов натрия, появление ангиотензина II).

Клетки-мишени: почки.

Механизм действия: усиливает реабсорбцию ионов натрия и хлора из первичной мочи, уменьшает — ионов калия; усиливает секрецию вазопрессина, суживает кровеносные сосуды, повышает артериальное давление.

Патология наблюдается при его усиленной секреции (опухоль коры надпочечников), что приводит к увеличению артериального давления, потере ионов

калия и задержке ионов натрия, увеличению артериального давления.

11.2.3. Ренин-ангиотензиновая система

При снижении артериального давления в почках, в юкстагломерулярных клетках вырабатывается протеолитический фермент ренин, отщепляющий в крови от ангиотензиногена (синтезируемого в печени) с N-конца декапептид — ангиотензин-I. Далее, ангиотензин-I в легких под действием фермента карбоксидипептидилпептидазы превращается в более активную форму: ангиотензин-II.

Клетки-мишени для ангиотензина-II: кровеносные сосуды, надпочечники.

Механизм действия: стимулирует секрецию альдостерона и вазопрессина; вызывает сужение артериол, что приводит к увеличению АД, полидипсии.

11.3. Минеральные вещества организма человека. Фосфатно-кальциевый обмен в организме человека

Минеральный обмен — совокупность процессов всасывания, распределения, усвоения и выделения минеральных веществ, находящихся в организме преимущественно в виде неорганических соединений.

Минеральные вещества играют важную роль в поддержании кислотно-основного равновесия, осмотического давления, системе свертывания крови, регуляции многочисленных ферментных систем и др., т. е. имеют решающее значение в создании и поддержании постоянства внутренней среды организма. По количественному содержанию в организме элементы делятся на макро- (калий, кальций, натрий, магний, фосфор, хлор) и микроэлементы (цинк, хром, медь, железо, кобальт).

Основную часть минеральных веществ организма составляют хлористые, фосфорнокислые и углекислые соли натрия, кальция, калия, магния. Соли в жидкостях организма человека находятся в частично или полностью диссоциированном виде, поэтому минеральные вещества присутствуют в виде ионов — катионов и анионов. В состав минерального компонента кости и хрящевой ткани минеральные вещества входят в виде нерастворимых соединений. В кости и хрящевой ткани (суммарно) содержится более 95% всего кальция, 87% фосфора, 50% магния. Минеральные вещества присутствуют в организме также в виде соединений с белками, нуклеиновыми кислотами и др.

Минеральные вещества из желудочно-кишечного тракта всасываются в кровь и лимфу, где связываются со специфическими транспортными белками. Некоторые минеральные вещества соединяются с такими белками уже в эпителии слизистой оболочки кишечника (кальций). Основное количество выводимых из организма минеральных веществ обнаруживают в моче, кале, поте. Через почки выводятся ионы: натрия, калия, хлора, йода, 30% кальция и магния: через кишечник — ионы кальция (70%), железа, магния (70%) и др.

Натрий — основной внеклеточный катион. У человека до 55% натрия находится в костях, до 43 — во внеклеточной жидкости, около 2% — в клетках. Концентрация ионов натрия в плазме составляет 135–150 ммоль/л; в эритроцитах — 16–36 ммоль/л. Падение концентрации ионов натрия в плазме крови ниже 135 ммоль/л — гипонатриплавизмия (в сыворотке — гипонатриемия), повышение более 150 ммоль/л — гипернатриплавизмия (в сыворотке — гипернатриемия).

В течение суток с пищевыми продуктами в организм поступает 4–6 г натрия, суточная потребность составляет 1 г. Физиологическая роль: 1) участвует в возникновении и поддержании электрохимического потенциала на плазматических мембранах клеток; 2) регулирует состояние водно-солевого обмена; 3) регулирует КОС: натрий обменивается на ионы водорода. При недостатке ионов натрия в организме выведение кислых продуктов из организма нарушается и возникает возможность развития ацидоза.

Основной путь выделения натрия — почечный: с мочой за сутки выделяется 160–260 ммоль, с потом — 0,8, с калом — 7–8 ммоль.

Калий — внутриклеточный катион (98%). Главный резервуар калия — мышцы и печень. Содержание K^+ в плазме крови — от 3,8 до 5,1 ммоль/л, снижение концентрации K^+ в плазме крови ниже 3,8 ммоль/л — гипокалипоземия, повышение выше 5,1 ммоль/л — гиперкалипоземия. В течение суток поступает с пищей до 6 г K^+ . Суточная потребность — 2,5–5,0 г. Физиологическое значение: необходим для синтеза протеинов (на 1 г синтезированного протеина требуется 20 мг K^+), АТФ, гликогена; принимает участие в формировании потенциала покоя, действия, вызывает конформационные перестройки протеинов, способствуя активации ферментов.

Ионы калия участвуют в регуляции функции сердца, нервной системы, скелетной и гладкой мускулатуры. Ионы калия повышают тонус и силу сокращений скелетных и гладких мышц. В высоких концентрациях угнетает нервно-мышечную проводимость. Препараты калия обладают диуретическим действием.

В регуляции обмена ионов калия принимает участие альдостерон, усиливающий их выделение с мочой, инсулин способствует переходу K^+ в клетки.

Магний — содержание в организме взрослого составляет 20 г. Содержится в костях — 50% ,49 — в мягких тканях, мышцах и только 1% — во внеклеточной жидкости. Второй по значимости после K^+ внутриклеточный катион, в плазме его концентрация колеблется от 0,8 до 1,5 ммоль/л. Образует комплексы с АТФ, цитратом, протеинами. Среднесуточное поступление с пищей составляет 300–400 мг. До 30% выделяется с мочой. Входит в состав почти 300 ферментных комплексов, образует хелаты с нуклеиновыми кислотами, способствует синтезу протеинов, комплексы магния с фосфолипидами в клеточных мембранах фиксируют их, снижают текучесть, уменьшая их проницаемость. Главным органом регуляции концентрации магния являются почки.

Медь входит в состав многих ферментов и биологически активных металлопротеинов. В крови содержание меди — 15,7–16 мкмоль/л (98% всей меди находится в составе церулоплазмина). При дефиците меди в пище у человека нарушаются антиоксидантная защита, окислительно-восстановительные процессы, пигментный обмен, обмен железа (снижаются его всасывание и утилизация), фосфолипидов (происходит демиелинизация нервных стволов), активность остеобластов, образование эластичной ткани кровеносных сосудов, так как медь необходима для синтеза коллагена и эластина.

Литий в сыворотке крови здоровых людей содержится в низких концентрациях — 0,2–1,0 ммоль/л. Соли лития используются при лечении маниакальных состояний.

Железо всасывается из пищи в кишечнике в виде Fe^{2+} причем из животной пищи лучше, чем из растительной в присутствии аскорбиновой кислоты в количестве 1 мг в сут. В слизистой кишечника соединяется с белком апоферритином, превращая его

в ферритин, который переносит железо в плазму крови. Транспорт железа в виде Fe^{3+} осуществляет белок плазмы крови трансферрин. Печень способна депонировать около 700 мг железа в основном в виде ферритина и небольшого количества гемосидерина. Трансферрин переносит железо в ткани, где оно используется при синтезе железосодержащих белков (гемоглобина, миоглобина, каталазы, цитохромов, железосерных белков, пероксидазы). Концентрация железа в сыворотке крови — 12,5–30,4 мкмоль/л.

Марганец активирует многие ферментативные системы, он необходим для биосинтеза антител, для эритропоэза и образования гемоглобина. Стимулирует синтез холестерина и жирных кислот, проявляя липотропное действие.

Цинк в качестве протетической группы входит в состав молекул ряда ферментов, он обнаружен в инсулине. Обладает липотропным действием, нормализует жировой обмен, предотвращает жировую инфильтрацию печени. Наибольшее количество цинка содержится в печени, поджелудочной железе, половых железах.

Хлор. До 65% всего хлора находится во внеклеточной жидкости, главным анионом которой является Cl^- . До 17% связано соединительной тканью и хрящами; 12,4% находится внутри клеток. Обмен хлора тесно связан с обменом натрия, но в каналах почек они могут выделяться и реабсорбироваться независимо друг от друга.

Фосфаты. В цельной крови большая часть фосфора находится в эритроцитах в виде органического фосфата, в плазме крови присутствуют липидный фосфор, следы эфиров фосфорной кислоты и неорганический фосфат. 50% общего фосфора находится в костях, до 20% — во внеклеточной жидкости. Фосфаты играют важную роль в обменных про-

цессах: входят в состав коферментов, нуклеиновых кислот, фосфопротеинов, фосфолипидов. Из них образуются: 2,3-ДФГ, играющий важную роль в регуляции транспорта кислорода, фосфаты — обязательный компонент клеточных мембран, составная часть АТФ, креатинфосфата — выполняющих важную роль в переносе и сохранении энергии. Вместе с кальцием фосфаты образуют апатиты — основу костной ткани. Регуляция обмена фосфора аналогична обмену кальция с тем различием, что паратгормон, повышающий содержание кальция в плазме крови, снижает содержание фосфатов, повышая их экскрецию почками.

Кальций. В организме содержится 1–1,5 кг кальция. Внеклеточный ион. Содержание в плазме — 2,29–2,99 ммоль/л, в эритроцитах — следы. 90% находится в костях, 1% — во внеклеточной жидкости. Меньше половины кальция в плазме крови находится в ионизированном виде и является физиологически активным, большая часть — связана с белками или представлена солями: фосфатом, цитратом, сульфатом кальция. Наибольшей кальцийсвязывающей способностью обладают альбумины и β -глобулины.

Ионы кальция, участвуя во многих процессах жизнедеятельности, действуют на уровне клетки и на уровне внеклеточных систем. Его биологическая роль:

— необходим для секреторной активности практически всех эндо- и экзокринных железистых клеток;

— участвует в свертывании крови;

— является вторичным посредником при мембранной передаче сигнала, активируя 40 ферментов;

— выполняет опорную функцию, являясь основным компонентом костного скелета;

— обеспечивает целостность мембран (влияет на проницаемость), так как способствует плотной упаковке белков, стабилизируя клеточные мембраны;

— участвует в нервно-мышечном возбуждении и сокращении. Кальций принимает участие в создании потенциала покоя (70–90 мВ), уменьшая скорость проникновения положительно заряженных ионов в клетку;

— стимулирует выработку гастрина, обуславливая выработку пищеварительных соков.

Многообразные функции ионов кальция на поверхности и внутри клетки обусловлены его способностью соединяться с немембранными комплексами — АТФ, фосфатами, белками.

Ca^{2+} вместе с инсулином облегчает поступление глюкозы в клетки. Основные биологические процессы: размножение, пролиферация, гибель клетки, — осуществляются при участии кальция.

Содержание ионов кальция в плазме крови определяют следующие механизмы:

1. Состояние костной ткани — все факторы, ускоряющие рассасывание костей, увеличивают содержание кальция и фосфатов в крови за счет деминерализации скелета (резорбции, мобилизации из кости). Все факторы, способствующие образованию костной ткани, уменьшают его за счет минерализации.

2. Витамин D₃ и его аналоги способствуют всасыванию кальция и фосфатов в кишечнике и препятствуют их выведению с мочой.

3. Паратгормон стимулирует мобилизацию кальция и фосфатов из костей, на уровне почек усиливает реабсорбцию кальция и уменьшает реабсорбцию фосфатов, повышает содержание ионов кальция в плазме.

4. Кальцитонин способствует минерализации костей, увеличивает экскрецию фосфатов с мочой, снижает содержание ионов кальция в плазме.

5. Нарушения КОС. Ацидоз приводит к рассасыванию костей (содержание кальция возрастает), а алкалоз — к их минерализации (уменьшается концентрация ионов кальция в плазме).

Регуляцию обменов фосфора и кальция осуществляют паращитовидные, щитовидная железы через секретлируемые ими гормоны; кальцитонин, паратгормон, а также витамин D_3 и кальцитриол.

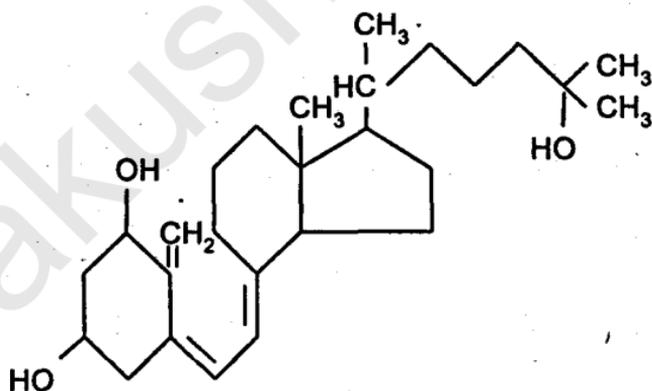
Паратгормон. Гормон-полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков. Секретируется клетками паращитовидных желез в ответ на уменьшение концентрации ионов кальция в крови. Основными клетками-мишенями для паратгормона являются клетки костей, почек, тонкой кишки (действует опосредованно через усиление биосинтеза кальцитриола). Паратгормон действует на клетки-мишени через ц-АМФ и протеинкиназы.

Паратгормон стимулирует резорбцию костной ткани с освобождением кальция за счет активации ферментов остеокластов, разрушающих промежуточное вещество кости. В почках, в клетках дистальных канальцев, стимулирует реабсорбцию ионов кальция из первичной мочи, но ингибирует реабсорбцию фосфатов, и они выводятся из организма. Таким образом, действуя на кости и почки, паратгормон увеличивает концентрацию кальция (это активирует секрецию кальцитонина) и уменьшает уровень фосфатов в крови.

Кальцитриол. Химическая природа — производное циклопентанпергидрофенантрена. Клетками-мишенями являются клетки почек, костей, кишечника. Вырабатывается при уменьшении концентрации кальция в крови и усилении секреции

паратгормона. Его предшественником является витамин D_3 , который гидроксилируется в печени (фермент 25-гидроксилаза), затем в почках (1-гидроксилаза). С места синтеза (в почках) он транспортируется кровью в кишечник, где в клетках слизистой стимулирует синтез кальций-связывающего белка. Он располагается на поверхности клеток слизистых и, благодаря своей высокой способности связывать кальций, облегчает его всасывание. Из клетки кальций попадает в кровоток посредством действия $Ca^{2+}/Na^+ - АТФ-азы$.

На костную ткань кальцитриол действует аналогично паратгормону; активируя ферментную систему остеокластов, вызывает деминерализацию кости и увеличивает концентрацию кальция и фосфатов в крови. В клетках дистальных канальцев почек он усиливает реабсорбцию кальция и фосфатов. Результатом действия кальцитриола является: увеличение концентрации кальция и фосфатов в крови, ингибирование секреции паратгормона.



кальцитриол

Кальцитонин — антагонист паратгормона и кальцитриола. Химическая природа — пептид, состоящий из 32 остатков аминокислот. Вырабатывается С-клетками щитовидной и паращитовидных желез.

Синтезируется сразу в активной форме. Количество кальцитонина в кровотоке регулируется концентрацией ионов кальция в крови: ее увеличение усиливает выброс кальцитонина в кровь, а уменьшение — подавляет. Кроме кальция, секрецию кальцитонина стимулируют адреналин, глюкагон, гастрин. Органами, содержащими клетки-мишени, являются кости, почки, печень. Механизм действия кальцитонина мембранно-внутриклеточный: активирует фосфодиэстеразу, уменьшает содержание ц-АМФ.

Действуя на костную ткань, кальцитонин ингибирует ферменты остеокластов, что способствует снижению концентрации кальция в крови. В клетках почечных канальцев кальцитонин вызывает повышенное выведение кальция и фосфатов с мочой.

Таким образом, кальцитонин вызывает уменьшение концентрации кальция и фосфатов в крови.

Совместное действие паратгормона, витамина D_3 , кальцитонина и кальцитриола тонко регулирует содержание кальция и фосфора в крови, поддерживая его на постоянном уровне.

В норме в сыворотке крови содержится 2,24–2,99 ммоль/л кальция и 1–2 ммоль/л неорганического фосфора.

11.3.1. Нарушения обмена кальция и фосфатов

При повышении концентрации кальция (более 4 ммоль/л) наблюдается гиперкальциемия, а при уменьшении (ниже 2 ммоль/л) — гипокальциемия.

Увеличение концентрации кальция приводит к:

- угнетению нервно-мышечной активности; аритмии;
- усилению свертываемости крови; минерализации кровеносных сосудов в мышцах; образованию камней в почках;
- гипертонии.

Уменьшение концентрации кальция приводит к:
— усилению нервно-мышечной возбудимости; инактивации 40 ферментов; уменьшению свертываемости крови; деминерализации костей.

Гиперкальциемия может наблюдаться при: усиленном биосинтезе кальцитриола (интенсивный «солнечный загар»), усиленной секреции паратгормона (деструкция тканей щитовидной и паращитовидных желез), пониженной — кальцитонина.

Гипокальциемия наблюдается при усиленной секреции кальцитонина (опухоль), пониженной — паратгормона и кальцитриола.

В поддержании водно-минерального гомеостаза участвуют выделительная система организма человека и буферные системы.

Выделительная система включает почки, легкие, печень, кожу, ЖКТ.

Почки выводят конечные продукты азотистого обмена (мочевину, мочевую кислоту, парные серные и глюкоуроновые кислоты, креатинин, уробилин, индикан).

Легкие удаляют конечные продукты терминального окисления органических соединений (кроме холестерина): CO_2 и H_2O . При нелеченом сахарном диабете — через легкие удаляется ацетон (кетонные тела). Печень выводит желчные кислоты (конечный продукт распада холестерина) и билирубин (конечный продукт распада гема).

Кожа выводит мочевину и воду.

ЖКТ выводит избыток H^+ , Cl^- через обкладочные клетки.

11.4. Биохимия почек

Почки выполняют в организме следующие функции:

1. Выведение конечных продуктов азотистого метаболизма и продуктов детоксикации в печени.

2. Регуляция водно-электролитного обмена.
3. Поддержание КОС.
4. Поддержание осмолярности.
5. Поддержание объема крови и АД.
6. Гормональная функция.
7. Стимуляция эритропоэза.
8. Глюконеогенез.
9. Биосинтез фосфолипидов.
10. Биосинтез креатина (1-я стадия).
11. Распад гормонов (инсулин, глюкагон, соматотропин, пролактин).
12. Биосинтез плазминогена.

Образование мочи в нефронах почек происходит в три этапа: фильтрация, реабсорбция, секреция.

I этап. В результате фильтрации за счет фильтрационного давления (ФД) образуется 180–200 л первичной мочи в сутки, в составе которой находятся 1000 г хлорида натрия, 500 г гидрокарбоната натрия, 250 г глюкозы, 100 г аминокислот. Затем наступает II этап — реабсорбции из первичной мочи.

II этап. Механизм реабсорбции в проксимальных канальцах — изотонический, без участия гормонов, с затратой АТФ, при этом из первичной мочи в плазму обратно всасывается 100% глюкозы, 100% — аминокислот, 100% — креатина, 50% — мочевины, 70% — воды, 80% — ионов натрия, 93% — ионов калия, 69% — ионов кальция, 70% — хлорид-ионов, 80% бикарбонат-ионов. Реабсорбция из первичной мочи в плазму в дистальных канальцах обусловлена влиянием гормонов: паратгормона, кальцитонина, кальцитриола, вазопрессина, альдостерона, $PG-A_2$, $PG-E_2$. В дистальных канальцах всасывается в плазму 30% ионов кальция, 20% — гидрокарбонат-ионов, 30% — ионов хлора, 20% — ионов натрия, 29% — воды, что приводит к образованию вторичной мочи.

III этап — секреция в мочу ионов калия, ионов водорода, молекул аммиака, причем аммиак и ионы водорода образуют ионы аммония.

За сутки у здорового человека образуется в почках и выделяется 1,5–2 л мочи.

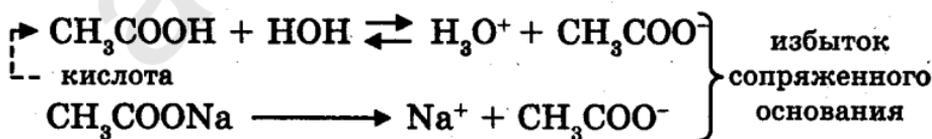
Механизм действия вазопрессина обусловлен активацией биосинтеза гиалуронидазы, расщепляющей гиалуроновую кислоту стенок дистальных канальцев, что повышает их проницаемость, вследствие чего вода (еще 29 %) переходит из мочи в плазму.

Сыворотка крови характеризуется постоянством и устойчивостью рН (изогидрия) = 7,36–7,42, хотя ежедневно в кровь поступают кислые продукты конечного распада белков, углеводов, липидов. Изогидрию в сыворотке крови поддерживают буферные системы.

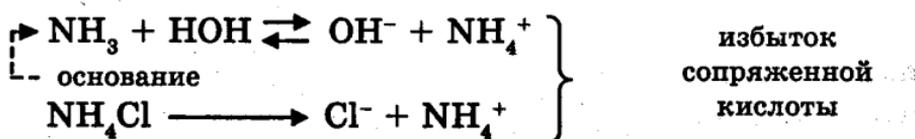
Буферной системой называют протолитическую систему, обладающую способностью стойко удерживать рН среды при добавлении небольших количеств сильной кислоты или щелочи, или при разведении (разбавлении).

Протолитические буферные системы состоят из слабой кислоты и избытка сопряженного с ней основания (I тип) или из слабого основания и избытка сопряженной с ним кислоты (II тип).

Пример буферной системы I типа:



Пример буферной системы II типа:



Буферные системы — двухкомпонентные системы, состоящие из слабого электролита, обладающего резервной кислотностью или основностью, и сильного электролита, имеющего одноименный ион со слабым электролитом и удерживающим слабый электролит от диссоциации.

