

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

БИОХИМИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ТКАНЕЙ

Учебное пособие

Допущено Министерством образования
и науки Кыргызской Республики в качестве учебного
пособия для студентов высших учебных заведений

Бишкек – 2012

УДК 577
ББК 28.072
Б 63

Рецензенты:

д-р мед. наук, профессор Р.Р. Тухватшин,
канд. мед. наук Е.М. Бебинов

Рекомендовано к изданию Ученым советом ГОУВПО КРСУ

Б 63 **БИОХИМИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ТКАНЕЙ:**
учеб. пособие / Э.М. Кучук, Н.С. Матющенко, Ж.З. Заки-
ров, Л.П. Горборукова. Бишкек: КРСУ, 2012. 259 с.

ISBN 978-9967-05-933-7

Иллюстрированное учебное пособие дает возможность с помощью наглядных схем и пояснительного текста ознакомиться с современным состоянием биохимических проблем специализированных тканей в самых различных аспектах.

Пособие предназначено для студентов медицинских вузов по предмету «Биологическая химия». Оно также может быть полезным для биохимиков, биологов, специализирующихся в указанных областях, клинических ординаторов и врачей широкого профиля.

Б 1903010000-12

УДК 577
ББК 28.072

ISBN 978-9967-05-933-7

© ГОУВПО КРСУ, 2012

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	7
БИОХИМИЯ ПЕЧЕНИ.....	8
Биохимические особенности структурно- функциональной организации печени	9
Метаболические функции печени	16
Обмен белков, аминокислот и азотсодержащих соединений	16
Обмен углеводов	23
Обмен липидов.....	28
Желчеобразовательная и экскреторная функции	32
Обмен витаминов	33
Депонирующая функция	34
Обезвреживающая функция.....	34
Обезвреживание лекарственных и токсических соединений	35
Распад гемоглобина и образование желчных пигментов и их конъюгация.....	43
Факторы, влияющие на метаболизм лекарств.....	47
Нарушения функций печени	52
БИОХИМИЯ КРОВИ	54
Объем и физико-химические свойства крови	54
Биохимические особенности клеток крови	57
Состав плазмы крови.....	73
Белки-ферменты плазмы крови	84
Органические небелковые соединения плазмы	86
Функции крови.....	88
Гемоглобинопатии.....	117
Анемии.....	119
БИОХИМИЯ ПОЧЕК И МОЧИ.....	121
Гомеостатическая функция почек	130

Метаболическая функция почек.....	133
Общие свойства и составные части мочи.....	136
Регуляция водно-солевого обмена. Роль вазопрессина, альдостерона и ренин-ангиотензиновой системы	143
БИОХИМИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	148
Клеточные элементы соединительной ткани, их характеристика	149
Межклеточное (основное) вещество.....	154
Катаболизм коллагена.....	161
Биохимические изменения соединительной ткани при старении и некоторых патологических процессов	174
БИОХИМИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ	176
Межклеточное и основное вещество костной ткани.....	177
Регуляция метаболизма костной ткани	184
Обмен кальция и фосфора.....	190
БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ	196
Особенности химического состава и строения клеток мышечной ткани.....	199
Особенности метаболизма и энергообразования в мышечной ткани	204
Источники энергии и механизмы энергообеспечения мышечной работы.....	211
Структурная организация аппарата мышечного расслабления и сокращения	215
Молекулярные механизмы мышечного сокращения и расслабления	219
Биохимические изменения в мышечной ткани при патологии	225
Нарушение метаболизма серодечной мышцы при недостаточности кровообращения.....	227
ГЛОССАРИЙ	229
ЛИТЕРАТУРА	257

ПРЕДИСЛОВИЕ

«Биохимия» является одной из основных дисциплин, закладывающих основу профессиональных знаний врача в изучении химического строения и функций соединений, входящих в состав живых организмов и тех превращений, которым они подвергаются в процессе жизнедеятельности. Все процессы, происходящие в живом организме, тесно взаимосвязаны и зависят не только от внутренних, но и от внешних условий.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов медицинских вузов с целью освоения раздела «Биохимия специализированных тканей» и составлено в соответствии с требованиями типовой программы по биологической химии.

Целевое назначение пособия состоит в необходимости подготовки будущих специалистов не только в русле классического изучения биохимических функций основных систем жизнедеятельности организма, но и в связи с потребностью сформировать у них конкретные представления о взаимодействии фундаментальной биохимии с современной медициной.

В пособии представлена информация по наиболее важным разделам функциональной биохимии, освещающая последние достижения науки в этих областях. Для освоения представленного материала необходимо знание метаболических процессов, изучаемых в общем курсе биохимии, а также некоторых аспектов молекулярной биологии.

Учебное пособие состоит из шести разделов, отражающих общие сведения о биохимических процессах печени, крови, почек, соединительной, костной и мышечной ткани. В основу пособия положен материал лекций по профильным разделам курса для студентов медицинского факультета КРСУ. Пособие обширно по объему и включает не только медико-биологическую информацию, но и клинические данные.

В настоящем учебном пособии химические формулы, часть рисунков, таблиц приведены из прилагаемого списка литературы,

что позволит студентам успешно усвоить материал данного раздела функциональной биохимии. В конце пособия приведен глоссарий основных понятий и терминов, призванный максимально облегчить понимание изучаемого материала.

Авторы будут благодарны всем, кто посчитает возможным высказать пожелания и замечания по настоящему пособию.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

цАДФ	– аденозиндифосфорная кислота
АлАТ	– аланинаминотрансфераза
АсАТ	– аспаратаминотрансфераза
АТФ-аза	– аденозинтрифосфатаза
ГлДГ	– глутаматдегидрогеназа
Г-6-ФДГ	– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДОФА	– диоксифенилаланин
КФ	– креатинфосфат
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
МДГ	– малатдегидрогеназа
НАД+	– никотинамидадениндинуклеотид
НАДН	– НАД восстановленный
НАДФ+	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НАДФН	– НАДФ восстановленный
Нв	– гемоглобин
ОКС	– оксикортикостероиды
ОКТрФ-аза	– орнитинкарбомилтрансфераза
ПАВ	– поверхностноактивные вещества, сурфактанты
ПГ	– простагландины
СДГ	– сорбитдегидрогеназа
ФАД	– флавинадениндинуклеотид
Фн	– фосфор неорганический
ХЭ	– холинэстераза ложная
ЦТК	– цикл трикарбоновых кислот Кребса
цАМФ	– циклическая аденозинмонофосфорная кислота
ЩУК	– щавелевоуксусная кислота
ЩФ	– щелочная фосфатаза

БИОХИМИЯ ПЕЧЕНИ

Печень занимает центральное место в обмене веществ организма. Являясь органом широкого спектра биохимических процессов, печень выполняет ряд ключевых функций организма – принимает, преобразует и распределяет вещества в организме, которые приносятся кровью по воротной вене из пищеварительного тракта и продукты обмена веществ из органов и тканей организма по печеночной артерии.