В зависимости от состава различают:

↓ (I тип)

кислотные буферы

например, $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$

— бикарбонатный
буфер

↓ (II тип)

основные буферы

например, $\frac{\text{NH}_4\text{OH}}{\text{NH}_4\text{Cl}}$

— аммонийный
(аммиачный) буфер

pH в буферных системах рассчитывают по формуле Гендерсона–Гассельбаха:

$$\text{pH} = \text{pK} + \lg \frac{[\text{СОЛЬ}]}{[\text{КИСЛОТА}]}$$

Буферная емкость — количество молярных эквивалентных масс сильной кислоты или сильного основания, которые надо добавить к 1 л буферного раствора, чтобы сдвинуть pH на 1:

$$B = \frac{C}{\text{pH}_1 - \text{pH}_0}, \text{ где}$$

$B_{\text{арт. крови}} = 25,3$ ммоль/л, $B_{\text{венозной крови}} = 24,3$ ммоль/л.

Буферные системы крови человека

1. Бикарбонатная (10 % буферного действия).

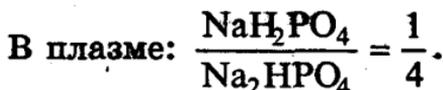
В плазме:

$$\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3} = \frac{1}{20},$$

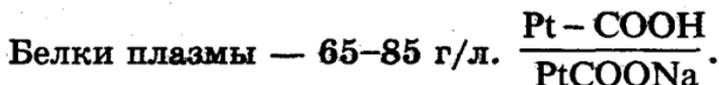
В эритроцитах:

$$\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{KHCO}_3} = \frac{1}{20}.$$

2. Фосфатная (1 % буферного действия).



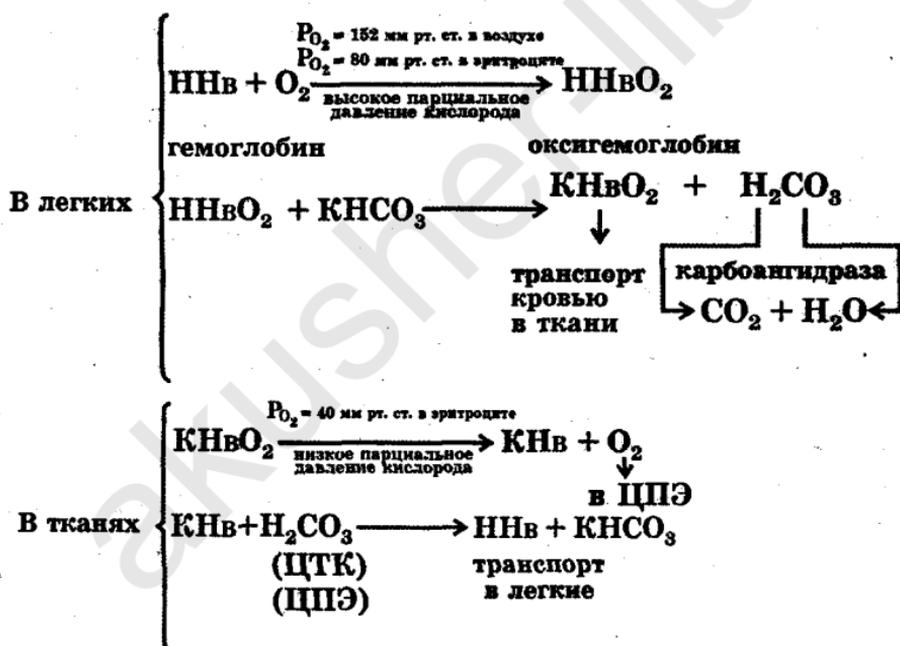
3. Белковая (14 % буферного действия).



4. Гемоглибиновая и оксигемоглибиновая



Механизм сопряженного действия гемоглибиновой и бикарбонатной буферных систем



Кислотно-основное состояние (КОС), или кислотно-щелочное равновесие (КЩР) в организме человека характеризуется тремя показателями в плазме крови: 1) щелочными резервами $-(\text{BE}) = \pm 2,3$ ммоль/л; 2) парциальным давлением углекислого газа $(\text{pCO}_2) = 36\text{--}44$ мм рт. ст.; 3) $\text{pH} = 7,36\text{--}7,42$.

BE — это количество оснований, которое надо добавить или нейтрализовать, чтобы рН крови сохранился в норме. Положительное значение BE указывает на избыток оснований или на дефицит кислот; отрицательное значение BE указывает на дефицит оснований или избыток кислот.

Нарушения КОС в организме человека:

- 1) по BE → повышение — алкалоз,
→ понижение — ацидоз;
- 2) по pCO_2 → не изменилось — метаболический,
→ изменилось — респираторный;
- 3) по рН → не изменилось — компенсированный,
→ изменилось — некомпенсированный.

Границы жизни — 6,8–8,0, так как при рН = 6,8 наступает изoeлектрическая точка для γ -глобулинов, которые при этом теряют заряд, и идет коагуляция, ведущая к образованию тромбов в сосудах (последствия: инсульт, инфаркт).

Коррекция ацидоза и алкалоза проводится по формулам, в которых обязательно учитываются 2 показателя: BE плазмы данного больного и его масса тела.

11.5. Роль почек в поддержании КОС и осмотического давления

Показателем фильтрационно-реабсорбционной способности почек является клиренс, характеризующий количество мл плазмы крови, которое очищается от данного вещества за 1 мин.

Клиренс мочевины равен 75 мл/мин. Клиренс веществ, которые только фильтруются, но не реабсорбируются (инсулин, креатинин, маннит), составляет 100–125 мл/мин. Клиренс глюкозы, аминокислот равен 0, так как они фильтруются, а затем на 100% реабсорбируются. Если вещества фильтруются, но никогда не реабсорбируются, а дополнительно секретир-

руются, то их клиренс более 100–125 мл/мин. Нарушение фильтрационно-реабсорбционной способности почек наблюдается при нефритах, нефрозах, сулемовых повреждениях, почечнокаменной болезни.

Поддержание КОС почками осуществляется по трем механизмам:

1. Превращение гидрофосфата натрия в дигидрофосфат натрия.

2. Возврат гидрокарбоната натрия в плазму крови.

3. Образование иона аммония из NH_3 и H^+ и вынос его с мочой. Благодаря этим механизмам происходит выведение с мочой дигидрофосфата натрия, хлорида аммония (удаление избытка протонов) и сохранение в плазме ионов натрия и калия.

Поддержание осмотического давления почками осуществляется через ренин-ангиотензиновую систему с участием вазопрессина и альдостерона.

11.6. Клинико-диагностическое значение определения концентрации ионов натрия

11.6.1. Повышение концентрации

Гипертоническая дегидратация:

- сниженное поступление воды в организм;
- потеря воды через почки: нарушение функции почечных канальцев; некомпенсированный сахарный диабет; осмотический диурез;
- потеря воды через кожу: обильная потливость;
- потеря воды через легкие: гипервентиляция.
- потеря воды через ЖКТ: понос (особенно у младенцев).

Избыток натрия в организме:

- повышенное поступление натрия в организм: чрезмерное введение физраствора; прием больших количеств соленой пищи;
- пониженное выведение натрия: почечная недостаточность; снижение клубочковой фильтрации; гиперальдостеронизм.

11.6.2. Понижение концентрации

Недостаток натрия в организме:

- потеря натрия через почки: полиурическая фаза острой почечной недостаточности; лечение диуретиками; недостаточность коры надпочечников;
- потеря натрия через ЖКТ: рвота, понос, свищи;
- пониженное поступление натрия, бессолевая диета.

Гипотоническая гипергидратация:

- повышенное парентеральное поступление бессолевых жидкостей;
- уменьшение выведения воды: почечная недостаточность;
- повышенная секреция вазопрессина, дефицит альдостерона.

11.7. Клинико-диагностическое значение определения концентрации Ca^{2+}

в сыворотке крови

Нормальные величины содержания кальция в:
сыворотке крови — 2,29–2,99 ммоль/л;
спинномозговой жидкости — 1,37–1,50 ммоль/л.

1) *Повышение содержания кальция* наблюдается при:

- злокачественных новообразованиях;
- остеоллизе в результате первичных очагов или метастазов, новообразований в костной ткани;
- первичной гиперфункции паращитовидных желез;
- передозировке витамина D_3 ;
- миеломе.

2) *Понижение при:*

- гипофункции паращитовидных желез;
- хирургическом вмешательстве;
- переливании большого количества цитратной крови;

- лекарственной гипокальциемии (кальцитонин; ЭДТА);
- хронической почечной недостаточности.

11.8. Клинико-диагностическое значение определения концентрации ионов калия

11.8.1. Повышение концентрации

Уменьшение объема внеклеточной жидкости:

- шок, особенно в сочетании с метаболическим ацидозом.

Чрезмерное высвобождение K^+ из клеток:

- повреждение тканей (размозжение, обширный некроз, внутрисосудистый гемолиз);
- усиленный распад белка и гликогена (голодание, некомпенсированный сахарный диабет);
- тканевая гипоксия;
- метаболический или дыхательный ацидоз.

Уменьшение почечного выведения:

- острая почечная недостаточность (сопровождающий ее метаболический ацидоз усугубляет гиперкалиемию);
- недостаточность коры надпочечника (болезнь Аддисона);
- лечение индометацином, каптоприлом.

11.8.2. Снижение концентрации

Потеря K^+ через желудочно-кишечный тракт:

- длительная рвота, понос, свищи кишечника и желудка.

Потеря K^+ через почки:

- при метаболическом ацидозе (чаще всего при сахарном диабете);
- при первичном гиперальдостеронизме;
- в результате действия гормонов коры надпочечника и их синтетических производных;

- диуретики: препараты ртути, фуросемид, тиазиды.

Болезни почек:

- Нарушенная функция проксимальных канальцев (синдром Франкони).

Перемещение K^+ из внеклеточной жидкости в клетки:

- после введения инсулина, особенно — при диабетическом ацидозе;

- лечение тестостероном; повышенный синтез белков;

- метаболический алкалоз.

Недостаточное поступление K^+ , чаще всего у больных после хирургического вмешательства, получающих питание через зонд.

11.9. Клинико-диагностическое значение определения концентрации ионов магния

Нормальные значения: 0,8–1,0 ммоль.

11.9.1. Повышение концентрации (выше 1,5 ммоль/л)

- Первичная гипофункция коры надпочечников;
- Острый диабетический кетоацидоз;
- Почечная недостаточность;
- Передозировка препаратов магния.

11.9.2. Снижение концентрации (ниже 0,8 ммоль/л)

- Синдром мальабсорбции;
- Голодание (потеря магния из внутриклеточных запасов);
- Хронический панкреатит;
- Хронический алкоголизм;
- Длительный дренаж кишечника;
- Гипофункция паращитовидных желез;
- Гипефункция щитовидной железы;
- Первичный альдостеронизм;
- Диуретики.

Потребность в минеральных веществах у человека

Соединения	Суточная потребность
Минеральные вещества	
Вода	~ 1,5-2,0 л
NaCl	~ 2-7г
Ca	0,8-1 г
P	1-1,5г
K	2,5-5 г
Mg	0,3-0,5 г
Fe	15 мг
Zn	10-15 мг
Mn	5-10 мг
Cu	2 мг
Mo	0,5 мг
Se	0,5 мг
I	0,1-0,2 мг

Металлы, активаторы ряда ферментов в организме человека

Фермент	Металл
Цитохромы (b, c, a, аз)	Fe
Каталаза	..
Пероксидаза	..
Супероксиддисмутаза	Cu
Аскорбатоксидаза	..
Фенолоксидаза	..
Ксантиноксидаза	Mo
Альдегидоксидаза	..
Пептидазы	Co
Амилаза слюны	Ca
Липаза	..
Карбоангидраза	Zn
Карбоксипептидаза	..
Лактатдегидрогеназа	..
Пептидаза	Mg
Фосфатаза	..
Фосфоглюкокиназа	..
Аргиназа	Mn
Фосфоглюкомутаза	..
Холинэстераза	..

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какова роль воды в организме человека?
2. Какова роль минеральных веществ в организме человека?
3. Какова роль почек в организме человека?
4. Перечислите стадии образования мочи в почках.
5. Гормональная регуляция водно-электролитного обмена в организме.
6. Гормональная регуляция минерального обмена в организме.
7. Значение ренин-ангиотензиновой системы в регуляции водно-электролитного обмена в организме человека.
8. Перечислите показатели, характеризующие кислотно-основное состояние в организме здорового человека.
9. Что называют буферными системами? Их основные свойства.
10. Перечислите буферные системы крови человека. Что называют изогидрией?
11. Виды ацидоза, его коррекция.
12. Виды алкалоза, его коррекция.
13. Каково содержание минеральных веществ в крови?

Глава 12. Гемостаз

Кровь — жидкая подвижная ткань, циркулирующая по кровеносным сосудам, осуществляющая связь организма с внешней средой и поддерживающая гемостаз. Кровь осуществляет ряд важнейших функций, объединяющих органы в единую систему. К функциям крови относят: дыхательную — перенос кислорода из легких в ткани и углекислого газа из тканей в легкие; трофическую — перенос около 50 субстратов из кишечника в органы, из одного органа в другие; регуляторную — транспорт гормонов и других регуляторов метаболизма к клеткам-мишеням; выделительную — перенос продуктов обезвреживания и продуктов катаболизма к органам выделения; защитную — образование антител и участие в фагоцитозе; гомеостатическую — поддержание осмотического давления, температуры, кислотно-основного состояния и других параметров; гемостатическую — свертывание крови для предотвращения кровопотерь.

Объем крови у взрослого человека в среднем 4,5–5,0 л. Процентное содержание форменных элементов в крови (гематокрит) составляет у мужчин 40–54%, у женщин 36–42%. Жидкая часть крови без

форменных элементов называется плазмой; плазма, освобожденная от белка фибриногена, называется сывороткой крови. Вязкость крови в 5–6 раз больше, чем вязкость воды. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у мужчин равна 1–10 мм/час, у женщин — 2–20 мм/час. Время свертывания крови венозной — 5–10 минут, артериальной — 30 сек. — 5 минут. Время кровотечения не более 4 минут.

Свойства крови и ее химический состав являются зеркалом метаболизма, поэтому анализ в крови отдельных метаболитов и показателей имеет большое значение для диагностики заболеваний и контроля эффективности лечения.

Некоторые биохимические показатели крови (сыворотки, плазмы) у взрослых

№ п/п	Показатели	Объект исследования	Содержание в-ва, выражен. в единицах системы СИ
1	Остаточный азот	сыворотка крови	7,06-14,1 ммоль/л
2	Белок общий	плазма крови	65,0-85,0 г/л
3	Альбумин	сыворотка крови	35-55 г/л
4	Глобулины	сыворотка крови	23-35 г/л
5	Белковые электрофоретические фракции: альбумины α_1 -глобулины α_2 -глобулины β -глобулины γ -глобулины	сыворотка крови	64,2 ± 1,8% 2,5-5% 7-13% 12,1±2,0% 13,3±1,6%
6	Билирубины	сыворотка крови	3,4-20 мкмоль/л
7	Фибриноген	плазма крови	2-4 г/л
8	Гемоглобин	цельная кровь (жен.) (муж.)	120-160 г/л 135-180 г/л
9	Глюкоза	плазма крови	3,33-5,55 ммоль/л
10	ПВК	плазма крови	0,05-0,14 ммоль/л
11	Мочевина	плазма крови	3,33-6,66 ммоль/л

№ п/п	Показатели	Объект исследования	Содержание в-ва, выражен. в единицах системы СИ
12	Мочевая кислота	плазма крови (жен.) (муж.)	0,14-0,34 ммоль/л 0,20-0,42 ммоль/л
13	Креатинин Креатинин	плазма крови моча	0,06-0,14 ммоль/л 6,8-17,7 ммоль/сутки
14	Щелочная фосфатаза	сыворотка крови (жен.) (муж.)	0,7-2,1 мккат/л 0,9-2,29 мккат/л
15	Креатинфосфокиназа	сыворотка крови	0,0-20 Е/л
16	Кислая фосфатаза	сыворотка крови (жен.) (муж.)	0,3-1,5 ммоль/л 0,3-1,5 ммоль/л
17	Сиаловая кислота	плазма крови	130-200 усл. ед.
18	Холестерин	плазма крови	3,3-6,5 ммоль/л
19	НЭЖК	плазма крови	0,3-0,8 ммоль/л
20	Триацилглицерины	плазма крови	0,5-2,1 ммоль/л
21	Хиломикроны	сыворотка крови	0,0-2,0 г/л
22	ЛОНП (пре-в-ЛП)	сыворотка крови	1,0-1,5 г/л
23	ЛНП (в ЛП)	сыворотка крови	2,0-4,0 г/л
24	ЛНП (α-ЛП)	сыворотка крови	1,0-3,0 г/л
25	Трансаминаза АлАТ	сыворотка крови	5-40 Ед/л
26	Трансаминаза АсАТ	сыворотка крови	5-40 Ед/л
27	Кетоновые тела	плазма крови	0,1-0,6 ммоль/л
28	Ощие липиды	плазма крови	3,8-6,7 г/л
29	Фосфолипиды	плазма крови	2,2-4,0 г/л
30	Калий	плазма крови	4-5,5 ммоль/л.
31	Калий	эритроциты	80,0-100 ммоль/л
32	Натрий	плазма крови	122-145 ммоль/л
33	Натрий	эритроциты	3,0-13,0 ммоль/л
34	Кальций	сыворотка крови	2,24-2,99 ммоль/л
35	Хлориды	сыворотка крови	95-110 ммоль/л

ГЕМОСТАЗОМ называют систему механизмов, действие которых направлено, с одной стороны, на сохранение жидкого состояния крови, а с другой стороны — на ограничение кровопотерь за счет под-

держания целостности сосудистой стенки и образования тромбов. Структурные элементы системы — стенки кровеносных сосудов (главным образом эндотелий), клетки крови и сложные ферментные системы плазмы (коагуляционная, фибринолитическая, калликреин-кининовая, комплемента).

Перечень и принятая нумерация основных факторов свертывания, продолжительность их полужизни в циркуляции после внутривенного введения, а также необходимые для обеспечения гемостаза минимальные концентрации или активность этих белков приведены в следующей таблице.

Факторы свертывания крови (по З. С. Баркагану)

Цифровое обозначение факторов	Наиболее принятые наименования	Содержание в плазме		Период полужизни в плазме после внутривенного введения	Минимальный уровень, необходимый для гемостаза
		г/л	% активности		
I	Фибриноген	1,8-4,0	—	4-5 дней	0,8 г/л
II	Протромбин	Около 0,1	80-120	2-4 дня	30 %
III	Тканевый тромбопластин	0	0	?	—
V	Ас-глобулин, проакцелерин	Около 0,01	70-150	24-34 ч.	10-15 %
VII	Проконвертин	Около 0,005	80-120	2-4 ч.	5-10 %
VIII:C	Антигемофильный глобулин (АГ)	0,01-0,02	60-250	12-18 ч.	20-35 %
IX	PTC-фактор, фактор Кристмаса	Около 0,003	70-130	20-30 ч.	20-30%
X	Фактор Стюарта-Проуэра	Около 0,01	80-120	48-56 ч.	10-20 %
XI	PTA-фактор	Около 0,005	70-130	60 ч.	?

Цифровое обозначение факторов	Наиболее принятые наименования	Содержание в плазме		Период полужизни в плазме после внутривенного введения	Минимальный уровень, необходимый для гемостаза
		г/л	% активности		
XII	Фактор Хагема-на, контактный фактор	Около 0,03	70-150	50-70 ч.	*
XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор, плазменная транслугуаминназа	0,01-0,02	70-130	Около 4-5 дней	3-5 %
XIV	Плазменный прекалликреин, фактор Флетчера	Около 0,05	60-150	?	*
XV	Высокомолекулярный кининоген (ВМК), фактор Фитцджеральда, фактор Фложак, фактор Вильсона	Около 0,06	80-130	?	*

12.1. Характеристика факторов свертывания крови

12.1.1. Плазменные факторы свертывающей системы

Ф. I — фибриноген — фибриллярный белок, превращается в фибрин (ф. Ia), образующий основу кровяного сгустка.

Ф. II — протромбин — кальцийзависимый предшественник активного протеолитического фермента тромбина (ф. IIa).

Ф. III — тканевый тромбопластин — фосфолиппротеины клеточной мембраны.

Ф. IV — ионы Ca^{2+} , обеспечивают сближение и оптимальную ориентацию ферментов свертывания на кислых фосфолипидах поверхности тромбоцитов (ф. 3), на тканевом тромбопластине.

Ф. V — проакцелерин — предшественник акцелерина (ф. V'), являющегося аллостерическим активатором липопротеидной природы, который вместе с Ca^{2+} , ф. Ха на поверхности тромбоцитов ускоряет активацию ф. II в сотни раз.

Ф. VII — проконвертин — предшественник протеолитического фермента конвертина (ф. VIIa), активирующего в присутствии Ca^{2+} ф. X.

Ф. VIII' — антигемофильный глобулин — гликопротеин, который имеет субъединицу VIII : К — носитель коагуляционных свойств и субъединицу VIII : ВФ.

VIII : ФВ (фактор Виллебранда) — носитель адгезионной активности; ф. VIII — аллостерический активатор ф. X в присутствии Ca^{2+} и ф. 3.

Ф. IX (Кристалма) — предшественник протеолитического фермента (ф. IXa), кальцийзависимый гликопротеин, активатор ф. X.

Ф. X (Стюарта-Проуэра) — предшественник протеолитического фермента тромбиназы (ф. Ха), кальцийзависимый гликопротеин, активирующий превращение протромбина в тромбин.

Ф. XI (Розенталя) — предшественник протеолитического фермента плазменного тромбопластина (ф. XIa), гликопротеин, активатор ф. IX.

Ф. XII (Хагемана) — предшественник ф. XIIa, фактор контакта, который активируется при контакте с отрицательно заряженными поверхностями, коллагеном, хондроитинсульфатом, под действием катехоламинов, калликреина.