В печени эти вещества подвергаются химическим превращениям и в виде промежуточных или конечных метаболитов поступают в кровь и разносятся в органы и ткани, где используются для обеспечения необходимых условий жизнедеятельности.

Функции печени в обмене веществ связаны с различными структурами гепатоцитов:

- в ядре осуществляется синтез нуклеопротеидов (ДНК, м-РНК, т-РНК),
- в ядрышках – синтез рибосомальных РНК;
- в митохондриях – реакции цикла трикарбоновых кислот, окисление жирных кислот, пирувата, аминокислот, окислительное фосфорилирование, начальный этап синтеза мочевины и глюконеогенеза, синтез кетоновых тел;
- в пластинчатом комплексе (аппарат Гольджи) осуществляется формирование гликопротеидов, гликозаминогликанов;
- в лизосомах образуется желчь, происходит внутриклеточное пищеварение, осуществляются защитные реакции;
- в микросомах происходят реакции ароматического гидроксилирования, дезаминирования, сульфокисления; в пероксисомах – нейтрализация пероксидов;
- в рибосомах – синтез белков структурных и крови (плазموпротеинов: альбуминов, факторов свертывания крови, холинэстеразы крови, лецитинхолестерин-ацилтрансферазы, апобелков и другие);

- в гранулярной эндоплазматической сети синтезируются липиды, здесь же и в гладкой эндоплазматической сети осуществляются превращения гормонов.

Важнейшими функциями печени являются:

1. Регуляторно-гомеостатическая (участие в процессах пищеварения, углеводного, белкового, липидного, водно-минерального обмена, обмена витаминов, азотистых оснований).
2. Синтез веществ, которые используются в других органах и тканях.
3. Инактивация эндогенных и экзогенных токсических веществ, а также гормонов и лекарственных препаратов.
4. Желчеобразовательная и экскреторная функции.
5. Мочевинообразовательная.
6. Депонирующая функции.

Такие разнообразные функции обусловлены особенностями строения печени, ее отдельных клеток и взаимосвязи с другими органами и тканями организма через кровеносную систему.

Биохимические особенности структурно-функциональной организации печени

Печень состоит из паренхимы, представленной печеночными клетками и соединительнотканной стромы. Ряд особенностей в структуре и функции печени определяет участие ее в обмене и регуляции обмена веществ в организме.

Печень, являясь одновременно органом с внешней и внутренней секрецией, уникальна тем, что в ней не существует «разделения труда» между клетками, вырабатывающими эндокринный и экзокринный секрет. Ее паренхиматозные клетки (гепатоциты) вырабатывают оба вида секреторных продукта. Следовательно, паренхима печени должна быть построена таким образом, чтобы каждый гепатоцит контактировал как с протоком, относящимся к системе выделения экзокринного секрета (желчи), так и кровеносными и лимфатическими сосудами, в которые он выделяет свой эндокринный секрет.

Совмещение этих функций в одних и тех же клетках возможно при условии специфических различий в структуре и ферментативном составе мембран различных компартментов гепатоцитов, их автономной специализации. Это **первая особенность** – участие печени в регуляции и обмене веществ в организме.

Вторая особенность – гепатоциты в изобилии содержат практически все органеллы, организованные в функционально-взаимосвязанные системы *с выраженной зональностью ферментативных систем*. Так гепатоциты, формирующие печеночные дольки и более крупные структурно-метаболические единицы печени, ацинусы, в зависимости от места их расположения в ацинусе, не равнозначны связаны с синусоидами многократно-ветвящимися сосудами – печеночной артерией и воротной веной, в силу чего находятся в различных условиях оксигенации. Это создает условия зональности метаболических комплексов и определяет различия в ферментативном составе и их активностью между гепатоцитами перивенозной (центральной) и перипортальной (периферической) зон ацинуса. Это связано с неодинаковым обеспечением кислородом различных ферментных систем. Так, наибольшая концентрация ферментов ЦТК, катаболизма аминокислот и жирных кислот, глюконеогенеза, мочевинообразования отмечена в перипортальной зоне, получающей более оксигенированную кровь. Поскольку компоненты реакций второй фазы биотрансформации локализованы в клетках этой зоны ацинуса, они защищены от действия токсических продуктов. В гепатоцитах периферической зоны более активны гликолиз и первая стадия биотрансформации ксенобиотиков.

Третья особенность – 25 % гепатоцитов имеют два ядра. Для клеток печени характерна полиплоидия, т. к. они находятся в разных стадиях клеточного деления и созревания: 55–80 % гепатоцитов тетраплоидны, 5–6 % – октаплоидны и только 10 % – диплоидны, что свидетельствует о высокой потенциальной возможности реализации генетической информации и полифункциональности практически всех гепатоцитов, в которых осуществляется более 500 метаболических функций в обеспечении синтеза необходимых веществ для

жизнедеятельности других органов и тканей организма. Это подтверждается наличием в клетках хорошо развитой гранулярной эндоплазматической сети и присутствием элементов комплекса Гольджи в разных отсеках гепатоцитов, обеспечивающих синтез белков, которые используются другими органами, а также клетками печени. Наличие большого количества митохондрий в гепатоцитах, достигающих 2000, а также лизосом и пероксисом также свидетельствуют об интенсивности и разнонаправленности биохимических процессов. В пероксисомах, как и в митохондриях, происходит утилизация кислорода, участвующего в реакциях микросомального окисления, в синтезе биологически активных соединений, в обезвреживании токсических веществ, образующихся в организме и поступающих в организм чужеродных соединений (**рисунок 1**).

Четвертая особенность – печень, обладая уникальной системой кровоснабжения (к ней приносится артериальная и венозная кровь), создает особенности анатомических связей с другими органами и тканями, что дает печени возможность участвовать и занимать ключевую роль в процессах интеграции и регуляции практически всех видов обмена веществ и обеспечить постоянство содержания многих жизненно важных компонентов крови. Кровь в печень поступает как по воротной вене (70 %), так и по печеночной артерии (30 %), а отдает по печеночной вене.