Ф. XIII — предшественник фермента трансглютаминазы (ф. XIIIa), образующего ковалентные связи между молекулами фибрина (фибринстабилизирующий фактор).

Ф. XIV (Флетчера) — прекалликреин — предшественник протеолитического фермента калликреина (ф. XIVa), катализирующего активацию ф. XIIa, а также образующего кинины.

Ф. XV (Фитцджеральда-Вильямса-Флоджека) — высокомолекулярный кининоген; образующийся из него кинин (ф. XVa) повышает чувствительность ф. XI к действию ф. XIIa.

Факторы IIa, VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, XIVa являются трипсиноподобными сериновыми протеазами (имеют в активном центре радикал серина), осуществляют частичный протеолиз соответствующих белков по пептидным связям, в образовании которых участвуют АРГ- и ЛИЗ-карбоксильными группами.

12.1.2. Тромбоцитарные факторы свертывающей системы

Тромбоцитарных факторов известно 11, из которых:

ф. 3 — тромбоцитарный тромбопластин — кислые фосфолипиды;

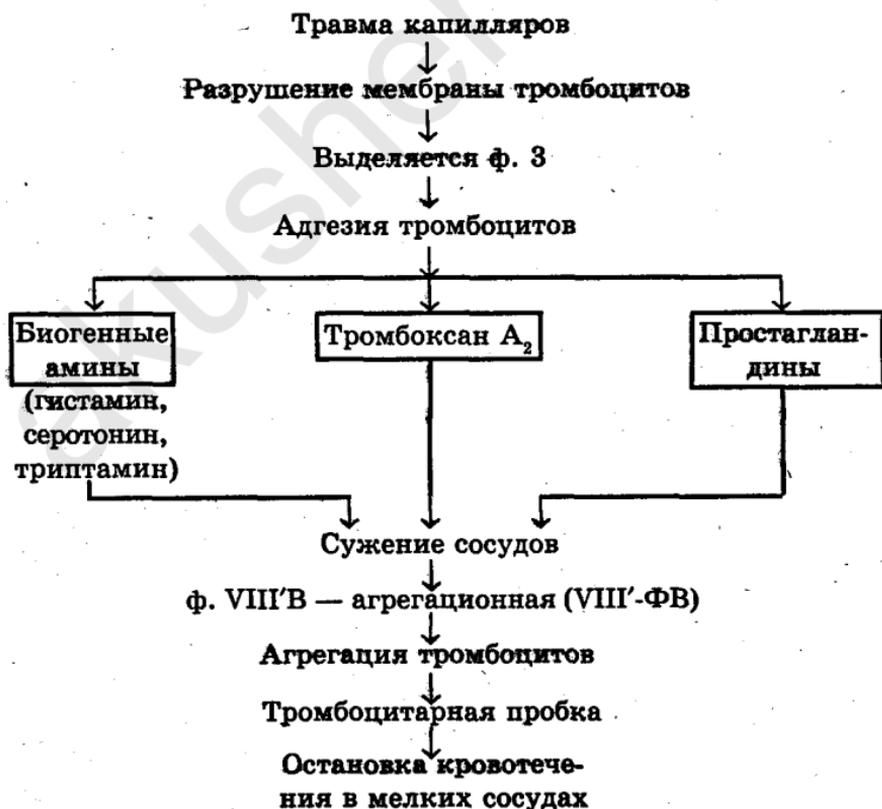
Ф. 8 — тромбостенин или ретрактоэнзим, катализатор ретракции сгустка, обладает АТФ-азной активностью.

12.2. Первичный или сосудистотромбоцитарный гемостаз

Эндотелий сосудов имеет тромборезистентность, обусловленную несколькими факторами, в том числе выделением клетками эндотелия мощного ингибитора агрегации тромбоцитов — простаглицлина

(простагландин I). При повреждении эндотелия обнажается коллаген, при контакте с которым тромбоциты прилипают к стенке сосуда (адгезия тромбоцитов) и склеиваются в комья (агрегация тромбоцитов). Эти процессы происходят при участии фактора Виллебранда (агрегационный компонент ф. VIII: ФВ), синтезирующегося в эндотелии сосудов, ионов Ca^{2+} и тромбоцитарных факторов — тромбоксана A_2 и АДФ. Образуется тромбоцитарный тромб. Адгезированные тромбоциты, кроме того, выделяют серотонин и катехоламины, вызывающие спазм сосудов, способствующий остановке кровотечения. Этот этап гемостаза может быть достаточен для остановки кровотечения в капиллярах.

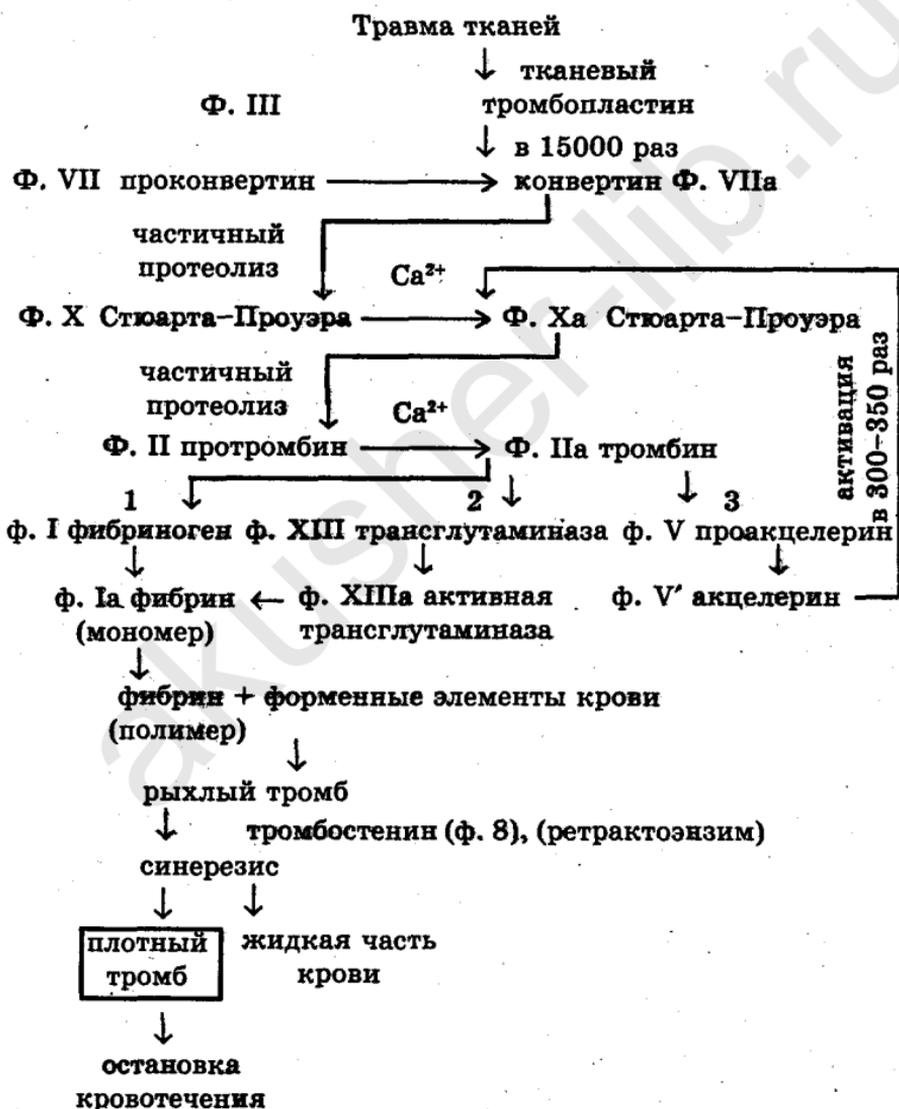
Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:



12.3. Коагуляционный или плазменный гемостаз

Это сложный многоступенчатый ферментативный процесс, приводящий к формированию фибринового сгустка, который повышает плотность тромбоцитарного тромба, закрепляет его на сосудистой стенке в месте повреждения.

Схема коагуляционного гемостаза по внешнему механизму



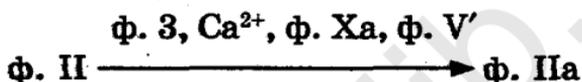
Плазменные факторы в норме присутствуют в крови в виде предшественников (неактивных форм). Активация свертывающей системы может осуществляться по внутреннему и внешнему механизмам в зависимости от вызвавших ее причин: внешний механизм — при травме сосудов и тканей, внутренний — при появлении аномальной поверхности на внутренней стенке сосуда (атеросклеротическая бляшка, обнажение коллагена, инородное тело) или при резком спазме сосуда под действием катехоламинов.

Внутренний путь реализуется при адсорбции фермента калликреина (ф. XIVa) и высокомолекулярного кининогена (ф. XV) на аномальной поверхности эндотелия сосудов. Калликреин активирует ф. XII двумя путями: с образованием ф. XIIa или с образованием фрагмента, активирующего, в свою очередь, прекалликреин. Кроме того, калликреин отщепляет от высокомолекулярного кининогена кинин (ф. XVa). Активированный фактор Хагемана (ф. XIIa) вместе с калликреином и кинином участвует в активации ф. XI, который активирует фактор IX в присутствии Ca^{2+} . Активный фактор Кристмаса в присутствии Ca^{2+} вызывает образование активного фактора Стюарта-Проуэра (ф. Ха). Этот процесс резко ускоряется в присутствии ф. VIII.

Свертывание крови по внешнему пути начинается с повреждения сосуда и тканей, в результате чего в кровь высвобождается тканевой тромбопластин (ф. III), он вызывает активацию ф. VII в присутствии Ca^{2+} (впоследствии этот процесс резко усиливается тромбином). Комплекс, состоящий из ф. III, ф. VIIa, ионов Ca^{2+} , по поверхности тромбоцитов приводит к активации ф. X.

Таковыми путями в крови образуется фермент тромбиназа (активный фактор Стюарта-Проуэра, ф. Ха). Остальные реакции свертывания крови одинаковы

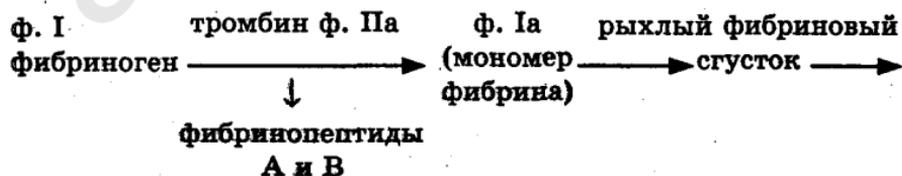
в обоих механизмах. Тромбиназа осуществляет частичный протеолиз протромбина, в результате чего образуется тромбин (ф. IIa). Эта реакция происходит на фосфолипидных мембранах агрегированных тромбоцитов (ф. 3), в присутствии Ca^{2+} и под действием ф. V' ускоряется в 10^4 – 10^5 раз благодаря близости и оптимальной ориентации всех компонентов на мембране. При активации протромбина отщепляется N-концевой фрагмент, содержащий Ca^{2+} -связывающие участки. Аналогичен механизм активации ф. VII, ф. IX, ф. XI, ф. XII.



протромбин — N-концевой пептид = тромбин

Тромбин — центральный наиболее мощный фермент свертывания крови, который превращает молекулы белка фибриногена в молекулы фибрин-мономеров — это главное звено в свертывании крови.

Фибриноген — гликопротеин, состоит из шести полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями (две $\text{A}\alpha$, две $\text{B}\beta$, две γ -цепи). Концы А и В цепей имеют сильный отрицательный заряд, что обуславливает хорошую растворимость фибриногена в плазме. Тромбин отщепляет эти заряженные концевые пептиды (фибринопептиды А и В), образуется мономер фибрина $(\alpha\beta\gamma)_2$.



трансглутаминаза
(ф. XIIIa)



Множество фибрин-мономеров участвует в образовании нерастворимого фибрин-полимера, чему способствует фермент трансглутаминаза (ф. XIIIa), образующий поперечные сшивки при взаимодействии радикалов лизина и глутамина, находящихся в разных молекулах фибрин-мономеров.

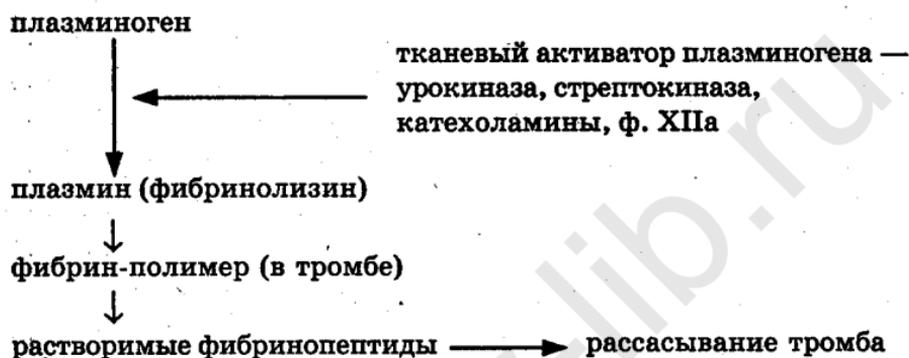
Активный тромбин, помимо образования фибрина, осуществляет активацию ф. XIII, ф. VII, ф. V, ф. VIII, что необходимо для образования огромного количества мономеров фибрина и из них — фибрин-полимера. Фибрин-полимер — это нерастворимая трехмерная сетчатая структура, в которой задерживаются форменные элементы, образуется рыхлый тромб (кровяной сверток). Далее происходит ретракция свертка: под действием тромбостенина (ф. 8), обладающего АТФ-азной активностью, выдавливается жидкая часть из рыхлого тромба, остается плотный тромб, фиксированный к поврежденной поверхности.

12.4. Противосвертывающие системы крови

12.4.1. Фибринолиз.

Образовавшийся тромб существует 3–7 дн., после чего подвергается растворению под действием специфической трипсиноподобной протеазы плазмينا (фибринолизина) — этот процесс называется фибринолизом. Плазмин образуется из белка пламиногена, синтезируемого в почках и циркулирующего в крови. Активация пламиногена осуществляется специфическим тканевым активатором плазмينا (сериновой протеазой), которая активируется при контакте с фибрином. Наибольшее количество этого активатора имеется в ткани легких, в матке и предстательной железе. Образование плазмина происходит также под действием протеолитического

фермента урокиназы, присутствующего во многих тканях, фермента стрептокиназы гемолитического стрептококка. Активацию плазминогена усиливают катехоламины, трипсин, ф. XIIa. Активный плазмин расщепляет фибриновый сгусток на растворимые фибринопептиды (продукты деградации фибрина), что приводит к рассасыванию тромба:



12.4.2. Антикоагуляционная система

В плазме существует система факторов, препятствующих свертыванию, — антикоагулянтов. Это разные по структуре и свойствам вещества, тормозящие плазмокоагуляцию на разных уровнях, в зависимости от чего их разделяют на:

- 1) ингибиторы образования активной тромбиназы — антитромбопластиновая система;
- 2) ингибиторы активации тромбина — антитромбиновая система.

К антитромбопластинам относят антифакторы XII, XI, IX, VIII, VII, XIV, V, X, синтезирующиеся в печени, связывающие соответствующие факторы при их активации.

Из антитромбинов наиболее активным является белок антитромбин III. В присутствии гепарина антитромбин III образует прочный неактивный комплекс с тромбином, но может необратимо ингибиро-

вать и другие сериновые протеазы — плазмин, трипсин, ф. IXa, ф. Xa, ф. XIa, ф. XIIa, ф. XIVa.

Гепарин — гетерополисахарид, синтезируется в тучных клетках, имеет высокий отрицательный заряд, связывается со специфическим катионным участком антитромбина III и других протеаз, вызывая конформационное изменение их молекулы. Антитромбин III и гепарин взаимодействуют с протеазами и порознь, при этом ингибирование менее эффективно, так как обратимо. Гепарин в небольшом количестве находится на стенках сосудов, снижая активацию внутреннего пути и препятствуя агрегации тромбоцитов. Таким образом, гепарин проявляет антитромбиновое, антикоагуляционное и антиагрегационное действие в системе гемостаза.

При повреждении сосуда скорость тромбообразования определяется не только последовательностью реакций, но и концентрацией факторов, которая резко возрастает в ходе свертывания в результате активации тромбином ф. V, ф. VIII и ф. VII, по механизму положительной обратной связи. Этим достигается эффект каскада.

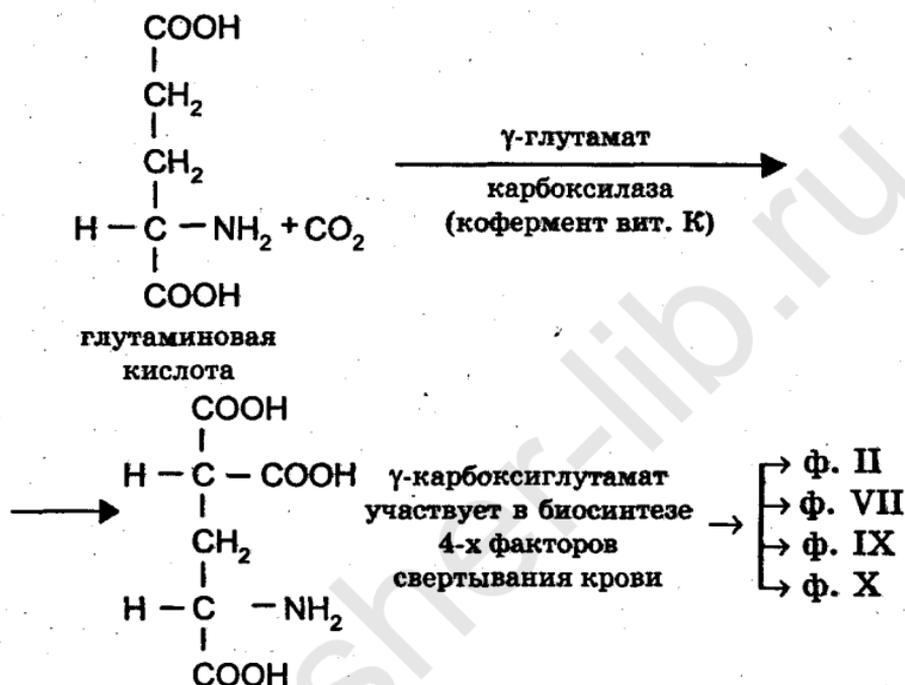
12.5. Нарушения коагуляционного гемостаза

К ним относятся витамин К-зависимые факторы свертывания крови, гемофилии ДВС-синдром.

12.5.1. Роль витамина К

Все плазменные факторы, кроме ф. III, ф. IV, синтезируются в печени. Для синтеза ф. II, VII, IX и X требуется участие витамина К как кофактора γ -глутаматкарбоксилазы — фермента, образующего дополнительную карбоксильную группу в радикалах глутаминовой кислоты при посттрансляционной модификации этих факторов. Дополнительные карбоксильные группы участвуют в связывании Ca^{2+} .

Недостаточность витамина К или Ca^{2+} приводит к нарушению свертывания. Добавление цитрата к донорской крови связывает ионы Ca^{2+} и исключает их из процесса свертывания, что обеспечивает длительность консервации крови (цитратная кровь).



12.5.2. Гемофилии

Нарушения гемостаза могут быть связаны с тромбоцитами, со стенкой сосудов или плазменными факторами. Наследственные аномалии или дефицит факторов плазмокоагуляции приводят к различным типам гемофилии.

Гемофилия А — связана с недостаточностью или аномалиями ф. VIII (VIII:К). Клинические проявления: кровоизлияния в суставы, под кожу и мышцы, кровопотеря при травмах, носовые, желудочно-кишечные кровотечения и т. д.

При недостаточности агрегационного компонента ф. VIII (VIII:ФВ) возникает болезнь Виллебран-

да, характеризующаяся длительными кровотечениями даже после небольшой травмы. В отличие от гемофилии А при болезни Виллебранда снижается адгезивность тромбоцитов к стеклу (*in vitro*), которая исчезает при добавлении нормальной бес-тромбоцитной плазмы или при добавлении ф. VIII.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса) обусловлена врожденным дефицитом ф. IX. По симптоматике аналогична гемофилии А. Однако при добавлении к крови больного гемофилией В крови больного гемофилией А плазмокоагуляция нормализуется.

Гемофилия С — обусловлена врожденным дефицитом ф. XI. Характеризуется кровотечением лишь при значительных травмах.

Помощь больным гемофилиями оказывают путем переливания нормальной крови, плазмы или введением недостающих факторов.

12.5.3. ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания)

ДВС-синдром представляет собой общепатологический процесс, вызванный проникновением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов. Это ведет к тромбинемии, активации и истощению свертывающего, калликреин-кининового, фибринолитического потенциалов, к развитию геморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии и дисфункции органов, к интоксикации продуктами распада белков и других соединений.

Ключевое звено в развитии ДВС-синдрома — тромбинемия, спровоцированная разнообразными этиофакторами, которые вызывают активацию свертывания и агрегацию тромбоцитов. Провокационные факторы разнообразны: инфекционные процессы, все виды шока, тяжелые травмы (механические, химические и термические), терминаль-

ные состояния, острые внутрисосудистый гемолиз и цитолиз, акушерская патология, новообразования, деструкция тканей, иммунные и иммунокомплексные заболевания, аллергические реакции, обильные кровопотери, трансфузии или реинфузии крови, лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов или рост прокоагулянтного потенциала, снижающими противосвертывающий или фибринолитический потенциал, лечение антикоагулянтами или фибринолитиками (дозы, истощающие резерв антитромбина III или факторов фибринолиза), а также препаратами дефибрирующего действия. К ДВС-синдрому могут привести затяжные гипоксии, наблюдается синдром и у больных с множественными и гигантскими гемангиомами. Все эти состояния и воздействия вызывают тромбинемия с поступлением в кровяной активаторов свертывания и агрегации порознь или одновременно.