Система воротной вены собирает кровь, которая прошла через большую часть органов пищеварения, где в капиллярах, через которые она циркулирует, происходит всасывание продуктов пищеварения: углеводов, белков, нуклеиновых кислот, липидов, биологически активных соединений, водорастворимых витаминов, микроэлементов, а также веществ, образующихся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов кишечника.

Печеночная артерия транспортирует в клетки печени кислород, продукты обмена веществ, образованные в клетках органов и тканей, гормоны эндокринных желез, гистогормоны, а также хиломикроны, образованные в процессе пищеварения, всасывания и ресинтеза липидов в энтероцитах слизистой кишечника.

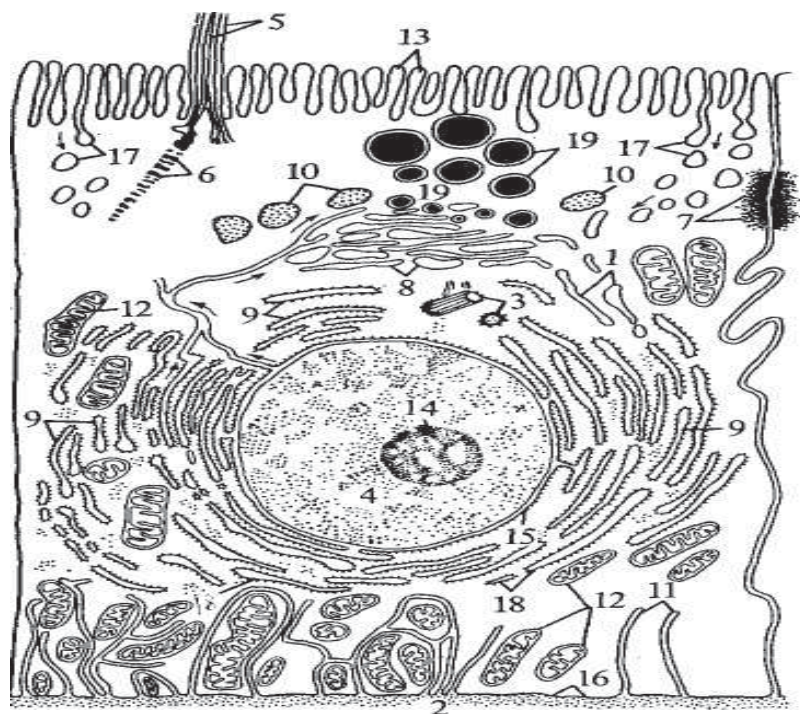


Рисунок 1 – Общая схема ультраструктуры живой клетки: 1 – агранулярная эндоплазматическая сеть; 2 – базальная мембрана; 3 – центриоль; 4 – хромосома; 5 – ресничка; 6 – корешок реснички; 7 – десмосома; 8 – комплекс Гольджи; 9 – гранулярная эндоплазматическая сеть; 10 – лизосомы; 11 – впячивания мембраны; 12 – митохондрии; 13 – микроворсинки; 14 – ядрышко; 15 – пора; 16 – плазматическая мембрана; 17 – пилцитозный пузырек; 18 – рибосома; 19 – секреторные пузырьки

Обе системы кровоснабжения печени – система воротной вены и печеночной артерии – образуют в печени объединенную мощную капиллярную сеть, которая открывается в синусоиды (видоизмененные капилляры). Общая поверхность синусоидов превышает 400 м². В синусоидах печени циркулирует смешанная кровь, поступающая из печеночной артерии и воротной вены. Из синусоидов кровь направляется к центральной печеночной вене и оттекает в нижнюю полую вену.

В полость синусоидов выходят наружной поверхностью печеночные пластинки, неплотно прикрытые эндотелиальными клетками. Печеночные пластинки образованы двумя слоями клеток – гепатоцитов (составляющих 80 % клеток печени) и 15 % эндотелиальных клеток, из которых 40 % – клетки Купффера. Каждый гепатоцит имеет два полюса – синусоидный и желчный, или билиарный. Два слоя гепатоцитов соприкасающимися поверхностями формируют желчный капилляр, в полость которого погружены микроворсинки гепатоцитов, обеспечивающих экскрецию компонентов желчи из гепатоцитов (рисунок 2).

Другой своей поверхностью гепатоциты обращены к синусоиду, стенки которого образованы эндотелиальными клетками, между которыми расположены клетки Купффера. Таким образом, гепатоциты одной поверхностью контактируют с желчью желчных канальцев, а другой – с кровью синусоидов.

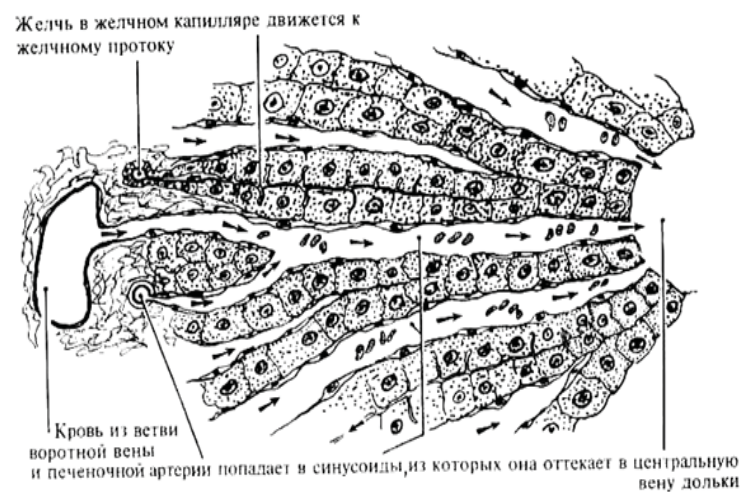


Рисунок 2 – Схема, иллюстрирующая то, как кровь из воротной вены и печеночной артерии (слева) попадает в синусоиды, которые располагаются между трабекулами и открываются в печеночную вену (справа). Показано также, каким образом желчь движется в противоположном направлении в желчных капиллярах, которые открываются в желчные протоки, лежащие в портальных зонах

Между гепатоцитами и эндотелиальными клетками синусоидов расположено пространство Диссе (рисунок 3). В пространство Диссе также обращены микроворсинки гепатоцитов, которые участвуют в транспорте веществ из крови в гепатоциты и обратно продуктов синтеза печеночных клеток. Через кровь синусоидов осуществляется обмен веществ между гепатоцитами и клетками органов и тканей организма.

Помимо гепатоцитов, контактирующих с кровью синусоидов, известны четыре клеточных типа, входящих в структуру стенок синусоидов.

Эндотелиальные клетки, образующие основу стенок синусоидов, с помощью многочисленных отростков контактируют между собой, отделяя просвет синусоидов от пространства Диссе. Пространство Диссе через щели (фенестры) между эндотелиальными клетками связано с полостью синусоидов.

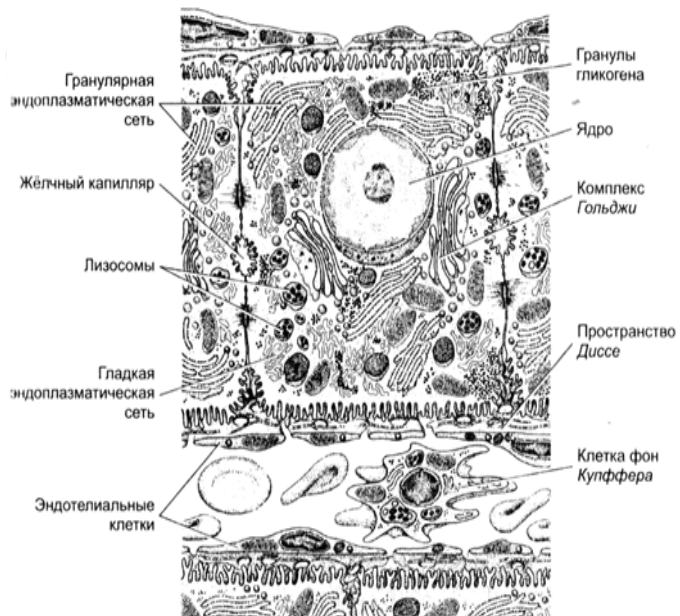


Рисунок 3 – Пространство Диссе ограничено гепатоцитами и эндотелиальными клетками, между которыми расположены клетки Купфера

Для эпителиальных клеток синусоидов характерен эндоцитоз всех типов молекул и частиц с диаметром не более 0,1 мкм, например, хиломикронов.

В цитоплазме эндотелиальных клеток содержатся многочисленные пиноцитозные пузырьки и лизосомы. Отсутствие типичной базальной мембраны, способность к эндоцитозу и наличие *фенестр* отличает эндотелий синусоидов от эндотелия других сосудов.

Клетки Купфера относятся к системе мононуклеальных фагоцитов. Они располагаются между эндотелиальными клетками в составе стенки синусоидов. В цитоплазме Купферовских клеток присутствуют лизосомы с высокой активностью пероксидазы, фагосомы, пигменты, включения железа. Клетки Купфера удаляют из крови чужеродные вещества, фибрин, избыток активированных факторов свертывания крови, участвуют в фагоцитозе стареющих и поврежденных эритроцитов, обмене гемоглобина и железа. Железо из разрушенных эритроцитов или из крови аккумулируется в виде гемосидерина для последующего использования в синтезе гемоглобина.

Метаболиты арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов РАФ, γ -ИФН вызывают активацию клеток Купфера. Активированные клетки, в свою очередь, начинают вырабатывать комплекс биологически активных веществ, таких как радикалы кислорода, активатор плазминогена, фактор некроза опухоли TNF, ИЛ-1, ИЛ-6, трансформирующий фактор роста β , которые в условиях их избыточного образования могут вызвать токсическое повреждение гепатоцитов.

Ямочные клетки – лимфоциты, располагающиеся на эндотелиальных клетках или между ними. Предполагают, что ямочные клетки могут быть НК-клетками и действовать против опухолевых и инфицированных вирусом клеток. Цитолитическое действие ямочных клеток проявляется спонтанно, без воздействия биологически активных веществ и других клеток.

Жиронакапливающие клетки (липоциты, клетки Ито) имеют отростчатую форму, локализуются в пространстве Диссе и между гепатоцитами. Клетки Ито выполняют важную роль

в метаболизме и накоплении ретиноидов. Около 50–80 % витамина А, находящегося в организме, накапливается в печени и до 90 % всех ретиноидов печени депонировано в жировых каплях клеток Ито. Эфиры ретинола поступают в гепатоциты в составе хиломикрон. В гепатоцитах эфиры ретинола конвертируются в ретинол и образуют комплекс витамина А с ретиносвязывающим белком. Комплекс секретируется в пространство Дриссе, откуда перемещается в кровь и далее в клетки органов и тканей.

Метаболические функции печени

Выполнение печенью многообразных метаболических функций облегчается благодаря тому обстоятельству, что гепатоциты первые паренхиматозные клетки, с которыми вступают в непосредственный контакт многие пищевые вещества, всосавшиеся в кишечнике и попадающие в кровь воротной системы.

В первую очередь, в печени происходит окончательная переработка и окисление пищевых продуктов, поступивших из кишечника. Часть поступивших в печень веществ транспортируется кровью дальше в другие органы и ткани, где используется для энергетических и пластических целей, но основная часть их идет на синтез белков, углеводов, липидов и других веществ в печени, в дальнейшем использующихся другими органами и тканями (рисунок 4).

Обмен белков, аминокислот и азотсодержащих соединений (синтез белков плазмы крови, факторов свертывания крови, порфиринов, мочевины, аминокислот, азотистых оснований, креатина)

Печень играет центральную роль в обмене белков, аминокислот и азотсодержащих соединений. В гепатоцитах синтезируется большинство белков плазмы крови – все альбумины, поддерживающие коллоидно-осмотическое давление крови. 75–90 % α -глобулинов и 50 % β -глобулинов продуцируются системой макрофагов, к которой относятся зубчатые ретикулоэндотелиоциты (клетки Купффера). За сутки в организме образуется 80–100 г белков, из них половина

в печени. В отличие от других органов и тканей печень значительную часть всего синтезируемого белка (преимущественно альбумина) поставляет для потребления другими органами. За сутки в печени образуется около 12 г альбумина и большая часть α - и β -глобулинов плазмы крови. Установлено, что белки печени обновляются в течение 7 дней, в то время как в других органах – 17 и более дней.