Течение процесса может быть острым или затяжным, рецидивирующим, хроническим и латентным. Существуют взаимопереходы между всеми этими формами.

По результатам коагулологического обследования в синдроме ДВС можно выделить четыре последовательно развивающиеся стадии, что корректно лишь по отношению к острым формам:

- I — гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов;
- II — переходная — нарастание коагулопатии и выявление тромбоцитопении, разнонаправленность изменения общих коагуляционных тестов;
- III — глубокая гипокоагулемия, достигающая полной несвертываемости крови;
- IV — восстановительная — при благоприятном течении, исходом и осложнения — при неблагоприятном развитии процесса.

При других формах ДВС необходимо учитывать: 1) состояние системы гемостаза; 2) выраженность и локализацию тромбозов и геморрагий; 3) выраженность и продолжительность гемодинамических расстройств; 4) наличие и степень дыхательной недостаточности, гипоксии и поражения органов, в первую очередь тех, которые повреждаются при нарушении микроциркуляции; 5) степень анемизации; 6) сдвиги электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния.

Это требует при описании различных форм ДВС-синдрома приводить не только данные, характеризующие гемостаз, но и некоторые лабораторные признаки нарушения других систем.

Острый ДВС-синдром. Ситуационная диагностика играет важную роль в выявлении этой формы синдрома. Следовательно, необходимо учитывать воздействия и патологические состояния, приводящие к развитию ДВС.

Первичное распознавание включает определение:

- содержания тромбоцитов;
- протромбинового времени;
- этанолового теста;
- растворимого (остаточного) фибрина;
- антитромбина III.

Наиболее эффективны для первичной верификации ДВС-синдрома два признака: рост содержания ПДФ (продукты деградации фибрина) и тромбоцитопения.

При отсутствии тромбоцитопении столь же надежны три признака:

- рост содержания в плазме ПДФ;
- увеличение концентрации ф. P_4 (пластиночный антигепариновый фактор тромбоцитов);
- положительный этаноловый и протаминасульфатный тесты.

Если паракоагуляционные пробы отрицательны, надежность диагноза обеспечивают четыре признака:

- рост ПДФ;
- повышение содержания ф. P_4 ;
- снижение содержания фибриногена;
- падение концентрации антитромбина III.

При невозможности определять ПДФ полезно использовать другие информативные сочетания: положительные паракоагуляционные пробы+тромбоцитопения+рост содержания ф. P_4 или те же пробы+тромбоцитопения+снижение содержания антитромбина III.

Чтобы оценить истощение пула физиологических антикоагулянтов, компонентов фибринолитической и калликреин-кининовой систем, используют следующие показатели:

- гепарин-кофакторной активности;
- содержания антитромбина III;
- концентрация протеина С;
- количество плазминогена;
- содержания прекалликреина и высокомолекулярного кининогена;
- ф. XIIa-зависимого фибринолиза.

Для оценки других систем, поражение которых приводит к возникновению ДВС-синдрома, или систем, поражающихся при ДВС-синдроме, служат следующие показатели:

- уровня гемоглобина и эритроцитов в крови;
- эффективности дыхания и степени гипоксии;
- кислотно-щелочного состояния;
- электролитного баланса и диуреза;
- динамики креатинина и мочевины в крови;
- степени блокады микроциркуляции в органах-мишенях (радиография и сканирование с меченым фибриногеном).

Подострое течение ДВС-синдрома характеризуется постепенным развитием коагуляционных сдвигов, что выявляется динамическим наблюдением. Наряду с постепенным нарастанием клинической симптоматики в крови увеличивается содержание растворимых комплексов мономерного фибрина (положительные паракоагуляционные пробы). Растет содержание ПДФ и ф. P_4 в плазме, падает содержание тромбоцитов, антитромбина III и плазминогена. В моче может нарастать содержание креатинина, мочевины, остаточного азота, билирубина (почечная недостаточность).

Затяжной (хронический) ДВС-синдром. На фоне флеботромбозов и ишемических явлений в течение долгого времени обнаруживается гиперкоагулемия: укорочение времени рекальцификации, активированного частичного тромбопластинового времени, высокая спонтанная агрегация тромбоцитов, положительные паракоагуляционные пробы, рост содержания ПДФ и ф. P_4 .

При дальнейшем развитии процесс может перейти в стадию массивных и множественных тромбозов или в терминальную стадию острой гипокоагулемии и кровотечений (преимущественно желудочно-кишечных). Диагностика фаз ДВС-синдрома представлена в табл. на стр. 376.

Геморрагические состояния могут возникнуть при недостатке витамина К, связанном с поражением кишечника, дисбактериозом, поражением печени, что ведет к нарушению синтеза полноценных факторов II, VII, IX, X.

Усиление свертываемости проявляется в склонности к тромбозам. Для предотвращения тромбозов в качестве антикоагулянтов применяют антивитамины К (дикумарол, синкумар и другие), являющиеся конкурентными ингибиторами γ -глута-

маткарбоксилазы, а также гепарин, обладающий антикоагуляционным, антитромбическим и антиагрегационным действием.

*Диагностика ДВС-синдрома
(по биохимическим показателям)*

№ п/п	Исследуемый показатель	Норма	Фазы (стадии) ДВС-синдрома			
			I	II	III	IV
1	Тромбоциты	150–400000	300000	≥150000	<100000	>200000
2	Время свертывания (мин)	5–10	≤4	10	12–20	7–10
3	Каолин-кефалиновое время (мин.)	45–55	≤40	50	>60	45
4	Свертывающая активность на 10-й минуте по АКГ, %	93–103	103–108	88–100	65–79	88–103
5	Протромбиновое время (сек)	15–20	≤17	20	>22	15–22
6	Фибриноген (г/л)	2–4	3	2–3	2	3–6
7	Тромбиновое время (сек)	25–30	≤28	30	>35	25
8	Фактор V, %	75–140	75–100	65–80	50	70–100
9	Антитромбин III, %	80–120	80–90	75–80	30–60	70–100
10	Этаноловый тест	отриц.	+	+	±	–
11	Протамина-сульфатный тест	отриц.	+	+	+	±
12	Фактор XIII, %	80–120	130	110	<50	≥75
13	Продукты деградации фибриногена (X, V), мкг/мл	<2	≥20	≥15	>10	>15
14	Наличие обломков эритроцитов в мазке крови	нет	единичные в препарате	единичные в препарате	1–2 в поле зрения	единичные в препарате

Для ускорения растворения уже образовавшихся тромбов применяют фибринолизин (плазмин), стрептокиназу (стрептазу), урокиназу.

12.6. Лабораторные методы исследования гемостаза. Коагулограмма здорового человека

Первичный гемостаз:	Норма
Количество тромбоцитов	180–320 тыс.
Агрегация тромбоцитов (агрескин-тест с УИА)	14–18 сек.
Фазы вторичного гемостаза:	
I фаза Активированное время рекальцификации (ABP)	50–70 сек.
АЧТВ	35–45 сек.
II фаза Протромбиновый индекс (%)	80–100
III фаза Фибриноген	2–4 г/л
Тромбиновое время (сек.)	14–17
Антикоагулянты:	
Толерантность плазмы к гепарину	7–12 мин.
Антитромбин III	85–115%
Фибринолиз	
Эуглобулиновый фибринолиз	183–263 мин.
XII-A-калликреин-зависимый фибринолиз	4–10 мин.
Свойства кровяного сгустка:	
Гематокрит	36–42% (ж) 40–48% (м)
Ретракция	60–75%

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что называют гемостазом?
2. Какие виды гемостаза вы знаете?
3. Перечислите и охарактеризуйте плазменные факторы свертывания крови.

4. Перечислите и охарактеризуйте тромбоцитарные факторы свертывания крови.
5. Приведите схему сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.
6. Приведите схему свертывания крови коагуляционным гемостазом по внешнему механизму. Фазы процесса.
7. Приведите схему свертывания крови коагуляционным гемостазом по внутреннему механизму. Фазы процесса.
8. Что понимают под аномальной поверхностью сосуда?
9. Перечислите нормальные показатели гемостаза.
10. Какие показатели входят в коагулограмму человека?
11. Что называют ДВС-синдромом?
12. Перечислите стадии ДВС-синдрома.
13. Перечислите причины развития ДВС-синдрома.
14. Лабораторная диагностика ДВС-синдрома.
15. Коррекция ДВС-синдрома.

Глава 13. Взаимосвязь обменов веществ

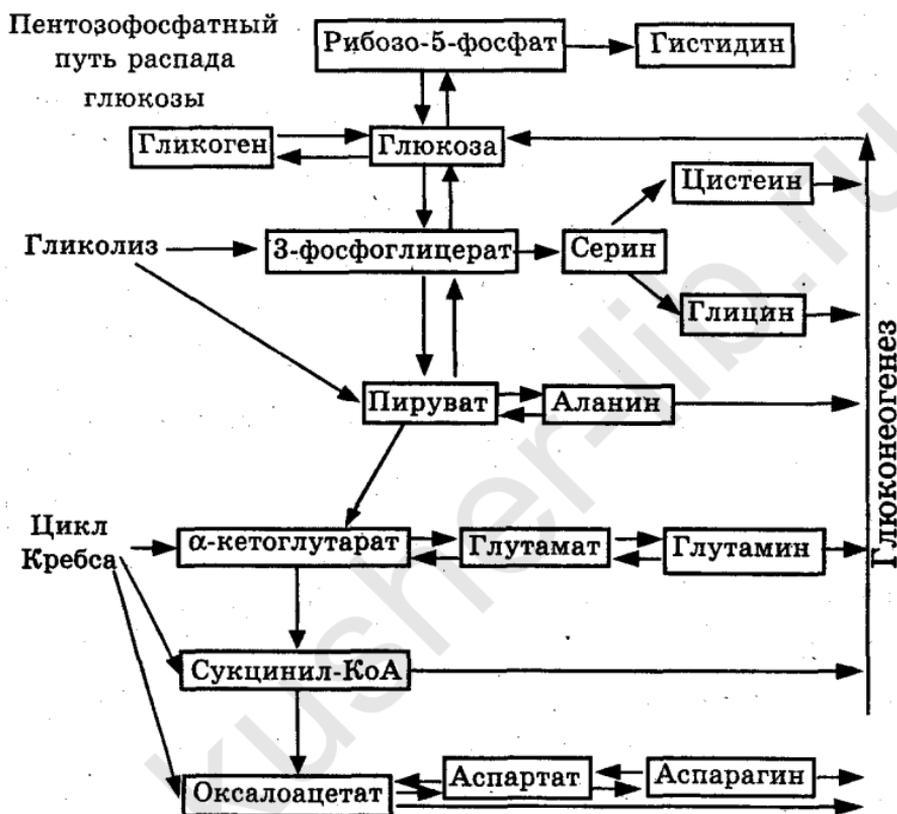
В гл. 5 данного пособия представлена общая схема основных путей метаболизма в нашем организме. Взаимосвязь обмена белков, липидов и углеводов возможна благодаря унификации и конвергенции специфических путей метаболизма в общее, терминальное окисление. Объединение путей метаболизма (интеграция) определяется следующими моментами:

1. наличием общих промежуточных продуктов (метаболитов) в значительной части специфических метаболических путей;
2. возможностью взаимных превращений через общие метаболиты;
3. наличием общего пути терминального окисления (цикла трикарбоновых кислот и цепи переноса электронов), в котором происходит переход сначала энергии углерод-углеродных связей — органических соединений в энергию углерод-водородных и углерод-азотных связей восстановленных эквивалентов (ЦТК), а затем освобождение этой энергии в ЦПЭ и переход в энергию АТФ, которую может использовать клетка как для выполнения различных видов

из которой в процессе гликолиза образуется ФДА
→ глицерин.

Схема взаимосвязи обмена углеводов
и белков (аминокислот)

I



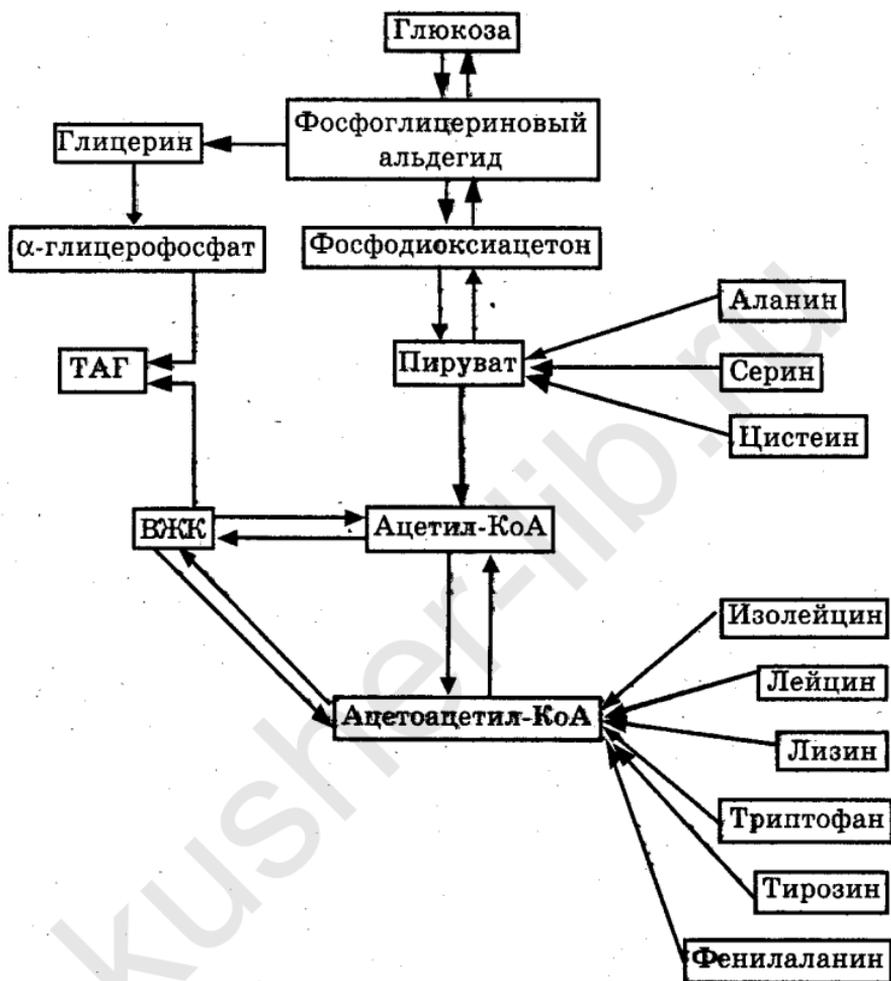
II

ГЛИКОГЕННЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

15 АМИНОКИСЛОТ: аланин, аргинин, аспарагиновая кислота, аспарагин, валин, глютамин, глицин, гистидин, метионин, пролин, серин, треонин, триптофан и цистеин после дезаминирования превращаются в кетоглутарат, сукцинат, оксалоацетат и используются на биосинтез ГЛЮКОЗЫ.

II

Схема связи обмена углеводов, липидов, аминокислот



Ацетил-КоА не может превратиться в пируват, поэтому биосинтез глюкозы из БЖК невозможен, поэтому на общей схеме, приведенной выше, превращение липидов в углеводы обозначено пунктиром, а не сплошной линией.

Биосинтез белков из углеводов и липидов полностью невозможен, но лишь 10 заменимых аминокислот могут образоваться из субстратов углеводов и липидов, а 10 аминокислот — незаменимые и долж-

ны поступить с пищей (см. гл. 9), поэтому на вышеприведенной схеме превращение липидов и углеводов в белки обозначено пунктиром, а не сплошной линией.

13.1. Биохимия печени

Печень — центральная биохимическая лаборатория организма, в которой протекают разнообразные метаболические превращения веществ. Она также включается во все процессы обмена, происходящие и в периферических тканях.

Химический состав печени в %: вода — 70, белки — 12–24, липиды — 2–6, углеводы — 2–8, холестерин — 0,3–0,5, железо — 0,02 и другие минеральные вещества. У взрослого здорового человека масса печени составляет в среднем 1–1,5 кг.

Клеточный состав печени:

- 1) гепатоциты — 80%, расположены в два слоя и контактируют, с одной стороны, с желчью, а с другой — с кровью;
- 2) эндотелиальные клетки — 15%;
- 3) клетки соединительной ткани — 5%.

Особенность кровоснабжения печени состоит в том, что в ней по синусоидам (расширенным капиллярам) циркулирует смешанная кровь (венозно-артериальная), 70–80% общего объема крови поступает в нее по воротной вене (венозная кровь) от кишечника, а вместе с ней и продукты расщепления белков, липидов, полисахаридов и нуклеиновых кислот: глюкоза, аминокислоты, азотистые основания, хиломикроны и др.

30% крови доставляет в печень печеночная артерия (артериальная кровь), а вместе с ней метаболиты периферических тканей и органов: аланин, лактат, глутамин, ЛВП (зрелые), глицерин, кислород в виде калиевой соли оксигемоглобина и др.

Печеночная вена выносит из печени в общий кровоток глюкозу, аминокислоты, белки плазмы крови, ферменты, кетоновые тела, ЛОНП, ЛВП-предшественники, мочевину и ряд других веществ.

Функции печени многочисленны и сложны, но наиболее важные из них: биосинтетическая, регуляторно-гомеостатическая, гемостатическая, мочевинообразование и желчеобразование, выделительная, катаболическая, детоксикационная.

Важнейшей функцией печени является биосинтетическая. В печени синтезируются следующие вещества: кетоновые тела, глюкоза, холестерин и эфиры холестерина, белки плазмы, белки свертывающей и антисвертывающей систем, заменимые аминокислоты, ВЖК, ФЛ, ТАГ (2-й ресинтез), ЛОНП, ЛВП-предшественники, биологически активные пептиды, ферменты глюконеогенеза, ферменты орнитинового цикла, ЛХАТ, гем, холин, креатин.

Часть метаболитов, образовавшихся в печени (глюкоза, холестерин, кетоновые тела, белки плазмы и др.), транспортируются далее в клетки других органов и тканей (т. е. «на экспорт»), где используются для энергетических и структурных целей, а часть откладывается в запас (например, гликоген, железо, жирорастворимые витамины) или выделяется из организма в случае неиспользования.

Одной из функций печени является выделительная. В просвет ЖКТ печень выделяет: холестерин, желчные кислоты, желчные пигменты, железо, другие вещества.

В поддержании постоянства внутренней среды организма (гомеостатическая функция) роль печени уникальна, так как она является центром регуляции основных путей метаболизма: белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот и нуклеотидов, витаминов, воды и электролитов.

13.1.1. Особенности обмена аминокислот, белков и других азотсодержащих веществ в печени

Печень играет центральную роль в поддержании азотистого баланса в организме, так как регулирует процессы утилизации азотистых веществ и выделение их метаболитов из организма.

В печени протекают основные анаболические и катаболические процессы аминокислот (переаминирование, дезаминирование, декарбоксилирование).

Только в печени синтезируются белки свертывающей (протромбин, фибриноген, проконвертин, проакцелерин) и антисвертывающей систем (кроме плазминогена).

Печень является единственным органом синтеза альбуминов, церулоплазмينا, трансферрина, ангиотензиногена.

Печень обеспечивает через кровь другие органы сбалансированной смесью незаменимых и заменимых аминокислот, необходимых для биосинтеза их собственных белков.

В печени синтезируются многие азотсодержащие вещества небелковой природы (креатин, холин, мочева кислота, индикан, гем и др.), биологически активные пептиды (глутатион, карнозин, анзерин), а также происходит биосинтез и распад пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований. Только в печени происходит образование мочевины – основной путь обезвреживания аммиака в организме.

13.1.2. Особенности обмена углеводов в печени

В печени протекают следующие метаболические процессы обмена углеводов: биосинтез и распад гликогена, необходимый для поддержания постоянства концентрации глюкозы в крови: глюконеогенез, аэробный гликолиз, пентозофосфатный путь, обмен

фруктозы и галактозы, цикл Кори, превращение глюкозы в ВЖК, биосинтез гетерополисахаридов.

Печень является основным органом, поставляющим свободную глюкозу в кровь, так как в гепатоцитах печени имеется фермент глюкозо-6-фосфатаза, расщепляющий глюкозо-6-фосфат до свободной глюкозы.

13.1.3. Особенности обмена липидов в печени

Обмен липидов в печени наиболее интенсивно протекает по следующим метаболическим путям:

- 1) β -окисление ВЖК;
- 2) биосинтез специфических ВЖК, ТАГ, ФЛ, холестерина, эфиров холестерина, кетоновых тел;
- 3) биосинтез транспортных форм липидов (ЛОНП, ЛВП-предшественников);
- 4) распад ТАГ, ФЛ, ХС, ЛВП-зрелых. Печень участвует в поддержании постоянного уровня жирных кислот в крови, если их количество увеличивается, то печень поглощает их и превращает в ТАГ, ФЛ, ЭХС, ЛОНП.

Уменьшение биосинтеза фосфолипидов, уменьшение образования ЛОНП приводит к увеличению биосинтеза ТАГ и накоплению их в гепатоцитах, что сопровождается жировой дегенерацией печени.

Кетоновые тела (ацетоацетат, β -гидроксибутират) синтезируются только в гепатоцитах печени из ацетил-КоА в ходе так называемого β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА пути. При голодании, при пониженном содержании углеводов в пище, сахарном диабете возрастает скорость синтеза кетоновых тел (кетогенез). Из печени кетоновые тела током крови переносятся в периферические ткани и органы (мышцы, почки, мозг и т. д.), где они превращаются в ацетил-КоА и в цикле лимонной кислоты и в ЦПЭ дают энергию. В самой ткани печени отсутствует

фермент сукцинил-КоА-ацетоацетаттрансфераза (β -кетоглицерил-КоА-трансфераза).

Печень играет важную роль в обмене стероидов, в частности холестерина (ХС). Общий пул ХС в печени составляет:

1. ХС, синтезируемый заново в печени из ацетил-КоА (эндогенный ХС);
2. ХС, образующийся из эфиров холестерина;
3. ХС, поступающий с артериальной кровью в составе зрелых ЛВП;
4. ХС, образовавшийся из деградированных форм ХМ и ЛОНП.