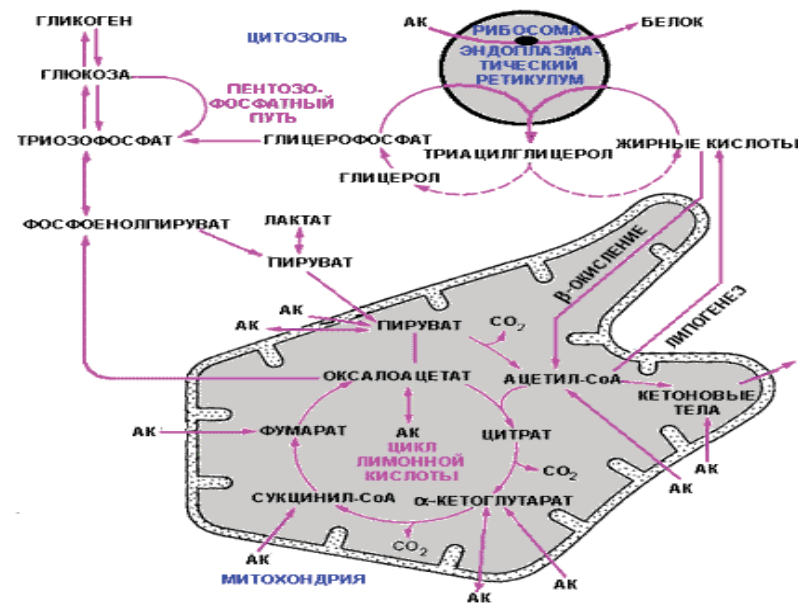


Рисунок 4 – Локализация метаболических путей в гепатоците (АК-аминокислоты)

Печень является единственным органом, где синтезируются белковые факторы, регулирующие свертывание крови – компоненты протромбинового комплекса витамина К-зависимый (факторы II, VII, IX, X) – протромбин, проконвертин, антифибринолизин, антигемофильный глобулин В, фактор Стюарта-Продэра, фибриноген, проакцелерин, фактор Розенталя (антигемофильный фактор), фибриностабилизирующий фактор (фактор XIII), а также антипротромбин и антиплазмин.

В печени синтезируются фермент крови холинэстераза, группа транспортных белков – ферритин, церуллоплазмин, транскортин и ряд белков, участвующих в транспорте гормонов и витаминов.

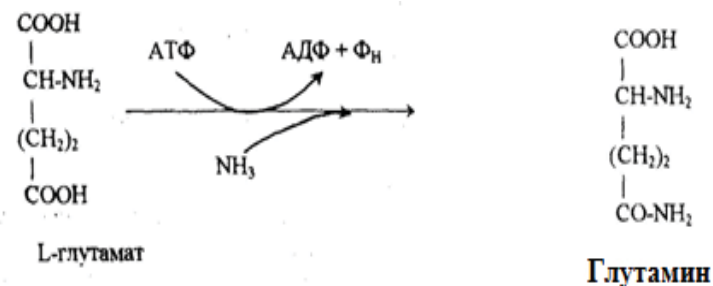
Наиболее активно протекают реакции обмена аминокислот – преаминирование, дезаминирование, образование глутамина, синтеза заменимых аминокислот, синтеза азотистых соединений из аминокислот (креатина, глутатиона, порфиринов, дипептидов – карнозина и ансерина, коферментов, холина, пантотеината, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов), окисление аминокислот с образованием аммиака и синтеза мочевины – главного пути обезвреживания аммиака, при распаде пуриновых нуклеотидов – синтез мочевой кислоты. Участие печени в обмене азотистых оснований нуклеиновых кислот проявляется в синтезе их из простых соединений и окислении пуриновых оснований до мочевой кислоты. Азотистые основания используются другими органами для синтеза нуклеотидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот, а мочевая кислота выделяется как конечный продукт обмена.

При голодании печень быстрее всех органов расходует свои белки для снабжения аминокислотами других органов, при этом потеря белков в печени составляет около 20 %, в то время как в других – не более 4 %.

Обезвреживание аммиака в организме. В клетках многих тканей имеется ряд механизмов обезвреживания аммиака. В клетках мозга, сетчатке глаз, печени, почек, мышечной ткани – одним из путей связывания и обезвреживания аммиака, образующегося в процессе распада и дезаминирования аминокислот, биогенных аминов, пуриновых оснований и других азотсодержащих веществ, является биосинтез глутамина, который одновременно служит резервной и транспортной формой аммиака в организме.

Глутамин образуется при взаимодействии глутаминовой кислоты с аммиаком в ферментативной реакции, катализируемой глутаматсинтетазой. Глутамин представляет собой нейтральное соединение, способное легко проходить через клеточные мембраны. Он доставляется кровью в печень и другие ткани, где используется в реакциях синтеза белков и азотсодержащих соединений – аспара-

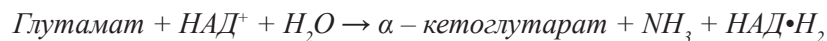
гина, глюкозамина и других аminosахаров, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, в результате чего аминогруппы глутамина включаются в разнообразные структурно-функциональные компоненты клеток.



Биосинтез мочевины. Образование глутамина в клетках тканей является лишь временным связыванием и обезвреживанием аммиака. Основным механизмом обезвреживания аммиака в организме является биосинтез мочевины в печени и аммонийных солей в почках. Печень – единственный орган, имеющий все ферменты цикла образования мочевины из аммиака (**рисунок 5**).

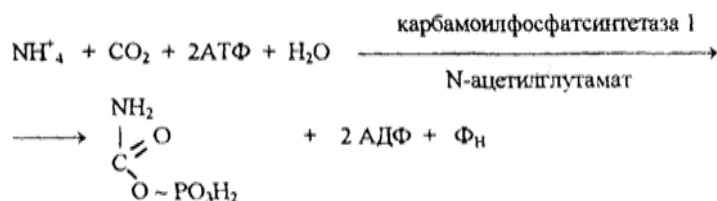
Мочевина – главный конечный продукт азотистого обмена, синтезируемый в процессе ряда ферментативных реакций орнитинового цикла мочевинообразования, протекающих в матриксе митохондрий и цитозоле гепатоцитов.

Начальные реакции синтеза мочевины протекают в митохондриальном матриксе. Первая аминогруппа, поступающая в этот цикл в виде свободного аммиака, является продуктом реакции окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты, катализируемая НАД зависимой глутаматдегидрогеназой.



Образовавшийся свободный аммиак вступает в АТФ-зависимую реакцию с двуокисью углерода – продуктом цикла трикарбоновых кислот, в результате чего синтезируется макро-

энергетическое соединение карбамоилфосфат. Реакцию катализирует митохондриальный фермент карбамоилфосфатсинтетаза 1 (КФ 6.3.4.16). Активирующим модулятором фермента служит N-ацетилглутамат.



На втором этапе цикла мочевинообразования конденсация карбамоилфосфата и орнитина приводит к образованию цитрулина. Реакцию катализирует Mg^{2+} -зависимый митохондриальный фермент орнитин-карбамоилтрансфераза. Затем кетоформа цитрулина транспортируется в цитоплазму, где преобразуется в оксоформу, и все последующие реакции орнитинового цикла локализованы в цитозоле, где донатором второй аминогруппы является аспарат.

При взаимодействии цитрулина с аспаратом под влиянием Mg^{2+} -зависимой аргининосукцинат-синтетазы образуется аргининосукцинат, который затем расщепляется аргининсукцинатлиазой на аргинин и фумарат.

Образовавшийся фумарат возвращается в митохондрии и вступает в пул промежуточных продуктов цикла лимонной кислоты. Аргинин под действием аргиназы распадается на мочевины и орнитин, последний, возвратившись в митохондрии, вновь включается в цикл мочевинообразования.

Энергетические затраты одного оборота орнитинового цикла мочевинообразования составляют три молекулы АТФ. В обеспечении бесперебойного функционирования орнитинового цикла ведущая роль принадлежит глутаминовой кислоте – глутамат является источником аминогрупп мочевины. Таким образом, в организме млекопитающих животный аммиак в ходе реакций

орнитинового цикла превращается в безвредную мочевины. Орнитинный цикл мочевинообразования в форме мочевины позволяет организму освобождаться от аммиака и бикарбоната.

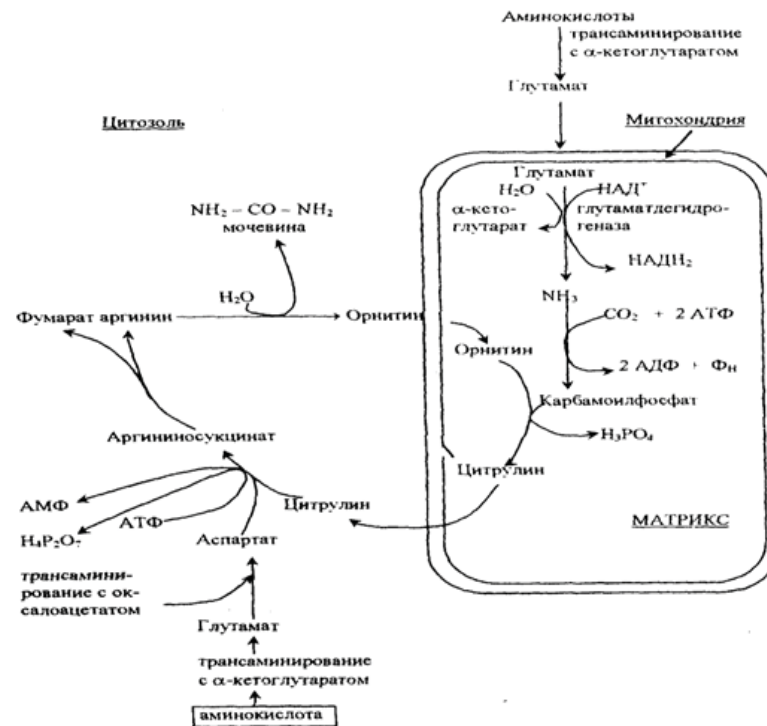


Рисунок 5 – Орнитинный цикл мочевинообразования

Необходимо подчеркнуть тесную функциональную взаимосвязь цикла лимонной кислоты и орнитинового цикла: цикл Кребса и первые реакции орнитинового цикла локализованы в митохондриях; двуокись углерода и АТФ, используемые в синтезе мочевины, обеспечиваются в основном работой цикла трикарбоновых кислот; превращение фумарата в оксалоацетат является одним из этапов цикла лимонной кислоты, а дальнейшая регенерация оксалоацетата в аспарат с участием глутамата способствует его

включению в орнитиновый цикл. Таким образом, совокупность цикла лимонной кислоты и орнитинового цикла представляет собой своеобразный биоцикл Кребса.

В орнитинном цикле мочевинообразования участвуют пять ферментов, наследственные нарушения активности которых сопровождаются нарушением синтеза мочевины. Биохимическим следствием нарушения активности любого фермента является накопление предшественников субстрата поврежденного фермента. Врожденные нарушения активности карбоамилофосфатсинтазы I сопровождаются накоплением аммиака и его предшественников – глутамина и аланина (гипераммониемия I типа), наследственные нарушения активности орнитинкарбоамилолтрансферазы являются причиной развития гипераммониемии II типа, при дефекте аргининосукцилатлиазы развивается цитрулинурия и накопление его предшественников, при дефекте аргининосукциназы накапливаются аргининоянтарная кислота и предшествующие ей метаболиты, нарушение активности аргиназы ведет к накоплению аргинина и предшествующих ему метаболитов. Гипераммониемия и вызываемые ею явления являются общим признаком для всех пяти типов наследственных нарушений орнитинового цикла. Указанные энзимопатии приводят к тяжелым расстройствам умственного развития.

Обмен порфиринов. Гем является простетической группой гемоглобина, миоглобина, митохондриальных и цитозольных цитохромов, каталазы и пероксидазы. Гем синтезируется во всех клетках, но наиболее активно синтез идет в печени и костном мозге. Эти ткани нуждаются в больших количествах гема, необходимого для образования гемоглобина и цитохромов. Непосредственными предшественниками гема и хлорофилла являются порфирин и протопорфирины. Ключевой реакцией синтеза порфиринов является реакция образования аминолевуленовой кислоты из глицина и сукцинил-КоА. Эту реакцию катализирует пиридоксальзависимый фермент митохондрий δ -аминолевулинатсинтаза (рисунок 6).

Затем происходит конденсация двух молекул δ -аминолевулиновой кислоты с образованием порфобилиногена; реакцию катализирует δ -аминолевулинатдегидрогеназа. Далее путем конденсации четырех молекул порфобилиногена образуется тетрапирольное соединение уропорфириноген, который затем модифицируется в протопорфирин IX. Последний при действии феррохелатазы присоединяет железо и превращается в гем.