В печени ХС (80%) расходуется на образование первичных желчных кислот (холевой и хенодезоксихолевой), для построения биомембран гепатоцитов, на формирование ЛОНП и ЛВП-предшественников, синтез эфиров ХС.

Кроме многочисленных функций в межклеточном обмене, печень играет важную роль в пищеварении, так как в ней образуется желчь.

Желчь — это жидкий секрет желтовато-коричневого цвета, который состоит из воды (97%), свободных и конъюгированных желчных кислот и солей (1%), билирубина и ХС, белков, минеральных солей, фосфолипидов, ВЖК.

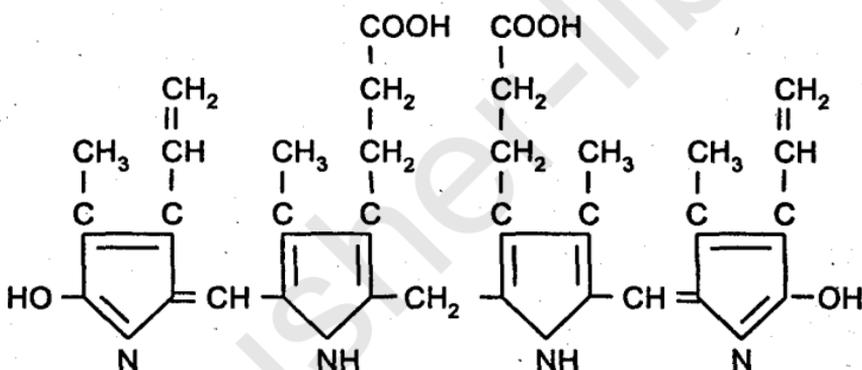
Различают печеночную желчь и пузырную, в которой образуются простые мицеллы, состоящие из фосфолипидов, холестерина и желчных кислот (2,5 : 1 : 12,5).

Нерастворимый в воде холестерин удерживается в желчи в растворенном состоянии благодаря присутствию в ней солей желчных кислот и фосфатидилхолина. При недостатке желчных кислот в желчи холестерин выпадает в осадок, способствуя образованию камней.

При нарушении желчеобразования или оттока желчи нарушается переваривание липидов в ЖКТ, что приводит к стеаторее.

Печень играет важную роль и в обмене желчных пигментов, которые образуются в клетках РЭС в результате распада гемоглобина, миоглобина, каталазы, цитохромов и других гемопротеинов.

Образовавшийся при этом билирубин нерастворим в воде и называется «непрямым» билирубином. В печени 1/4 часть непрямого билирубина вступает в реакцию конъюгации с УДФ-глюкуроновой кислотой, образуя диглюкуронид билирубина, называемый «прямым» билирубином:



билирубин

13.1.4. Обезвреживание токсичных метаболитов и чужеродных соединений в печени

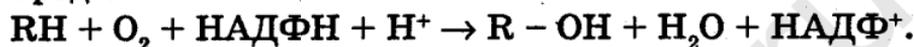
Токсические вещества для организма: ксенобиотики (чужеродные вещества), продукты гниения белков в толстом кишечнике (фенол, крезол, скатол, индол), а также биогенные амины (серотонин, гистамин, путресцин, кадаверин, катехоламины), продукты распада гема превращаются в печени в менее токсичные или совсем индифферентные соединения, как правило, в две фазы.

В первой фазе детоксикации гидрофобные вещества подвергаются микросомальному окислению.

Основными компонентами микросомальной цепи ферментов окисления являются специфический флавопротеин, включающий ФАД, железосодержащий белок (железо-негеминовое); цитохром P₄₅₀.

При этом используются НАДФН + H⁺ и молекулярный кислород.

Реакцию микросомального окисления можно представить так:



Функции цитохрома P₄₅₀ следующие:

- адсорбирует и удерживает гидрофобный субстрат (RH);
- катализирует реакцию гидроксилирования субстрата (RH).



Таким образом гидрофобные ксенобиотики превращаются в гидрофильные.

Вторая фаза — реакции конъюгации, в ходе которых гидрофильные соединения взаимодействуют с одним из веществ:

1. УДФ-ГК;
2. ФАФС;
3. S-аденозилметионином;
4. Ацетил-КоА;
5. Глицином; образуя нетоксичные конъюгированные производные, которые выводятся из организма почками с мочой.

Значение реакций микросомального окисления и реакций конъюгации состоит в том, что в результате их протекания токсические вещества обезвреживаются, становятся более растворимыми и выводятся из организма.

13.1.5. Инактивация гормонов в печени

Гормоны после выполнения своих функций в организме инактивируются в печени.

Стероидные гормоны (большинство), подвергаясь инактивации (окислению), превращаются в 17-кетостероиды, которые затем взаимодействуют с УДФ-глюкуроновой кислотой и в меньшей степени с ФАФС (фосфоаденозин-фосфосульфатом) с образованием водорастворимых конъюгатов и выводятся с мочой из организма.

Катехоламины (адреналины, норадреналины) инактивируются под влиянием моноаминоксидаз (МАО) и катехол-О-метилтрансфераз (КОМТ) и в итоге превращаются в неактивные О-метилированные и дезаминированные производные (на 80% в ванилил-миндальную кислоту), которые затем образуют водорастворимые конъюгаты с глюкуроновой и серной кислотами и выводятся с мочой из организма.

Инсулин инактивируется под влиянием двух ферментных систем:

- 1) глутатион-инсулин-трансгидрогеназы (расщепляет в инсулине дисульфидные мостики);
- 2) пептид-гидролазы (инсулиназы или протеиназы) расщепляют пептидные связи в цепях А и В до отдельных аминокислот, которые далее подвергаются в печени различным превращениям (дезаминированию, переаминированию, декарбоксилированию и т. д.).

Глюкагон инактивируется под действием фермента протеиназы, который расщепляет пептидные связи между аминокислотами. Далее аминокислоты подвергаются уже известным превращениям.

Гормоны щитовидной железы в основном инактивируются под влиянием фермента аминотранс-

феразы и превращаются в кетопроизводные, которые после дейодирования и разрыва дифенильного моста далее взаимодействуют с УДФ-глюкуроновой кислотой и ФАФС с образованием более гидрофильных молекул и выделяются почками с мочой.

13.1.6. Биохимические механизмы печеночно-клеточной недостаточности, печеночная кома

При поражениях печени различной этиологии нарушаются детоксикационная функция печени, желче- и мочеобразование, обмен белков, углеводов, липидов, витаминов, желчных пигментов, водно-солевой обмен, свертывание крови, обмен витаминов В₁, В₆, В₁₂, и т. д., что приводит к развитию печеночно-клеточной недостаточности.

Основными причинами печеночно-клеточной недостаточности могут быть:

- 1) дегенерация и некроз гепатоцитов;
- 2) развитие порто-кавальных анастомозов.

При печеночно-клеточной недостаточности в первую очередь в крови увеличивается количество токсических веществ: фенола, крезола, индола, скатола, биогенных аминов.

Нарушение обмена белков сводится к уменьшению биосинтеза белков плазмы, белков свертывающей и антисвертывающей систем, заменимых аминокислот, мочевины и к увеличению распада аминокислот.

Нарушение обмена липидов проявляется в:

- 1) увеличении ПОЛ;
- 2) уменьшении биосинтеза ВЖК, ФЛ, ТАГ, ХС, ЛОНП и ЛВП (предшественников).

Нарушение обмена углеводов сводится к уменьшению биосинтеза гликогена, глюкуроновой кислоты, гепарина, снижению глюконеогенеза и ПФП.

В результате нарушения желчеобразования уменьшается превращение холестерина в желчные кислоты, что отрицательно сказывается на переваривании и всасывании липидов в ЖКТ.

К наиболее частым проявлениям печеночно-клеточной недостаточности относится изменение пигментного обмена, в результате чего в крови увеличивается содержание прямого и непрямого билирубина, нарушается секреция связанного билирубина («прямого») в печеночные протоки.

При разрушении клеток печени в сыворотке крови увеличивается также и уровень аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы.

Терминальной стадией печеночно-клеточной недостаточности является печеночная кома.

При печеночной коме, которая характеризуется усилением нарушения детоксикационной функции печени, активацией ПОЛ, прекращением биосинтеза мочевины, белков тканей и плазмы крови, белков свертывающей и антисвертывающей систем, усилением нарушения обмена углеводов, липидов, желчных пигментов, витаминов и КОС (развивается некомпенсированный метаболический ацидоз).

При печеночной коме в крови увеличивается содержание аммиака и различных токсических продуктов (фенола, крезола, скатола, индола, биогенных аминов, средних молекул и т. д.), идет накопление гормонов, непрямого билирубина, повышается активность АЛТ, растет СОЭ.

Клиническая картина при печеночной коме следующая: диспептические явления, желтуха, отеки, на коже «геморрагические звездочки», уменьшение осмотического давления, в итоге потеря сознания и летальный исход (на 98%), т. е. картина отравления организма ядами из кишечника и аммиаком.

13.1.7. Биохимические констелляции при заболеваниях печени

В современной лабораторной диагностике получили распространение различные способы рационализации применения лабораторных исследований, в том числе использование констелляций, или спектров биохимических тестов.

Назначение исследований и в этом случае остается прерогативой клинициста, однако лабораторные специалисты призваны путем консультаций с клиницистами постоянно добиваться внедрения наиболее совершенных лабораторных тестов и их комбинаций в интересах более точной и быстрой диагностики.

Заболевания печени	Биохимические тесты	Направление изменений
1) Хронический персистирующий гепатит	Альбумины в крови γ-Глобулины в крови Аланинаминотрансфераза в крови Глутаматдегидрогеназа в крови Тимоловая проба в крови Билирубин в крови Щелочная фосфатаза в крови Холестерин, IgM, IgA в крови	Снижены Повышены Повышена Повышена (+) Повышен Повышена Повышены
2) Вирусный гепатит	Лактатдегидрогеназа в крови Аланинаминотрансфераза в крови Аспартатаминотрансфераза в крови Коэффициент АЛТ/АСТ Сорбитолдегидрогеназа в крови Билирубин (прямой и непрямой) Уробилиноген и билирубин в моче Тимоловая проба Электрофорграмма: альбумин α ₂ и β-глобулины γ-глобулины (позднее)	Повышена Повышена Повышен Повышена Повышен (+) (+) Снижен Повышены Повышены

Заболевания печени	Биохимические тесты	Направление изменений
3) Первичный рак печени	α -Фетопроtein в крови	(+)
4) Метастазы рака в печени	Аланинаминотрансфераза в крови Глутаматдегидрогеназа в крови Щелочная фосфатаза в крови Лактатдегидрогеназа в крови	Повышена Повышена Повышена Повышена
5) Цирроз печени портальный, атрофический	Альбумины в крови γ -Глобулины в крови Щелочная фосфатаза в крови Лейцинаминопептидаза в крови Фибриноген в крови Протромбиновое время в крови Билирубин в крови Аммиак в крови и моче Тимоловая проба Австралийский антиген	Снижены Повышены Повышена Повышена Снижен Снижено Повышен Повышен (+) (-)

13.2. Биохимия миокарда

Сердечная мышца — миокард — занимает промежуточное положение в сравнении со скелетными и гладкими мышцами. Она относится к поперечно-полосатым мышцам, но сокращается произвольно, не имея периодов отдыха и перекачивая за сутки в среднем 7200 л крови за 100 000 сокращений.

В сравнении со скелетными мышцами миокард содержит больше миоглобина, фосфоглицеринов, белков стромы, миоальбумина, митохондрий; в миокарде интенсивнее протекает ресинтез АТФ, очень высока активность ферментов тканевого дыхания. Однако содержание АТФ, креатинфосфата, белков миофибрилл выше в скелетных мышцах в сравнении с миокардом.

В сравнении с гладкими мышцами миокард содержит больше АТФ, креатинфосфата, белков миофибрилл, миоглобина, фосфоглицеринов.

Энергию для сократительной деятельности миокард получает путем окисления:

1) ВЖК (18 г в сутки), особенно активно-олеиновой кислоты;

2) глюкозы (11 г в сутки);

3) лактата (10 г в сутки);

4) ПВК (0,6 г в сутки);

5) кетоновых тел.

В миокарде преобладает аэробный метаболизм. В постабсорбтивной фазе пищеварения АТФ в миокарде образуется преимущественно за счет ВЖК, в абсорбтивной фазе — за счет глюкозы; при физической нагрузке — за счет лактата.

Образование аммиака в миокарде происходит пуриновым циклом, но некоторое количество аммиака используется для предотвращения закисления среды лактатом (поддержание КОС, предотвращение метаболического ацидоза).

Обмен сократительных белков в миокарде происходит интенсивнее, чем в скелетных мышцах.

В миокарде полная замена их происходит за 1 месяц, а в скелетных мышцах — за 5 месяцев.

Креатинфосфата в миокарде в 4–8 раз больше, чем АТФ, и он выполняет 2 функции: участвует в ресинтезе АТФ и переносе энергии из митохондрий в цитозоль, где расположены миофибриллы. Особенностью миокарда является активный пентозофосфатный путь превращения глюкозы.

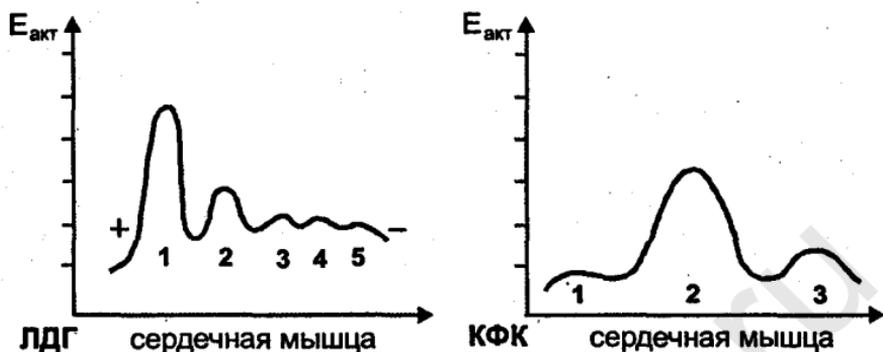
Важнейшие ферментные системы миокарда:

1) креатинфосфокиназа-2 (КФК₂);

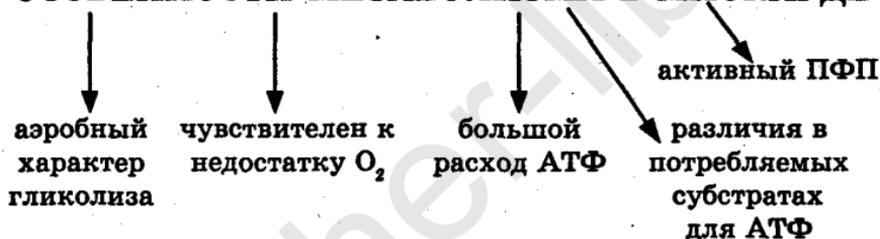
2) аспаратаминотрансфераза (Ас-АТ);

3) лактатдегидрогеназа-1 (ЛДГ₁).

Распределение активности изоферментов лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы в миокарде



ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА В МИОКАРДЕ



13.2.1. Особенности обмена липидов в миокарде

- липиды — в миокарде (12–16 %);
- до 70 % O_2 крови в миокарде расходуется на окисление ВЖК (особенно олеиновой кислоты).

13.2.2. Особенности обмена углеводов

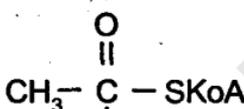
- аэробный гликолиз в норме очень интенсивен;
- в абсорбтивной стадии (после приема пищи) энергия образуется за счет глюкозы, а затем используется;
- запасы гликогена меньше, чем в скелетной мышце; обмен гликогена в миокарде более интенсивен, чем в скелетной мышце;
- активно протекает пентозофосфатный путь превращения глюкозы;

- активно протекает ЦТК;
- интенсивное окислительное фосфорилирование в ЦПЭ;
- 30 % кислорода идет на окисление углеводов в миокарде;
- при физической нагрузке в миокарде доля лактата, идущего на образование АТФ, увеличивается до 50 %, доля ВЖК уменьшается до 22 и доля глюкозы — до 17.

Судьба лактата в миокарде

↓
Окисляется с помощью ЛДГ,
и превращается в ПВК

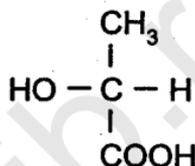
окислительное
декарбоксилирование



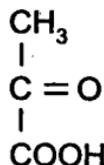
ЦТК

ЦПЭ

АТФ



лактат

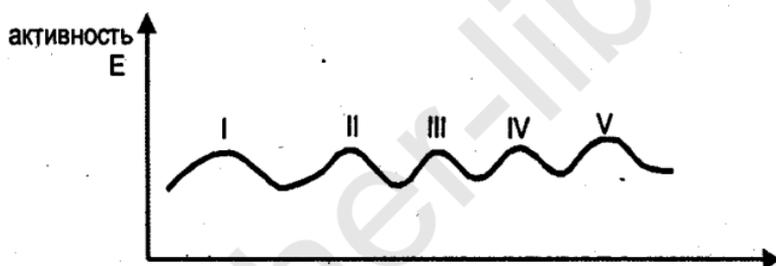


пируват

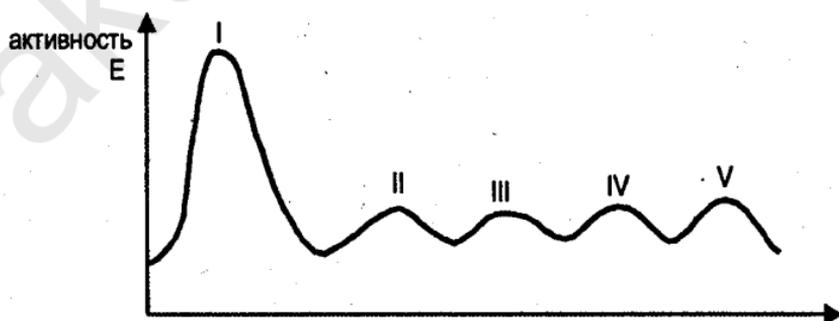
ЛДГ (лактатдегидрогеназа) — гликолитический фермент, обратимо катализирующий окисление лактата в пировиноградную кислоту. Для ЛДГ в качестве промежуточного акцептора водорода требуется кофермент НАД⁺:



В сыворотке крови здорового человека постоянно обнаруживаются пять изоферментов ЛДГ. Имеется одна закономерность в отношении активности изоферментов (Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков, 1998): $\text{ЛДГ}_2 > \text{ЛДГ}_1 > \text{ЛДГ}_3 > \text{ЛДГ}_4 > \text{ЛДГ}_5$. По данным ряда исследователей (И. И. Иванов, Б. Ф. Коровкин, 1965): повреждение того или иного органа изменяет изоферментный спектр сыворотки крови, эти изменения обусловлены спецификой изоферментного состава поврежденного органа.



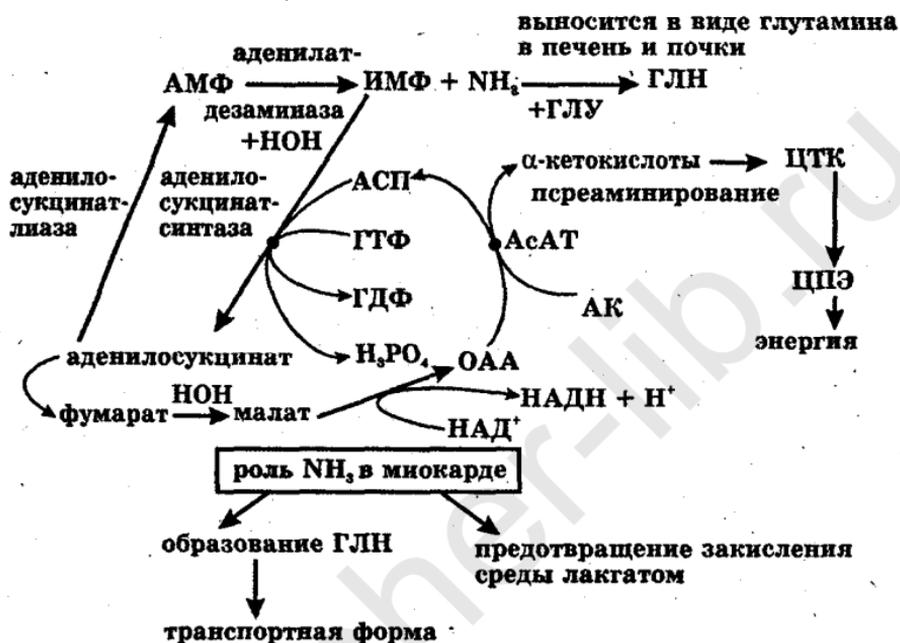
Разделение фракций (изоформ) ЛДГ сыворотки крови методом электрофореза (норма).



Разделение фракций (изоформ) ЛДГ сыворотки крови методом электрофореза (некроз сердечной мышцы — инфаркт миокарда).