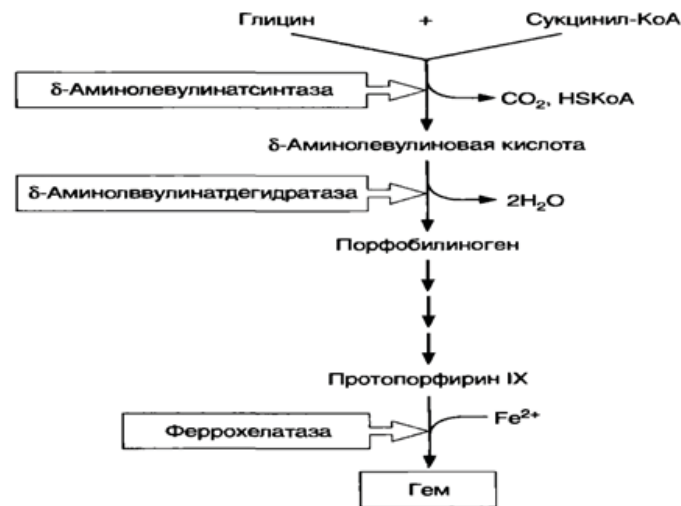


Рисунок 6 – Синтез гема

Обмен углеводов

(синтез и мобилизация гликогена, взаимопревращение моносахаридов, образование пентоз, уроновых кислот, глюконеогенез)

Печень практически является единственным органом, который поддерживает постоянный уровень глюкозы в крови даже в условиях голодания.

У человека в период между приемами пищи концентрация глюкозы в крови варьирует от 80 до 100 мг/100 мл (от 4,4 до 5,5 ммоль/л.).

Во время длительного воздерживания от приема пищи уровень глюкозы падает до 60–70 мг/100 мл (3,3–3,9 ммоль/л). При нормальном состоянии организма уровень глюкозы в крови колеблется в указанных выше пределах.

После приема пищи, богатой углеводами, в крови воротной вены увеличивается содержание глюкозы до 360 мг/100 мл (20 ммоль/л). В этих же пределах увеличивается концентрация глюкозы в синусоидах печени, что вызывает существенное увеличение активности инсулинзависимой глюкокиназы печени и поступлении в гепатоциты глюкозо-6-фосфата, что препятствует повышению уровня сахара в крови после приема пищи, концентрация глюкозы прошедшей через печень и поступившая в общий кровоток составляет 120–130 мг/100 мл.

10–15 % поступившей в печень глюкозо-6-фосфата превращается в гликоген, что обеспечивает временный резерв углеводов организма, 50–55 % – подвергается гликолитическому расщеплению, около 30 % – пентозо-фосфатному превращению, около 5 % глюкозо-6-фосфата используется на образование глюкуроновой кислоты и образование других форм гексоз.

В процессе гликолитического расщепления глюкозо-6-фосфата образующиеся промежуточные продукты используются для энергетического обеспечения функций гепатоцитов, около 35 % этих продуктов идет на синтез жирных кислот, глицерина, заменимых аминокислот и других соединений. Синтезированные триглицериды из гепатоцитов в составе липопротеидов очень низкой плотности транспортируются в жировую ткань, где резервируются в адипоцитах. Часть глюкозо-6-фосфата преобразуется в глюкуроновую кислоту, использующуюся в гепатоцитах в глюкуроноид-трансферных реакциях детоксикации и в реакциях синтеза гетерополисахаридов и олигосахаридов.

В реакциях пентозо-фосфатного пути в печени образуется НАДФН₂, используемый для восстановительных реакций в синтезе жирных кислот, холестерина и стероидных соединений. НАДФН₂ – важнейший восстановитель в реакциях митохондриального окисления, а также в восстановительных реакциях глутати-

она – одного из компонентов антиоксидантной защиты. В реакциях глюкозо-6-фосфатного пути образуются пентозо-фосфаты, необходимые для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Запасы гликогена печени служат непосредственным источником глюкозы в печени и его содержания в крови. Расщепление гликогена в печени в основном происходит фосфоролитическим путем, под действием глюкагона или адреналина по аденилатциклазному механизму с участием циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ). При фосфоролитическом превращении гликогена образовавшийся глюкозо-6-фосфат под действием глюкозо-6-фосфатазы расщепляется на свободную глюкозу и неорганический фосфат. Свободная глюкоза пополняет содержание глюкозы в крови и доставляется током крови во все органы и ткани.

В гепатоцитах из промежуточных продуктов аминокислотного обмена, молочной, пировиноградной кислот и глицерина в процессе глюконеогенеза, индуцируемого глюкокортикоидами, синтезируется глюкоза. Считается, что почти все аминокислоты за исключением лейцина, могут служить предшественниками при синтезе глюкозы. Между печенью и работающей мышцей функционируют глюкозо-лактатный и глюкозоаланиновый циклы и последний помимо участия в глюконеогенезе обеспечивает транспорт аммиака в печень (**рисунок 7**).

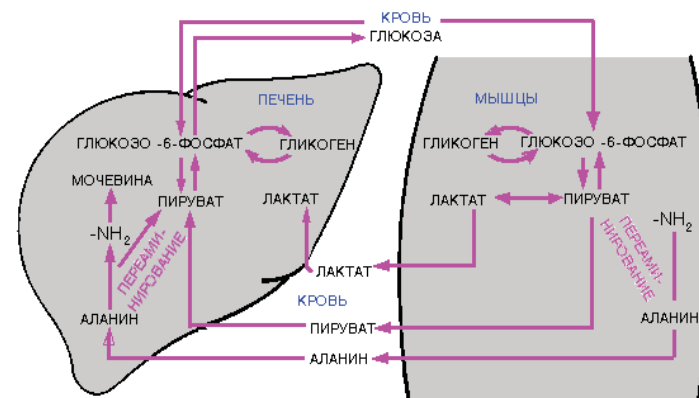


Рисунок 7 – Глюкозолактатный (цикл Кори) и глюкозоаланиновый циклы

Глюкокортикоиды, способствуя образованию глюкозы из аминокислот и синтезу гликогена, повышают содержание глюкозы в крови, препятствуют превращению глюкозы в жиры.

Большая роль в регуляции процессов утилизации и синтеза глюкозы в печени принадлежит гуморальным механизмам. Содержание глюкозо-6-фосфата играет центральную роль в саморегуляции углеводного обмена в печени. Глюкозо-6-фосфат тормозит фосфоролитическое расщепление гликогена, активирует превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозо-1-фосфат и ферментативный перенос глюкозы с уридинфосфата-глюкозы на молекулу синтезируемого гликогена.