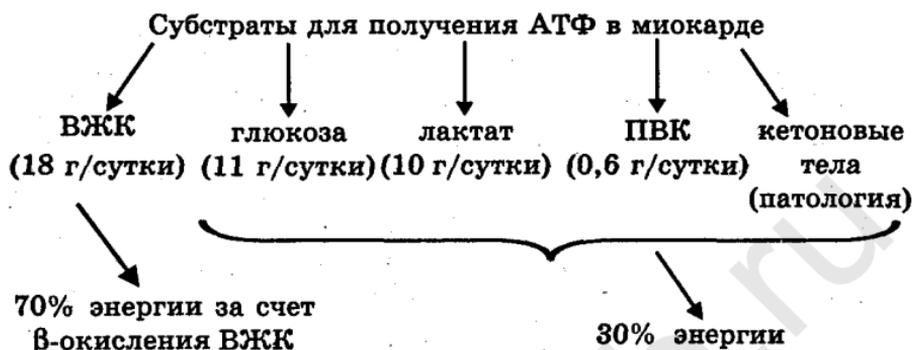
13.2.3. Особенности обмена белков

- образование аммиака идет пуриновым циклом;



Интенсивно идет переаминирование оксалоацетата с различными аминокислотами, поэтому высока в клетках активность АсАТ (аспартатаминотрансферазы). Активность АсАТ в сердечной мышце почти в 10.000 раз выше, чем в сыворотке (А. А. Покровский, 1962). Повышение активности АсАТ в сыворотке крови отмечено при целом ряде заболеваний и особенно при поражении сердечной мышцы (инфаркт миокарда), когда идет разрушение клеток миокарда с выходом АсАТ в кровь.

13.2.4. Особенности энергетического обмена в миокарде

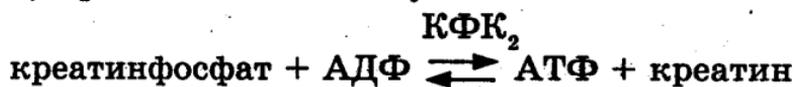


Субстраты для получения АТФ меняются в зависимости от состояния миокарда:

- | | | |
|---|---|---|
| 1. При приеме пищи в абсорбтивной стадии | → | 1) глюкоза (1-е место, аэробный гликолиз)
2) ВЖК (2-е место) |
| 2. В постабсорбтивной стадии, при выполнении умеренной работы | → | 1) 1-е место ВЖК
2) 2-е место глюкоза |
| 3. При выполнении тяжелой физической нагрузки | → | 1) лактат — 50%
2) ВЖК — 22%
3) глюкоза — 17% |
| 4. При патологических состояниях — ишемия (недостаток кровоснабжения, гипоксия) | → | 1) глюкоза в процессе анаэробного гликолиза |

Для сокращения сердечной мышцы расходуется большое количество АТФ, поэтому в миокарде постоянно протекает ресинтез АТФ по двум основным путям:

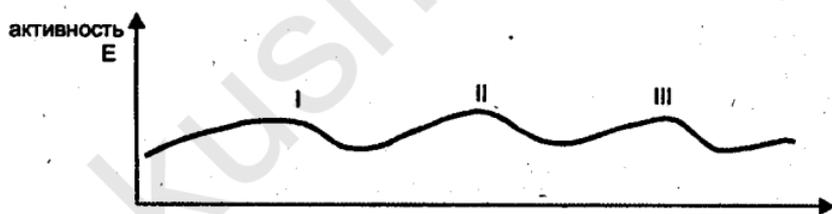
1) креатинкиназный путь —



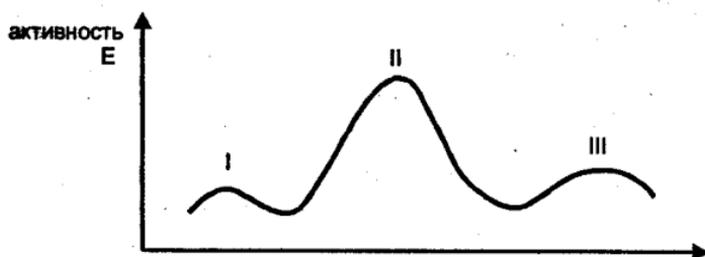
2) миокиназный — фермент — аденилаткиназа

$$2\text{АДФ} \rightleftharpoons \text{АТФ} + \text{АМФ}$$

КФК (креатинфосфокиназа) — роль этого фермента особенно велика в тканях, в которых может возникать потребность в больших количествах энергии в относительно короткие интервалы времени. Принято изоферменты КФК по подвижности в электрическом поле обозначать следующим образом: изофермент КФК₁ — ВВ (характеризуется высокой подвижностью по направлению к аноду), изофермент КФК₃ — ММ (движется к аноду с меньшей скоростью), изофермент КФК₂ — МВ (занимает промежуточное положение по подвижности). Распределение изоферментов КФК в тканях является специфичным: в мозге в основном присутствует только ВВ-форма КФК, в скелетной мускулатуре — ММ-форма. Сердце содержит преимущественно МВ-форму.



Разделение изоформ КФК в сыворотке крови методом электрофореза в норме.



Разделение изоформ КФК методом электрофореза в сыворотке крови при некрозе сердечной мышцы.

В миокарде содержание креатинфосфата меньше, чем в скелетной мышце (2 функции: участвует в ресинтезе АТФ и переносе энергии из митохондрий в цитозоль).

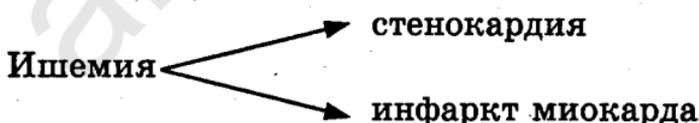


13.2.5. Биохимические изменения

при патологии миокарда

Ишемия — уменьшение или прекращение снабжения тканей артериальной кровью, что ведет к:

- 1) гипоксии; снижению активности ЦПЭ;
- 2) снижению доставки субстратов в клетки миокарда;
- 3) переходу на анаэробный гликолиз (Получение АТФ за счет глюкозы).



Исходя из механизмов развития ишемического необратимого повреждения миокарда, гибель кардиомиоцитов всегда сопровождается утечкой во внеклеточное пространство внутриклеточных компонентов, включая белковые молекулы. Поэтому некроз миокарда любой степени и локализации всегда связан с возрастанием активности (концентрации) ряда

традиционно тестируемых ферментов и структурных белков в крови больных инфарктом миокарда.

Тропонины J и T (ТрJ и ТрT)

ТрJ, T и C являются компонентами контрактильного аппарата мышечных клеток и в составе тропонинд-тропомиеозинового комплекса участвуют в образовании тонких филаментов как скелетных мышц, так и миокарда. Все три полипептида задействованы в регуляции акта сокращения-расслабления: ТрС — субъединица, связывающая ионы кальция, ТрT является субъединицей, связывающей тропониновый комплекс с тропомиеозином, а ТрJ обладает ингибирующей активностью по отношению к АТФазе актомиозина.

Удельная концентрация ТрT в миокарде человека составляет 10,8 мг/г мокрого веса, а ТрJ — 6,0 мг/г мокрого веса.

Оба тропонина существуют в виде нескольких изоформ, причем кардиальные изоформы имеют уникальные последовательности аминокислот, отличающие их от других мышечных изоформ, что и делает эти протеины абсолютно специфичными для миокарда. Важно также подчеркнуть, что примерно 6–8% ТрT и 2,8–4% ТрJ не связаны с актомиозиновым комплексом, а находятся в цитоплазме в свободном состоянии. Этот факт имеет особо важное значение для понимания кинетики высвобождения этих белков из поврежденных миоцитов. Мышечная и миокардиальная изоформы ТрС идентичны и, следовательно, не являются специфичными для миокарда, и поэтому не используются в качестве маркеров.

Таким образом, кардиальные ТрJ и ТрT имеют в своей структуре специфические участки, что представляет идеальную возможность для их иммуно-

химического тестирования с помощью моноклональных антител.

Уже в 1-е сутки при инфаркте миокарда в сыворотке крови концентрации ТрJ и ТрТ, специфичных для миокардиоцитов, повышается в 100–250 раз, что позволяет считать определение концентрации ТрJ и ТрТ наиболее специфическими тестами при лабораторной диагностике инфаркта миокарда.

13.2.6. Биохимическая лабораторная диагностика патологических процессов в миокарде



С тех пор, как в середине 50-х годов было обнаружено повышение активности аспаратаминотрансферазы в крови больных инфарктом миокарда, большие надежды стали возлагать на определение уровня ферментов в сыворотке крови как наиболее специфический для инфаркта миокарда показатель, но в настоящее время более специфичным тестом является определение концентрации в сыворотке крови ТрJ и ТрТ.

Диагностика активности ферментов, имеющих первостепенное практическое значение в диагностике инфаркта миокарда, представлена в следующей таблице (В. В. Медведев, Ю. З. Волчек «Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей», 1997).

Ферменты	Начало увеличения активности, ч	Максимум увеличения активности, ч	Возвращение к норме, сут.	Ожидаемое увеличение (во сколько раз)
КФК	2-4	24-36	3-6	в 3-30
ЛДГ общая	8-10	48-72	8-9	в 2-4
ЛДГ ₁ и ₂	8-10	24-92	10-12	
АсАТ	4-6	24-48	4-7	в 4-12

Как видно из таблицы, быстрее всего при инфарктах миокарда повышается в сыворотке крови активность КФК₂. Уже к концу 1-х суток она достигает максимума, превышая нормальные величины в 5-20 раз и даже больше.

Констелляции при инфаркте миокарда

Инфаркт миокарда	Креатинкиназа в крови	Повышена
	Изофермент МВ креатинкиназы в крови	Повышен
	Лактатдегидрогеназа в крови	Повышена
	Изофермент ЛДГ ₁ в крови	Повышен
	Аспаратаминотрансфераза в крови	Повышена
	β-Гидроксibuтиратдегидрогеназа в крови	Повышена
	С-реактивный белок в крови	Повышен
	ТрJ и ТрТ в крови	Повышено

Увеличение активности КФК₂ находят у 95-99% больных с инфарктом миокарда (Г. В. Грачева, В. П. Мишурова, 1970; В. В. Меньшиков, 1982). Особая ценность этого показателя связана с быстротой изменения после начала заболевания. Следует подчеркнуть, что уровень КФК₂ в сыворотке крови быстро возвращается к норме. В то же время именно быстрота динамики КФК₂ делает определение этого фермента особенно ценным для распознавания повторных инфарктов, кото-

рые, не давая четких электрокардиографических изменений, могут вызывать повторный подъем КФК₂. Особенно специфична для ферментодиагностики инфаркта миокарда фракция МВ фермента КФК (КФК-МВ).

13.3. Биохимия поджелудочной железы

Поджелудочная железа — железа со смешанной секрецией; на 98% выполняет экзокринную функцию и на 2% — эндокринную функцию.

1. Экзокринная функция поджелудочной железы состоит:

1) в секрети в просвет двенадцатиперстной кишки панкреатического сока, содержащего как в активной, так и в неактивной форме ряд ферментов и один белок — колипазу.

Состав панкреатического сока:

вода — 98,7%;

ряд анионов (гидрокарбонат-ионы, хлорид-ионы);

ряд катионов (катионы натрия, калия, кальция);

проферменты:

а) белкового обмена (трипсиноген, химотрипсиноген, проэластаза, прокарбокисептидаза А и В). Их активные формы обладают протеолитическим действием на белки и полипептиды, поступающие из желудка в двенадцатиперстную кишку;

б) липидного обмена (ТАГ-липаза, фосфолипаза А₂, холестеролэстераза);

в) ферменты углеводного обмена (α -амилаза, олиго-1,6-гликозидаза, амило-1,6-гликозидаза);

г) ферменты обмена нуклеиновых кислот (ДНК-аза, РНК-аза), расщепляющие фосфодиэфирные связи между мононуклеотидами в нуклеиновых кислотах.

Экзокринная функция поджелудочной железы регулируется гормонами местного значения, кото-

рые синтезируются в клетках двенадцатиперстной кишки и в клетках проксимального отдела тонкого кишечника:

1) секретин, действующий на клетки-мишени поджелудочной железы, в результате чего экзокринные клетки усиливают выделение гидрокарбонат-ионов и воды;

2) холецистокинин, под влиянием которого экзокринные клетки поджелудочной железы синтезируют проферменты: трипсиноген, химотрипсиноген, прокарбоксипептидазу, проэластазу, пролипазу, фосфолипазу A_2 и ферменты обмена углеводов и нуклеиновых кислот.

II. Эндокринную функцию поджелудочной железы осуществляют клетки островков Лангерганса:

1) α -клетки (25%) секретируют глюкагон;

2) β -клетки (70%) секретируют инсулин;

3) δ -клетки (4–5%) секретируют соматостатин и панкреатический вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП);

4. F-клетки (1%) секретируют панкреатический полипептид (ПП).

Одним из гормонов, который синтезируется δ -эндокринными клетками поджелудочной железы, является полипептид — соматостатин панкреатический.

Соматостатин панкреатический:

1) ингибирует секрецию инсулина и глюкагона;

2) тормозит секрецию панкреатического сока;

3) ослабляет биосинтез соляной кислоты, секретина и гастригина;

4) уменьшает проницаемость глюкозы в клетку;

5) уменьшает всасывание продуктов распада углеводов в ЖКТ;

6) тормозит опорожнение желудка.

δ -эндокринные клетки поджелудочной железы вырабатывают также еще один гормон — вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), который активизирует образование и выделение бикарбонат-ионов.

Панкреатический полипептид (ПП), вырабатываемый F-эндокринными клетками поджелудочной железы, выполняет следующие функции:

- 1) подавляет биосинтез гликогена;
- 2) является антагонистом соматостатина панкреатического.

Наиболее частой патологией поджелудочной железы являются панкреатиты.

Панкреатиты — заболевания, в основе которых лежит аутолиз поджелудочной железы, обусловленный преждевременной активацией ферментов поджелудочной железы. Возникает в результате действия ряда факторов:

- 1) инфекции (воспаления);
- 2) бессистемного питания;
- 3) закупорки протока поджелудочной железы (или общего желчного протока);
- 4) приема алкоголя;
- 5) несбалансированного питания (много жиров, острой пищи, мало белков, мало витаминов);
- 6) при травме происходит повреждение клеток поджелудочной железы и выход лизосомальных ферментов, которые превращают трипсиноген в трипсин. Последний является активатором большей части проферментов, в результате активируются хитотрипсин, эластаза, коллагеназа, фосфолипаза A_2 .

Биохимические изменения при панкреатитах:

- 1) выход протеолитических ферментов в кровь;
- 2) действие трипсина на высокомолекулярные кининогены тканей приводит к образованию кининов, обуславливающих боль и повышение проница-

емости сосудов, а воздействие на белки крови — к повышению уровня средних молекул (пептидов);

3) воздействие фосфолипазы A_2 на фосфолипиды клеточных мембран приводит к образованию лизофосфатидилхолина и лизофосфатидилэтаноламина, которые являются сильнейшими цитотоксическими ядами;

4) активация эластазы и коллагеназы приводит к разрушению соединительной ткани (панкреонекроз);

5) активация липазы приводит и расщеплению клеточных липидов, способствуя развитию участков жировых некрозов (стеатонекрозов) в тканях железы и клетчатке, окружающей железу;

6) повышение проницаемости капилляров под влиянием кининов приводит к нарушению микроциркуляции крови, стазу, ишемии, гипоксии, ацидозу;

7) активация протеолитическими ферментами белков свертывающей системы крови может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдром).

Констелляции при заболеваниях поджелудочной железы

Острый панкреатит	Липаза и амилаза в крови и моче (нач. 3-6 ч; макс. 20-30 ч; липаза несколько раньше амилазы)	Повышена!!!
	Трипсин в крови и моче (в моче на 3-5 ч позже, чем в плазме)	Повышен
	Глюкоза в крови (в 20 % случаев)	Повышена
	Глюкоза в моче	(+)
	Толерантность к глюкозе	Изменена
	Мочевина, креатинин в крови	Повышены
	Кальций, калий, натрий в крови	Снижены
	Белок в моче	(+)
	Билирубин в крови	Повышен

Хронический рецидивирующий панкреатит	Липаза и амилаза в крови и моче	Повышены
	Глюкоза в крови	Повышена
	Билирубин в крови	Повышен
	Нейтральный жир, мышечные волокна в кале	(+)
	Толерантность к глюкозе (в 50 % случаев)	Изменена
	Дуоденальное содержимое: секреция бикарбонатов, ферментов	Снижена
Рак поджелудочной железы	Амилаза, липаза, трипсин в крови и моче	Снижены
	Глюкоза в моче	(+)
	Глюкоза в крови	Повышена
	Нейтральный жир в кале	(+)
	Билирубин в крови	Повышен
	Титр антитромбина в крови	Повышен
	Дуоденальное содержимое; активность ферментов, объем секрета	Снижены
	Секретиновая проба: объем секрета, концентрация бикарбонатов, амилаза в дуоденальном содержимом	Снижены
Муковисцидоз	Натрий и хлориды в поте	>80 ммоль/л
	Вязкость секрета экскреторных желез	Повышена
	Нейтральный жир в кале	(+)
	Активность ферментов в дуоденальном содержимом	Снижена
	Бикарбонаты в дуоденальном содержимом	Снижены
Сахарный диабет	Глюкоза в крови	Повышена
	Глюкоза в моче	(+)
	Инсулин в крови	Снижен или норма
	Антагонисты инсулина (соматотропин, АКТГ, гидрокортизон, адреналин, глюкагон) индивидуально при различных формах симптоматического диабета	Повышены

Диабетическая кома (кетоацидотическая)	Глюкоза в крови	Повышена
	Глюкоза в моче	(+)
	pH крови	Снижен
	pCO ₂ в крови	Снижено
	Избыток оснований в крови	Снижен
	Бикарбонаты в крови	Снижены
	Ацетон в моче	(+)
	Кетоновые тела в крови	Повышены
	Осмолярность крови	Повышена
	Калий в крови	Норма или повышен
	Натрий в крови	Снижен
	Хлориды в крови	Снижены
	Натрий, хлориды, калий в моче	Повышены
	Мочевина в крови	Повышена
Холестерин в крови	Повышен	
Диабетическая кома (гиперосмолярная)	Осмолярность крови	Повышена!!!
	Глюкоза в крови	Повышена!!!
	Ацетон в моче	(-)
	pH крови	Снижен
	Избыток оснований в крови	Снижен

Биохимия почек изложена в главе 11.

13.4. Биохимия мочи

13.4.1. Общие свойства мочи

Объем суточной мочи в норме составляет 1,2–1,5 л.

Полиурия — повышение суточного выделения объема мочи (при сахарном диабете, несахарном диабете, хроническом нефрите, пиелонефрите или при потреблении большого количества жидкости с пищей).

Олигурия — снижение суточного выделения объема мочи (при высокой температуре, остром диффузном нефрите, мочекаменной болезни, отравлении ртутью, потреблении малых количеств жидкости с пищей).

Анурия — прекращение выделения мочи (при поражении почек вследствие отравления, при стрессах), что приводит к летальному исходу от уремии.

рН мочи в норме при смешанном питании 5,3–6,2, но может снижаться при увеличенном потреблении животной пищи или повышается при увеличенном потреблении растительной пищи.

Снижение рН мочи наблюдается при сахарном диабете, голодании. Повышение рН мочи — при рвоте, цистите, приеме некоторых лекарств.

Плотность мочи в норме 1,002–1,035 г/л.

Изостенурия — выделение мочи с постоянной плотностью 1,010 г/л (при недостаточности почек). Цвет мочи в норме соломенно-желтый. При патологии: цвет «мясных помоев» (мочекаменная болезнь), коричневый цвет (заболевания печени), зеленый цвет (применение некоторых лекарственных препаратов).

Прозрачность мочи в норме полная. Неполная прозрачность может быть обусловлена наличием в моче белка, бактерий, гноя, слущенных клеток, слизи, осадков.

13.4.2. Химический состав мочи

Органические компоненты:

мочевина, мочева кислота, креатинин, гиппуровая кислота, индикан.

Неорганические компоненты:

ионы натрия, калия, кальция, хлора, магния, аммония, фосфаты.

К патологическим компонентам мочи относятся: белок (протеинурия) — нефротический синдром; глюкоза (глюкозурия) — сахарный диабет, стероидный диабет, тиреотоксикоз; кровь (гематурия, гемоглобинурия) — камни в почках, нефрит, травмы, ге-

молиз крови; кетоновые тела (кетонурия) — сахарный диабет, голодание, тиреотоксикоз, кровоизлияния в мозг; билирубин (билирубинурия) — желтухи; осадки — фосфаты, оксалаты, ураты (фосфатурия, оксалатурия, уратурия).

При длительных заболеваниях почек (ХПН, нефриты, нефрозы) применяют методы экстракорпорального диализа, плазмафереза и экстракорпоральной гемосорбции. Экстракорпоральную гемосорбцию используют для очистки крови от токсичных продуктов путем их адсорбции на специальных сорбентах (активированный уголь). Экстракорпоральный диализ проводят с помощью аппарата «Искусственная почка» для очистки крови от мочевины, других азотистых шлаков и избытка ионов. Метод основан на принципе гемодиализа, при этом удаление веществ из крови происходит через мембрану диализной трубки в омывающий раствор, ионный состав которого (за исключением мочевины) соответствует ионному составу плазмы крови.

При плазмаферезе устранение токсических веществ и конечных продуктов азотистого метаболизма из крови происходит путем удаления плазмы больного и замены ее плазмой крови здорового донора.

Острый гломерулонефрит	Белок в моче	Повышен
	Объем мочи	Снижен
	Калий в крови	Повышен
	Мочевина в крови	Повышена
	Креатинин в крови	Повышен
	Клубочковая фильтрация	Повышена
	γ - и α_2 -глобулины в крови	Повышены
Хронический гломерулонефрит	Белок в моче	Повышен
	Осмолярность мочи	Снижена
	Мочевина, креатинин в крови	Повышены
	Клиренс инулина	Снижен
	Неорганический фосфат в крови	Повышен

Хронический гломерулокафрит с нефротическим компонентом	Белок в моче	Повышен
	Альбумины в крови	Снижены
	IgG в крови	Повышен
	Холестерин в крови	Повышен
	Клиренс инулина	Снижен
Почечная недостаточность	Мочевина, креатинин в крови	Повышены
	pH, BE, pCO ₂ в крови	Снижены
	Неорганический фосфат в крови	Повышен
	Осмолярность мочи	Снижена
	Кальций в моче	Повышен
	Белок в моче	(+)
	Клиренс инулина	Снижен
	Общий белок, натрий, кальций, калий в крови	Повышены
Хронический пиелонефрит	Осмолярность мочи	
	Выведение фенолового красного, клиренс инулина	Снижены
	Альбумины в крови	Снижены
	Глобулины в крови	Повышены
Несахарный диабет первичный	Объем суточной мочи	Повышен
	Относительная плотность мочи	Снижена
	Осмолярность мочи	Снижена
	Глюкоза в моче	(-)
	Вазопрессиновый тест	(+)
Несахарный диабет вторичный (почечный)	Суточный объем мочи	Повышен
	Осмолярность мочи	Снижена
	Относительная плотность мочи	Снижена
	Вазопрессиновый тест	(-)
	Никотиновый тест	(-)
	Натрий в крови	Повышен
	Хлориды в крови	Повышены
	Ренин в крови	Повышен

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какова взаимосвязь обмена липидов и углеводов?
2. Какова взаимосвязь обмена белков и углеводов?

3. Какова взаимосвязь обмена белков и липидов?

4. Роль печени в обмене белков.

5. Какова роль печени в обмене углеводов?

6. Какова роль печени в обмене липидов?

7. Перечислите продукты гниения аминокислот в толстом кишечнике.

8. Каковы фазы обезвреживания токсических и чужеродных соединений в печени?

9. Перечислите ферменты и этапы инактивации гормонов в печени.

10. Что называют печеночно-клеточной недостаточностью?

11. Перечислите биохимические изменения в крови при печеночной коме.

12. Биохимические констелляции при хронических гепатитах.

13. Биохимические констелляции при вирусном гепатите.

14. Биохимические констелляции при раке печени.

15. Биохимические констелляции при циррозах печени.

16. Биохимические констелляции при метастазах рака в печени.

17. Каковы особенности обмена белков, липидов и углеводов в миокарде?

18. Перечислите ферментные системы в миокарде.

19. Каковы особенности энергетического обмена в миокарде в зависимости от состояния миокарда?

20. Перечислите биохимические изменения в миокарде при гипоксии.

21. Перечислите биохимические тесты, используемые для диагностики инфаркта миокарда.

22. Каковы функции поджелудочной железы в организме человека?

23. Какова регуляция экзокринной функции поджелудочной железы?

24. Чем регулируется эндокринная функция поджелудочной железы?

25. Констелляции при остром панкреатите.

26. Констелляции при хроническом панкреатите.

27. Констелляции при раке поджелудочной железы.

28. Констелляции при муковисцидозе.

29. Констелляции при сахарном диабете.

30. Констелляции при диабетической коме.

31. Констелляции при остром гломерулонефрите.

32. Констелляции при хроническом гломерулонефрите.

33. Констелляции при почечной недостаточности.

34. Констелляции при несахарном диабете.

35. Констелляции при хроническом пиелонефрите.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алейникова Т. Д., Рубцова Г. В., Павлова Н. А.* под ред. Е. С. Северина. «Руководство к практическим занятиям по биохимии».—М.: Медицина, 2000.
2. Анализ крови и мочи. Как его интерпретировать? Сборник под ред. д.м.н. Г. К. Козинца и д.х.н. Гиномана.—М.: «Мир», 1992.
3. *Балаболкин М. И.* Эндокринология.—М.: «Медицина», 1989.
4. *Баркаган Б. С.* Геморрагические заболевания и синдромы.—М.: «Медицина», 1988.
5. *Баркаган В. С.* Введение в клиническую гемостазиологию.—М.: Ньюдиамед-АО, 1988.
6. *Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф.* Биологическая химия.—М.: «Медицина», 1990.
7. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами. Сборник под ред. Е. С. Северина: Учебное пособие для вузов.—М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
8. Биохимические основы патологических процессов/Под ред. Е. С. Северина.—М.: «Медицина», 2000.
9. *Бышевский А. Ш., Терсенов О. А.* Биохимия для врача: Уральский рабочий, 1994.
10. *Долгов В., Морозова В., Марцышевская Р.* и др. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей.—М.: «Центр», 1995.
11. *Ермолаев М. В., Ильичева Л. П.* Биологическая химия.—М.: «Медицина», 1989.
12. *Иванов Е. П.* Руководство по гемостазиологии.—Минск: Беларусь, 1991.
13. Исследование системы крови в клинической практике/под ред. Козинца Г. И. и Макарова В. А.—М.: «Триада-Х», 1998.

14. Клиническая лабораторная аналитика /частные аналитические технологии в клинической лаборатории/, под ред. Меньшикова В. В. т. II — М.: «Лабинформ РАМЛД», 1999. т. III—М.: «Лабрис», 2000.

15. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х томах.—Минск: «Беларусь», 2000.

16. Клинический диагноз — лабораторные основы/Под ред. В. В. Меньшикова.—М.: «Лабинформ», 1997.

17. Козинец Г. И. Интерпретация анализов крови и мочи. Клиническое значение анализов.—СПб: АОЗТ «Салит», 1997.

18. Кольман Я., Рем К-Г. Наглядная биохимия. Изд. «Мир»: 2000.

19. Комаров Ф. И., Коровкин Б. Ф., Меньшиков В. В. Биохимические исследования в клинике.—Элиста: АПП «Джангар», 1998.

20. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия. — М., 1999.

21. Марри Р. и др. Биохимия человека. Т. 1, П. М.: «Мир», 1993.

22. Медведев В. В., Волчек Ю. З. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей: «Гипократ», 1997.

23. Николаев А.Я. Биологическая химия.—М.: «Высшая школа», 1998.

24. Обеспечение качества лабораторных исследований: Справочное пособие. Под ред. В. В. Меньшикова.—М., 1999.

25. Пустовалова Л. М. Практикум по биохимии.— Ростов н/Д: Феникс, 1999.

26. Ронин В. С., Старобинец Г. М. Руководство к практическим занятиям по методам клинических лабораторных исследований.—М.: «Медицина», 1989.

27. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Часть 3. Клиническая биохимия / Под ред. проф. Базаровой М. А., проф. Морозовой В. Т. — Киев: «Высшая школа», 1990.

28. Сапрыгин Д. Б., Романов М. Ю. Миокардиальные маркеры II. Значение тропонинов (Тр) J и T, креатинкиназы MB (ККМВ) и миоглобина (Мч) в диагностике острого инфаркта миокарда (ОИМ): ж. Лабораторная медицина, № 3, 2000, стр. 13.

29. Северин Е. С., Алейникова Т. Л., Осипов Е. В. Биохимия. — М.: «Медицина», 2000.

30. Справочник «Медицинские лабораторные технологии», под ред. Карпищенко А. И., в 2-х томах, т. 1 — 1998, т. II — 1999. — СПб: «Интермедика».

31. Справочник «Медицинская лабораторная диагностика» / под ред. Карпищенко А.И. — СПб: «Интермедика», 1997.

32. Строев З. А. Биологическая химия. — М.: «Высшая школа», 1986.

33. Управление качеством клинических лабораторных исследований под ред. В. В. Меньшикова, нормативные документы. — М.: Лабпресс, 2000.

34. Энциклопедия клинических лабораторных тестов/ Под ред. Н. Тица. — М.: Лабинформ, 1997.

35. Эндокринология /Под ред. Н. Лавина. — М.: «Практика», 1999.

36. Юрковский С. И., Грицюк А. М. Общеклинические анализы в практике врача. — М., 1998.

Приложение

Таблица 1

Химический состав крови (сыворотки, плазмы)
(по А. И. Воробьеву, 1994)

Показатели	Единицы СИ
Белки сыворотки крови:	
Общий белок сыворотки крови	65-85 г/л
Альбумины	40-50 г/л
Глобулины	20-30 г/л
Фибриноген	2-4 г/л
Остаточный азот и его компоненты	
Остаточный азот	7,06-14,1 ммоль/л
Мочевина	3,3-6,6 ммоль/л
Азот аминокислот	1,43-3,07 ммоль/л
Мочевая кислота	0,12-0,38 ммоль/л
Креатин:	
муж.	13-53 мкмоль/л
жен.	27-71 мкмоль/л
Креатинин:	
муж.	0,088-0,177 ммоль/л
жен.	0,044-0,141 ммоль/л
Аммиак	21,4-42,8 мкмоль/л
Аминокислоты плазмы (некоторые)	
Аланин	359-628,3 мкмоль/л
Глутаминовая кислота	54,4-74,8 мкмоль/л
Валин	188,1-273,6 мкмоль/л
Лейцин	129,7-251,8 мкмоль/л
Тирозин	77,3-82,8 мкмоль/л
Триптофан	49,0 мкмоль/л
Гистидин	109,7-135,15 мкмоль/л
Глутамин	513,8-568,6 мкмоль/л
Лизин	143,9-363,1 мкмоль/л
Цистеин	166,6-249,9 мкмоль/л
Липиды плазмы	
Общие липиды	4-8 г/л или 4,6-10,4 ммоль/л
Фосфолипиды	2,2-4,0 г/л или 1,95-4,9 ммоль/л
Сыворотка — нейтральные липиды (ТАГ)	0,565-1,695 ммоль/л
НЭЖК	0,71-1,75 ммоль/л
Общий холестерин	3,11-6,48 ммоль/л
Свободный холестерин	1,04-2,33 ммоль/л
Эфиры холестерина	2,33-3,49 ммоль/л

Продолжение табл. 1

Показатели	Единицы СИ
ЛВП:	
муж.	1,25-4,25 г/л
жен.	2,5-6,5 г/л
ЛНП:	3-4,5 г/л
Компоненты углеводного обмена	
Глюкоза (кровь)	3,33-5,55 ммоль/л
Глюкоза (плазма)	3,33-6,1 ммоль/л
Фруктоза	0,56-2,77 ммоль/л
Сыворотка-галактоза	0,11-0,94 ммоль/л
Молочная кислота	0,99-1,78 ммоль/л
Пировиноградная кислота	4,5,6-91,2 мкмоль/л
β -оксимасляная кислота	0,43-1,033 ммоль/л
Гликопротеины	1,2-1,6 г/л
Сиаловые кислоты	2,0-3,36 ммоль/л
Минеральный обмен	
Кальций сыворотки	2,25-3,0 ммоль/л
Магний сыворотки	0,70-0,90 ммоль/л
Хлориды сыворотки	95,9-109,9 ммоль/л
Неорганические фосфаты сыворотки	0,65-1,30 ммоль/л
Железо сыворотки	12,5-30,4 мкмоль/л
Свободный трансферрин	0,0015-0,0023 г/л
Общий трансферрин	0,0030-0,0040 г/л
Медь сыворотки	11,02-22,04 мкмоль/л
Церулоплазмен	0,27 \pm 0,014 г/л
Калий плазмы	3,48-5,3 ммоль/л
Калий эритроцитов	77,8-95,7 ммоль/л
Натрий плазмы	130,5-156,6 ммоль/л
Натрий эритроцитов	13,48-21,75 ммоль/л
Показатели КОС	
BE	\pm 2,3 ммоль/л
pCO ₂	36-44 мм рт. ст.
pH	7,36-7,42
Пигментный обмен	
Билирубин общий	8,6-20,5 мкмоль/л
1/4 от общего билирубин связанный «прямой»	2,57 мкмоль/л
3/4 от общего билирубин свободный «непрямой»	8,6 мкмоль/л

Продолжение табл. 1

Показатели		Единицы СИ
Цельная кровь		
Гемоглобин	муж.	130-175 г/л
	жен.	120-160 г/л
Гематокрит	муж.	40-54 %
	жен.	36-42 %
СОЭ	муж.	2-14 мм/ч
	жен.	2-20 мм/ч
Цветовой показатель		0,86-1,1

Таблица 2

Химический состав мочи

Показатель	Нормальные значения
Количество мочи в сутки	800-1500 мл
Относительная плотность в утренней порции	1015-1025 г/л
Цвет	соломенно-желтый
Прозрачность	прозрачная
Реакция	нейтральная или слабощелочная
Белок	отсутствует или следы (0,025-0,1 г/сут)
Сахар	отсутствует или следы (0,03-0,05 г/л)
Кетоновые тела	отсутствуют (<50 мг/сут)
Пигментные тела	отсутствуют (<6 мг/сут)
Вещества азотистого обмена:	400-1200 ммоль/сут
Мочевина	20-35 г/сут
Мочевая кислота	0,27-0,80 г/сут
Креатинин	м.: 1-2 г/сут; ж.: 0,5-1,6 г/сут
Креатин	отсутствует
Индиан	40-60 мкмоль/сут
Аммиак	0,6-1,3 г/сут

**Содержание гормонов в биологических жидкостях
организма человека**

Гормоны	Жид- кость	Стандарт- ный метод анализа	В единицах СИ
АДГ (при нормальном потреблении жидкости)	П	РИА, ИФА	1-13,3 нг/л
Адреналин: В положении стоя	П	ВЭЖХ	0-764 пмоль/л
В положении лежа	П	ВЭЖХ	0-600 пмоль/л
В суточной моче	М	ВЭЖХ	0-122 нмоль/сут
АКТГ (между 9:00 и 12:00)	П	РИА, ИФА, ИФЛ	1,3-16,7 пмоль/л
Альдостерон: Нормальный солевой рацион (100-180 мэкв/сут натрия); В положении стоя	С, П	РИА	111-860 пмоль/л
Нормальный солевой рацион; в положении лежа	С, П	РИА	0-444 пмоль/л
Нормальный солевой рацион; в суточной моче	М	РИА	6-72 нмоль/сут
Низкосолевая диета (10 мэкв/сут натрия); в суточной моче	М	РИА	47-122 нмоль/сут
Высокосолевая диета; в суточной моче	М	РИА	0-17 нмоль/сут
Инсулин	С, П	РИА, ИФА	0-208 пмоль/л
Глюкагон	П	РИА, ИФА	0-60 нг/л
Кальцитонин: Мужчины	С, П	РИА, ИРМА, ИФА	0-20 нг/л
Женщины	С, П	РИА, ИРМА, ИФА	0-28 нг/л
17-кетогенные стероиды в суточной моче: Мужчины	М	КМ	17-80мкмоль/сут
Женщины	М	КМ	10-52мкмоль/сут

Продолжение табл. 3

Гормоны	Жид- кость	Стандарт- ный метод анализа	В единицах СИ
17-кетостероиды в суточной моче Мальчики и девочки до 10 лет	М	КМ	0,4-10,4 мкмоль/сут
Мальчики и девочки 11-14 лет	М	КМ	6,9-24,2 мкмоль/сут
Мужчины старше 15 лет	М	КМ	31,2-76,3 мкмоль/сут
Женщины старше 15 лет	М	КМ	17,3- 52 мкмоль/сут
Кортизол 8:00-12:00 (натошак)	С, П	РИА, ИФА	138-690 нмоль/л
12:00-20:00	С, П	РИА, ИФА	138-410 нмоль/л
20:00-4:00	С, П	РИА, ИФА	0-276 нмоль/л
Свободный, в суточ- ной моче	М	РИА, ВЭЖХ	55-193 нмоль/сут
ЛГ Мужчины	С	РИА, ИРМА, радиоре- цепторный анализ	7-24 ед/л
Женщины Базальный уровень	С	РИА, ИРМА, радиоре- цепторный анализ	6-30 ед/л
Середина цикла и лю- теиновая фаза	С	РИА, ИРМА, радиоре- цепторный анализ	10-130 ед/л
Панкреатический полипептид	П	РИА	50-250 ммоль/л
ВИП	П	РИА, ИФА	0-76 нг/л
T₃ общий	С	РИА, ИФА	1,2-3,5 нмоль/л
T₄ общий	С	РИА, ИФА	51-154 нмоль/л
T₄ свободный	С	РИА, ИФА, ИФЛ, равно- весный диа- лиз	7,7-25,7 пмоль/л

Гормоны	Жид- кость	Стандарт- ный метод анализа	В единицах СИ
Тестостерон общий (натощак, 8:00-10:00)			
Мужчины	С, П	РИА	10,4-41,6 нмоль/л
Женщины	С, П	РИА	0,7-3,1 нмоль/л
Тестостерон свобод- ный (натощак, 8:00- 10:00)			
Мужчины	С, П	РИА, ИФА	0,11-1 нмоль/л
Женщины	С, П	РИА, ИФА	0,003-0,06 нмоль/л
ФСГ			
Дети препубертатного возраста	С, П	РИА, ИФА	0-10 ед/л
Мужчины	С, П	РИА, ИФА	0-22 ед/л
Женщины			
Базальный уровень	С, П	РИА, ИФА	0-20 ед/л
Середина цикла и лютеиновая фаза	С, П	РИА, ИФА	5-40 ед/л
Постменопауза	С, П	РИА, ИФА	40-460 ед/л
Эстрадиол			
Мужчины	С	РИА	0-184 пмоль/л
Женщины			
Препубертатный возраст	С	РИА	0-73 пмоль/л
Детородный возраст	С	РИА	84-1325 пмоль/л
Постменопауза	С	РИА	0-110 пмоль/л

Сокращения в таблице 3: ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография, ИРМА — иммунорадио-метрический анализ, ИФЛ — твердофазный иммунофлю-оресцентный анализ, КМ — колориметрия, М — моча, П — плазма, С — сыворотка, РИА — радиоиммунологи-ческий анализ, ИФА — иммуноферментный анализ.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абсорбтивная фаза, 208
Авидин, 91
Авитаминозы, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 92, 94, 320
Агликогенозы, 225
Аденилаткиназа, 401
Аденилатциклаза, 142
Адениловая кислота см. Аденозин-3'-монофосфат
Аденин, 63
Аденозилметионин, 389
Аденозин-3'-монофосфат, 63
Аденозинтрифосфат, 67
Аденозинтрифосфатазы транспортные, 402
Аденозинтрифосфатсинтаза (H^+ -АТФ-синтаза), 129
Адиipoциты, 300
Адреналин, 147, 148, 149
Адренкортикотропный гормон см. Кортикотропин
Азотемия, 224, 249
Азотистый баланс, 120
Активный центр, 101
Аланин, 27
Алкалоз, 348
Алкаптонурия, 262
Аллостерические ферменты, 107
Альбинизм, 262
Альбумин, 254,
Альдегид, 213, 217
Альдолаза, 213
Альдостерон, 332
Амилаза, 205, 207
Аминоацил-тРНК, 73
Аминоацил-тРНК-синтетазы, 73
Аминокислоты, 26
— полярность, 27
— гликогенные, 238
— незаменимые, 229
Аминокислотный код см. Биологический код
 δ -аминолевулиновая кислота, 277

- γ-аминомасляная кислота, 241
Аминопептидаза, 231
Аминотрансферазы, 97, 235
Аммиак, 243, 244
Аммонийные соли, 244
Анаболизм, 118
Анаэробный гликолиз, 213, 214, 215
Ангиотензин, 333
Андрогены, 157
Анзерин, 385
Антигены, 260
Антидиуретический гормон, 331
Антикоагулянты, 368
Антитромбин, 368
Апоферритин, 278
Арахидоновая кислота, 52
Аргиназа, 244, 246
Аргинин, 29, 246
Аргининосукцинат, 245
Аргининсукциназа, 244, 246
Аргининсукцинатсинтетаза, 245
Аскорбиновая кислота, 91
Аспарагиновая кислота, 28
Аспартат, 245
Атеросклероз, 315, 313
N-Ацетилгалактозамин, 42, 46, 261
N-Ацетилглюкозамин, 45, 46
Ацетил-КоА, 123
Ацетил-КоА-карбоксилаза, 145, 147
Ацетилнейраминовая кислота, см. Сяловая кислота
Ацетоацетат, 319, 320
Ацетон, 320
Ацидоз, 348
Аэробный гликолиз, 213, 214, 215
Белковая недостаточность, 120
Бери-бери, 85
Билирубин, 280
Билирубинглюкурониды, 281
Биологический код, 69-75

- Биологическое окисление, 127–131
Биотин, 90
Болезнь Хартнупа, 263
Вазопрессин, см. Антидиуретический гормон, 331
Валин, 27
Вилликинин, 233
Витамины, 79–95
Вобэнзим, 114
Водородные связи, 32
Вторичная структура белков, 31
Высокоэнергетические соединения, 133–136
Галактоза, 41, 261
Галактоземия, 225
Ганглиозиды, 58
Гексозомонофосфатный путь, см. Пентозофосфатный путь
Гексокиназа, 211, 213, 214, 209
Гем, 277, 278
Гемоглобин, 270–274
— варианты, 274
— плода, 274
— функции, 271
Гемопротейны, 270
Гемостаз, 355
Гемофилия, 370
Генетический код см. Биологический код
Генная инженерия, 75
Гены, 71
Гепарин, 45
Гиалуронидаза, 345
Гиалуроновая кислота, 46
Гидроксилазы, 152
Гидроксиметилглутарил-КоА, 310
Гидролазы, 98, 91
Гидрофильные радикалы, 27
Гидрофобные взаимодействия, 32
Гипераммониемия, 248
Гипергликемия, 222, 223
Гипоксантин, 269
Гипоксия, 267, 276

- Гипопротеинемия, 252
Гистамин, 233
Гистидин, 28
Гликоген, 45
 - расщепление, 212
 - депонирование, 210, 211
 - мобилизация, 212, 213
Гликогенные аминокислоты, 381
Гликогенозы, 226
Гликогенсинтаза, 210, 211
Гликогенфосфорилаза, 212
Гликозамингликаны, 45
Гликозидазы, 205
Гликозидозы, 225
Гликозилтрансферазы, 211
Гликолиз, 213-215
Гликолипиды, 58
Гликопротеины, 38
Глицерин, 300
α-глицерофосфат, 300
Глицерофосфолипиды, 56
Глицин, 27
Глобулины, 253, 255
Глутамин, 243
Глутаминаза, 244
Глутаминовая кислота, 28
Глутаматдегидрогеназа, 236, 237
Глутатион, 231, 385
Глутатионпероксидаза, 313
Глутатионредуктаза, 313
Глюкагон, 144, 146, 147
Глюкоза, 41
 — в крови, 47
 — синтез, 218-221
 — плазма, 206
Глюкозо-1-фосфат, 211
Глюкозо-6-фосфат, 211
Глюкозо-6-фосфатаза, 212
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, 216

- Глюкозурия, 223
Глюкокиназа, 211
Глюкокортикоиды, 152, 153, 154, 155, 163, 164
Глюкокортикостероиды, 152–155, 163, 164
Глюконеогенез, 218–221
Глюкуронилтрансфераза, 210
Голодание, 224, 225, 250
Гомогентизиновая кислота, 262
Гомоцистинурия, 263
Гормоны, 139–169
Группы крови, 260
Гуанин, 63, 269
Гуанозин, 63, 269
Дегидроаскорбиновая кислота, 91
Дегидрогеназы, 97
Дезаминирование аминокислот, 236, 237
Дезоксирибоза, 63, 64
Дезоксирибонуклеаза, 264
Дезоксирибонуклеиновая кислота, 62, 65
— репарация, 70
— репликация, 69
Дезоксирибонуклеопротеины, 38
Дезоксирибонуклеотиды, 64
Дезоксихолевая кислота, 291
Декарбоксилирование α -кетокислот, 126, 127
Делеции, 74
Деменция, 90
Денатурация белков, 34
Дерматансульфат, 45, 46
Диабет, 223
Диарея, 90
Диацилглицерины, 55
Дигидроксифенилаланин см. ДОФА
Дигидроксифенилэтиламин см. Дофамин
2, 4-Динитрофенол
Диоксид углерода
— образование при тканевом дыхании, 126
— транспорт кровью
Дипептидаза, 231

- Дисахариды, 42
Диспротеинемия, 252
Дисульфидные связи, 32
ДНК-Лигаза, 70
ДНК-Полимераза, 70
ДОФА, 148
Дофамин, 148, 240
Дыхательная цепь, 129
Единицы активности ферментов, 103
Железо, 277, 336
Желтуха, 283-285
Желчные кислоты, 290-291
Жирные кислоты, 52, 302
— биосинтез, 305
— катаболизм, 303
— транспорт, 303
Жировая ткань, 299, 301
Жиры, 49
— биосинтез, 299-302
— депонирование, 299-302
— мобилизация, 302, 301
— переваривание, 292-294
— транспорт, 294-299
Заменимые аминокислоты, 229
Замены нуклеотидов, 74
Злокачественная анемия, 89
Зрительный пурпур см. Родопсин
Изолейцин, 28
Изомеразы, 98
Изоферменты, 110
Изоцитрат, 126
Изоцитратдегидрогеназа, 127
Изоэлектрическая точка, 37
Иммуноглобулины, 254
Ингибирование, 104, 108
Индикан, 385
Индол, 243
Индукция синтеза белков, 71
Инициация трансляции, 73

- Иницирующий кодон, 73
Инозиновая кислота, 399
Инсулин, 143, 144, 145, 146
Интерферон, 254
Информационная РНК см. Матричная РНК, 65, 71
Ионные связи, 32
Йодтиронины, 149-151
Кадаверин, 241
Калликреин
Калий, 335
Кальциевый насос
Кальций, 338
— в мышечном сокращении, 339
— в свертывании крови, 360
— регуляция обмена, 339
Кальцитонин, 341
Кальцитриол, 340
Кальцификация, 338
Карбамоилфосфат, 245
Карбамоилфосфатсинтетаза, 245
Карбоангидраза, 273
Карбоксиглутамат, 83, 370
Карбоксидипептидилпептидаза, 333
Карбоксилазы, 91
Карбоксипептидаза, 231
Кардиолипиды, 56
Карнитин, 145, 147
Карнозин, 385
Каротины, 80
Каскадные механизмы, 142
Катаболизм, 122-123
Каталаза, 313
Катализ, 96
Катепсины, 256, 257
Катехоламины, 148
Кератансульфат, 46
 α -Кетоглутарат, 126, 237
 α -Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс, 127
Кетонные тела, 223

- 17-Кетостероиды, 164
Киназы, 97
Кислород
— в тканевом дыхании, 127–130
— токсичность, 132
— транспорт
Кобаламины, 87
Кодон, 73
Комплементарность, 69–71
Кортизол, 152
Кортикотропин, 141, 153
Кофакторы ферментов, 137
Кофермент А (КоА), 94
Кофермент Q см. Убихинон
Крахмал, 44
Креатин, 401
Креатинин, 357
Креатинкиназа, 395
Креатинфосфат, 137, 395
Креатинфосфокиназа, 395, 401
Кребса цикл см. Цитратный цикл
Крезол, 243
Ксантин, 269
Ксантинооксидаза, 269
Лактаза, 207
Лактатдегидрогеназа, 111
Лактоза, 42
Лейцин, 27
Леша-Нихана синдром, 265, 267
Лиазы, 98
Либерины, 141
Лигазы, 98
Лизин, 29
Лизосомные болезни, 321
Лизосомы, 119
Линолевая кислота, 52
Линоленовая кислота, 52
Липаза, 288
Липоевая кислота, 135

- Липопротеинлипаза, 301
Липопротеины, 296-299
Лютеинизирующий гормон, 156, 157, 159
Макроэргические связи, 133-136
 см. Высокоэнергетические соединения, 133-136
Малат, 126
Малатдегидрогеназа, 127
Малонил-КоА, 307
Мальтаза, 207
Мальтоза, 42
Матрикс митохондрий, 100, 129
Матричная РНК, 65
Мевалоновая кислота, 310
Мембраны,
 - митохондрий, 100, 129
Метаболизм, 7, 118
Метгемоглобин, 275
Метелирование
Метилкобаламин, 87
Метионин, 29
Микросомальное окисление, 389
Минералокортикоиды, 332
Минералокортикостероиды, 332
Минеральные вещества, 333
Миоглобин, 271
Митохондрии, 119
Мицеллы, 294
Молочная кислота, 214
Моносахариды, 39-42
Моча, 411
Мышечное сокращение, 394
Мышечные белки, 395
Наследственные болезни, 71
Натриевый насос, 206,
Незаменимые пищевые вещества, 120, 121
Нейропептиды, 31
Ненасыщенные жирные кислоты, 52
Никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺), 89, 117, 123
Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ⁺), 89

- Никотиновая кислота, 89
Норадреналин, 148
Нуклеиновые кислоты, 62, 264
Нуклеозидфосфаты, 67
Нуклеозиды, 62-63, 66
Нуклеопротеины, 65
Нуклеотидный код см. Биологический код
Нуклеотиды, 62-67
Одноуглеродные группы, 87
 β -Окисление, 303-305
Окислительно-восстановительный потенциал, 123
Окислительное дезаминирование, 237
Окислительное фосфорилирование, 129
Оксалоацетат, 126
Оксигеназы, 132
Оксидазы, 236, 313
Оксидоредуктазы, 97
2-Оксоглутарат см. α -Кетоглутарат,
Олеиновая кислота, 52
Олигопептидаза, 230, 231
Оперон, 71
Орнитин, 245
Орнитиновый цикл, 245-246
Острова Лангерганса, 407
Пальмитиновая кислота, 52
Пантотеновая кислота, 93
Паратгормон, 340
Пеллагра, 90
Пентоза, 40
Пентозофосфатный путь, 216-218
Пентозофосфатный цикл, 216-218
Пепсин, 230, 231
Пепсиноген, 230, 233
Пептидная связь, 31
Пернициозная анемия см. Злокачественная анемия
Пероксид водорода, 132
Перекисное окисление липидов, 312
Пиридоксальфосфат, 86
Пиридоксин, 86

- Пиримидиновые нуклеотиды, 62, 63, 270
Пировиноградная кислота, 124, 129
Пируватдегидрогеназный комплекс, 124
Пируваткарбоксилаза, 220
Пируваткиназа, 215, 215
Пищевые вещества, 120-122
Плазма крови, 356-357
Плазмин, 368
Плазминоген, 368
Подагра, 266
Полисахариды, 39, 44, 45
Половые гормоны, 156
Порфобилиноген, 277
Прегненолон, 152
Прогестерон, 158-162
Пролин, 28
Простагландины, 53, 54
Простациклины, 54
Протеины, 38
Протонный потенциал, 130
Протромбин, 359
Проферменты, 105
Пуриновые основания, 62, 63, 64, 66
Путресцин, 241
Рахит, 81
Ренин, 333
Репарация ДНК, 70
Репликация ДНК, 69
Репрессия синтеза белков, 72
Ретикулоциты, 277
Ретинол, 80
Рибоза, 40
Рибонуклеиновые кислоты, 65
Рибонуклеотиды, 62
Рибосомы, 72, 119
Рибофлавин, 85
Рибулозо-5-фосфат, 217
Рилизинг-гормоны см. Либерины
Родопсин, 80, 81

- Сахароза, 42
Сахарный диабет, 223, 224
Свертывание крови, 359–367
Серин, 29
Серин-треонин-дегидратазы, 237
Серотонин, 240
Серповидно-клеточная анемия, 275
Сиаловая кислота, 357
Симпорт, 206
Синтетаза жирных кислот, 306
Синтетазы, 98
Синтаза ВЖК, 306
Скатола, 391
Сквален, 309
Соляная кислота, 232
Соматостатин, 143
Соматотропин, 143
Статины, 141
Стеариновая кислота, 52
Стеаторея, 315
Стерины, 59
Стеркобилины, 281
Стеркобилиногены, 281
Стероидные гормоны, 152–164
Стероиды, 51
Структурные гены, 72
Субстратное фосфорилирование, 215
Субъединицы белков, 32
Сукцинат см. Янтарная кислота
Сукцинатдегидрогеназа, 127
Сукцинил-КоА, 126
Супероксиддисмутаза, 313
Супероксидный ион, 313
Супероксид-ион, 313
Сфингозин, 57
Сфингофосфолипиды, 57
Сыворотка крови, 355
Терминирующие кодоны, 73
Тестостерон, 156–158

- Тетрагидрофолиевая кислота, 92
Тиамин, 84
Тимин, 63, 270
Тимидин, 63, 270
Тиреотропин, 141
Тирозин, 28
Тирозиназа, 262
Тирозинемия, 262
Тирозинтрансминаза, 235
Тироксин, 149-151
Тканевое дыхание, 129
Токоферол, 82
Трансаминирование, 235
Транскрипция, 71
Трансляция, 72
Трансметилирование, 389
Транспортные белки
Транспортные РНК, 65
Трансферазы, 97
Трансферрин, 254, 278
Трасилол, 258
Треонин, 29
Третичная структура белков, 32
Триацилглицерины, 55, 292
Трипептидаза, 231
Трипсин, 230, 231
Трипсиноген, 230
Триптофан, 29
Тромбин, 366
Тромбоксаны, 362
Тромбопластин, 363
Тропомиозин, 403
Тропонины, 403
Убихинон, 129
Углекислый газ см. Диоксид углерода
УДФ-глюкоза, 211
УДФ-глюкуронилтрансфераза, 210
УДФ-глюкуроновая кислота, 389
Урикемия, 267

- Уробилиногены, 282
Уробилины, 282
Урокиназа, 368
Факторы свертывания крови, 359-361
Фенилаланин, 28
Фенилаланингидроксилаза, 262
Фенилкетонурия, 262
Ферритин, 278
Феррохелатаза, 277
Фетальный гемоглобин см. Гемоглобин плода
Фибрин, 359
Фибриноген, 359
Флавинадениндинуклеотид (ФАД), 85, 137
Флавинмоноклеотид (ФМН), 85, 129
Фолиевая кислота, 92
Фолликулостимулирующий гормон, 140, 141, 156-161
Фосфатидилинозит, 56
Фосфатидилсерины, 57
Фосфатидилхолины, 56
Фосфатидилэтаноламины, 57
6-Фосфоглюконатдегидрогеназа, 216
Фосфодиэстераза, 145
3'-5'-Фосфодизэфирная связь, 66
Фосфоенолпируват, 137
Фосфоенолпируваткарбоксикиназа, 220
Фосфолипиды, 56
Фосфорилирование, 127
— моносахаридов, 208, 209
— окислительное, 127-130
— субстратное, 214, 215
Фосфофруктокиназа, 213
Фруктоза, 41
Фруктоземия, 225
Фруктозо-1, 6-бисфосфат, 220
Фумарат, 126
Фумаровая кислота, 126
Хенодесоксихолевая кислота, 290
Хиломикроны, 297
Химоденин, 233

- Химотрипсин, 230, 231
Холевая кислота, 291
Холекальциферол, 81, 82
Холестерин, 59, 307-312
Холецистокинин, 233
Холин, 242, 385
Хондроитинсульфаты, 46
Цереброзиды, 58
Цианкобаламин, 87-88
3',5'-Циклоаденозинмонофосфат (цАМФ), 68
Цинга, 91
Цистеин, 29
Цистин, 29
Цистиноз, 263
Цистинурия, 263
Цитозин, 62
Цитохром P₄₅₀, 389
Цитохромы, 130
Цитохромоксидаза, 129,130
Цитрат, 126
Цитратный цикл, 125, 26, 127
Цитратсинтаза, 127
Цитруллин, 245
Челночные механизмы, 215
Четвертичная структура белков, 32
Экзопептидазы, 230, 231
Электрохимический потенциал, 130
Элонгация, 70, 71, 73
Эндонуклеазы, 70, 266
Эндопептидазы, 230
Эндоцитоз, 295
Энзимопатия, 112
Энтерогастрон, 233
Эритроцит, 275
Эстрадиол, 159,160
Эстрогены, 158,160,161
Этаноламин, 242
Юкстагломерулярные клетки, 333
Янтарная кислота, 126

Оглавление

Предисловие.....	3
Глава 1. Введение в основы биохимии.....	6
1.1 Основные правила проведения клинико-биохимических исследований	10
1.2. Принципы и основы тактики биохимических исследований.....	14
1.3. Международная система единиц измерения в клинико-биохимических исследованиях	19
1.4. Контроль качества лабораторных исследований... ..	21
1.5. Оценка качества работы медицинского лабораторного техника	23
1.6. Техника безопасности при работе в биохимических лабораториях	23
Глава 2. Химия биоорганических соединений	26
2.1. Химия белков, пептидов, аминокислот.....	26
2.2. Химия углеводов.....	39
2.3. Химия жиров (липидов).....	49
2.4. Химия нуклеиновых кислот.....	62
Глава 3. Витамины.....	79
3.1. Витамины, растворимые в жирах.....	80
3.2. Витамины, растворимые в воде.....	84
Глава 4. Ферменты.....	96
4.1. Свойства ферментов.....	96
4.2. Классификация ферментов.....	97
4.3. Классификация ферментов по сложности строения молекулы.....	98
4.4. Локализация ферментов в клетках различных тканей.....	99
4.5. Механизм действия ферментов.....	100
4.6. Кинетика биохимических ферментативных реакций. Уравнение Михаэлиса–Ментен.....	101
4.7. Специфичность действия ферментов.....	103
4.8. Активирование и ингибирование ферментов.....	104
4.9. Ферменты в медицине.....	110

4.10. Требования к ферментам, используемым в клиничко-биохимических исследованиях	114
Глава 5. Обмен веществ и энергии в организме, пути их регуляции	116
5.1. Метаболизм	118
5.2. Цикл лимонной кислоты — ЦТК — цикл Кребса.....	125
5.3. Окислительное фосфорилирование в организме человека	127
5.4. Роль кислорода в метаболизме	132
5.5. Токсичность кислорода	132
5.6. Макроэргические молекулы — 6 видов	133
5.7. Структура макроэргических соединений	136
Глава 6. Гормоны	139
6.1. Понятие об эндокринной системе	139
6.2. Гормоны-белки, гормоны-пептиды. Механизм действия на организм человека	143
6.3. Гормоны, производные аминокислот. Механизм действия на организм человека	147
6.4. Стероидные гормоны и механизм их действия на организм человека (глюкокортикоиды)	152
6.5. Гормоны половых желез. Механизм действия на организм человека	156
6.6. Современные радиоиммунологические лабораторные методы исследования функций эндокринной системы	164
Глава 7. Контроль качества лабораторных исследований	170
7.1. Внутрилабораторный контроль качества лабораторных исследований с использованием контрольных материалов	176
7.2. Методы контроля качества, не требующие контрольных материалов	196
7.3. Контроль работы приборов и оборудования	200
7.4. Принципы оценки качества измерительных приборов	201

7.5. Особенности контроля качества исследования ферментов 202

Глава 8. Обмен углеводов в норме и патологии 205

8.1. Переваривание углеводов 205

8.2. Всасывание моносахаридов 206

8.3. Судьба всосавшихся моносахаридов 206

8.4. Промежуточный обмен углеводов в организме . 209

8.5. Биохимические изменения в организме при нарушении обмена углеводов 221

Глава 9. Обмен белков в норме и патологии 229

9.1. Переваривание белков 230

9.2. Анализ желудочного сока 232

9.3. Регуляция процесса пищеварения 233

9.4. Активация ферментов переваривания белков 233

9.5. Промежуточный обмен аминокислот 234

9.6. Декарбоксилирование аминокислот в тканях. Гниение аминокислот в толстом кишечнике 238

9.7. Обмен аммиака в организме.

Биосинтез мочевины 243

9.8. Белки плазмы крови 251

9.9. Распад и обновление белков. 256

9.10. Специфичность белков 258

9.11. Белки и аминокислоты как лекарственные препараты 261

9.12. Наследственные нарушения обмена белков и аминокислот 262

9.13. Обмен сложных белков в норме и патологии ... 264

9.14. Клиническое значение определения желчных пигментов 283

Глава 10. Обмен липидов в норме и патологии . 288

10.1. Переваривание и всасывание липидов в 12-перстной кишке 288

10.2. Биосинтез ТАГ в энтероцитах, печени и жировой ткани 299

10.3. Биосинтез фосфолипидов 302

10.4. Промежуточный обмен ВЖК. β -окисление и биосинтез ВЖК в организме человека	302
10.5. Обмен холестерина в организме человека. Биосинтез холестерина	307
10.6. Перекисное окисление липидов	312
10.7. Биохимические изменения при нарушении обмена липидов в организме	315
10.9. Клинико-диагностическое значение определения показателей обмена липидов в организме человека	322
Глава 11. Водно-минеральный обмен в норме и патологии	327
11.1. Нарушения водного баланса	329
11.2. Регуляция водно-электролитного обмена	330
11.3. Минеральные вещества организма человека. Фосфатно-кальциевый обмен в организме человека.	333
11.4. Биохимия почек	343
11.5. Роль почек в поддержании КОС и осмотического давления	348
11.6. Клинико-диагностическое значение определения концентрации ионов натрия	349
11.7. Клинико-диагностическое значение определения концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови	350
11.8. Клинико-диагностическое значение определения концентрации ионов калия	351
11.9. Клинико-диагностическое значение определения концентрации ионов магния	352
Глава 12. Гемостаз	355
12.1. Характеристика факторов свертывания крови .	359
12.2. Первичный или сосудистотромбоцитарный гемостаз	361
12.3. Коагуляционный или плазменный гемостаз	363
12.4. Противосвертывающие системы крови	367
12.5. Нарушения коагуляционного гемостаза	369
12.6. Лабораторные методы исследования гемостаза. Коагулограмма здорового человека	377

Глава 13. Взаимосвязь обменов веществ	379
13.1. Биохимия печени	383
13.2. Биохимия миокарда	394
13.3. Биохимия поджелудочной железы	406
13.4. Биохимия мочи	411
Литература.....	417
Приложение.....	420
Предметный указатель.....	426

akusher-lib.ru

Издательство «Феникс»

Приглашает к сотрудничеству Авторы

- Учебников для ПТУ, колледжей и ВУЗов
- Медицинской и ветеринарной литературы
- Прикладной и технической литературы
- Литературы по спорту и боевым искусствам
- Детской и педагогической литературы
- Литературы по кулинарии и рукоделию

Все финансовые затраты берем на себя, выплачиваем высокие гонорары согласно договорам.

При принятии произведения в производство гарантируется гонорар, превышающий на 10% предложение любого Российского издательства. Рукописи не рецензируются и не возвращаются

НАШ АДРЕС:

344007, г. Ростов-на-Дону, пер. Соборный, 17
тел. (8632) 62-51-94, 62-58-34, факс 62-57-97
gleb@ic.ru

Торговая фирма «Феникс»

- Оптовая и розничная торговля книжной продукцией
- Более 50 новинок каждый месяц
- Более 1400 наименований книжной продукции собственного производства
- Более 1500 наименований книг от лучших издательств России
- Своевременная доставка книг в любую точку страны за счет Издательства контейнерами и автотранспортом
- Низкие цены и гибкая система скидок

Наш адрес:

344007, г. Ростов-на-Дону, пер. Соборный, 17
тел. (8632) 62-44-72 — для Санкт-Петербурга, Сибири и Дальнего Востока
тел. \ факс 62-57-97 — для Урала и севера европейской части России
тел. \ факс 62-45-94 — для Москвы и центра европейской части России
тел. 44-19-04 — для Краснодарского и Ставропольского краев, Северного Кавказа
e-mail: phoenix@ic.ru

Серия «Медицина для вас»

Пустовалова Лидия Михайловна

ОСНОВЫ БИОХИМИИ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ КОЛЕДЖЕЙ

Отв. редакторы: *Оксана Морозова,
Жанна Фролова*

Тех. редактор: *Галина Логвинова*

Корректор: *Олег Лукьянченко*

Компьютерная верстка: *Юрия Синдеева*

Сдано в набор 20.04.03. Подписано в печать 20.04.03.

Формат 84x108 1/32. Бумага тип. № 2.

Гарнитура Школьная.

Тираж 5 000 экз. Заказ № 347.

Издательство «ФЕНИКС»

344002, г. Ростов-на-Дону, пер. Соборный, 17

Отпечатано с готовых диапозитивов в ЗАО «Книга».

344019, г. Ростов-на-Дону, ул. Советская, 57.

Качество печати соответствует предоставленным диапозитивам.