В клетках печени мощным аллостерическим активатором фруктозо-1-фосфатазы и ингибитором фруктозо-1,6-дифосфатазы печени является фруктозо-2,6-бифосфат.

Повышение в гепатоцитах уровня фруктозо-2,6-бифосфата стимулирует реакции гликолиза и уменьшает скорость глюконеогенеза. Фруктозо-2,6-бифосфат снижает ингибирующее действие АТФ на фосфофруктокиназу-1 и увеличивает сродство этого фермента к фруктозо-6-фосфату.

Содержание фруктозо-2,6-бифосфата в печени, сердце, скелетной мускулатуре и других тканях контролируется бифункциональным ферментом, который осуществляет синтез фруктозо-2,6-бифосфата из фруктозо-6-фосфата и АТФ, а также гидролиз фруктозо-2,6-бифосфата до фруктозо-6-фосфата и $H_2PO_4^-$ – фермент одновременно обладает и киназной и бифосфатазной активностью. Под действием ц-АМФ-зависимой протеинкиназы А в клетках печени происходит фосфорилирование остатков серина в каждой из двух субъединиц бифункционального фермента, что приводит к снижению его киназной и повышению фосфатазной активности.

В регуляции активности бифункционального фермента большая роль принадлежит гормонам глюкагону и адреналину. При многих патологических состояниях (при сахарном диабете) отмечаются существенные изменения в функционировании и регуляции системы фруктозо-2,6-бифосфата. Нарушение гормонального фона при диабете, уменьшение активности инсулина и повышение вли-

яния глюкагона обуславливает повышение концентрации ц-АМФ в гепатоцитах, активации ц-АМФ-зависимого фосфорилирования бифункционального фермента, что приводит к снижению его киназной активности и повышению бифосфатазной активности. Это приводит к падению скорости фосфорилирования глюкозы в печени, а затем к снижению содержания фруктозо-6-фосфата-субстрата бифункционального фермента и, следовательно, к снижению уровня фруктозо-2,6-бифосфата. В ткани печени усиливается глюконеогенез. Таким образом, фруктозо-2,6-бифосфат, являясь важным компонентом в цепи передачи гормонального сигнала, выступает в роли посредника (мессенжера) при действии гормонов, прежде всего на процессы гликолиза и глюконеогенеза.

В печени осуществляются реакции взаимопревращения фруктозы, галактозы и глюкозы. Поступившая в печень фруктоза под действием гексокиназы фосфорилируется в положении 6 с образованием фруктозо-6-фосфата. При участии специфического фермента фруктокиназы фруктоза фосфорилируется во фруктозо-1-фосфат. Эта реакция не тормозится глюкозой (глюкозо-6-фосфат). Фруктозо-1-фосфат под действием альдолазы расщепляется на две триозы – диоксиацетон фосфат и глицероальдегид, последний под действием триоксикиназы и АТФ фосфорилируется до глицероальдегид-3 фосфата и включается в гликолиз. Известно, что метаболизм фруктозы по гликолитическому пути в печени происходит гораздо быстрее, чем метаболизм глюкозы, для которой характерна стадия катализируемой фосфофруктокиназой. При генетически обусловленной интолерантности к фруктозе или недостаточной активности фруктозо-1,6-бифосфатазы даже при наличии больших запасов гликогена в печени, наблюдается индуцируемая фруктозой гипогликемия. Галактоза, поступившая в печень, при участии АТФ и фермента галактокиназы превращается в галактозо-1-фосфат. В печени большая часть галактозо-1-фосфат под действием фермента гексозо-1-фосфат-уридинтрансферазы превращается в УДФ-галактозу.



Затем УДФ-галактоза под действием УДФ-галактозо-эпимеразы преобразуется в УДФ-глюкозу. Эти реакции обуславливают способность метаболизировать в гепатоцитах Д-галактозу, входящую в состав лактозы молока. Наследственная утрата гексозо-1-фосфатуридинтрансферазы приводит к галактоземии – заболеванию, для которого характерна умственная отсталость и катаракта хрусталика у детей первого года жизни.

Обмен липидов

(синтез жирных кислот и жиров из промежуточных продуктов углеводного и аминокислотного обмена, синтез холестерина и эфиров холестерина, фосфолипидов, образование липопротеинов, кетогенез, синтез желчных кислот, 25-гидроксилирования витамина Д₃, образование активных форм витамина А)

При обычном ритме питания и небольших физических нагрузках в крови постоянно имеются хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), которые обеспечивают ткани жирными кислотами. После приема пищи в крови повышается концентрация хиломикронов, что в большей мере зависит содержания жиров в пище (рисунок 8).

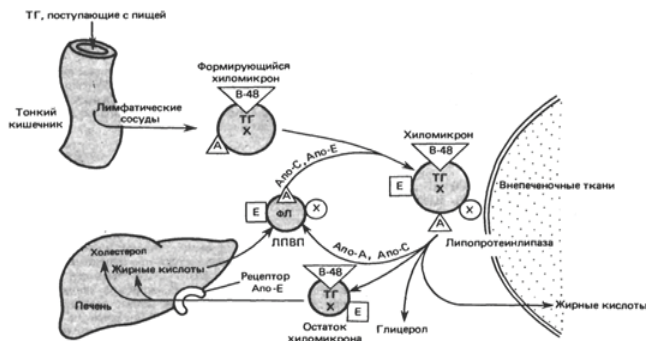


Рисунок 8 – Метаболические пути хиломикронов. Apo-A – апобелок А; Apo-B – апобелок В; Apo-C – апобелок С; Apo-E – апобелок Е; ЛПВП – липопротеин высокой плотности; ТГ – триацилглицерол; X – холестерол и его эфиры; ФЛ – фосфолипид

Концентрация же ЛПОНП в крови обусловлена содержанием углеводов в пище и активацией синтеза жиров в печени из продуктов углеводного обмена и поступивших в печень хиломикронов.

Роль печени в метаболизме липидов обусловлена ее участием в переваривании и всасывании липидов путем синтеза желчных кислот и образования желчи, наличием в гепатоцитах ферментных систем, катализирующих синтез и окисление жирных кислот, триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и его эфиров, образования кетонových тел. Основным местом образования плазменных пре-β-липопротеинов (ЛПОНП) и альфа-липопротеинов (ЛПВП) является печень (рисунок 9). В их состав включаются непредельные жирные кислоты, поступившие в печень в составе хиломикронов.

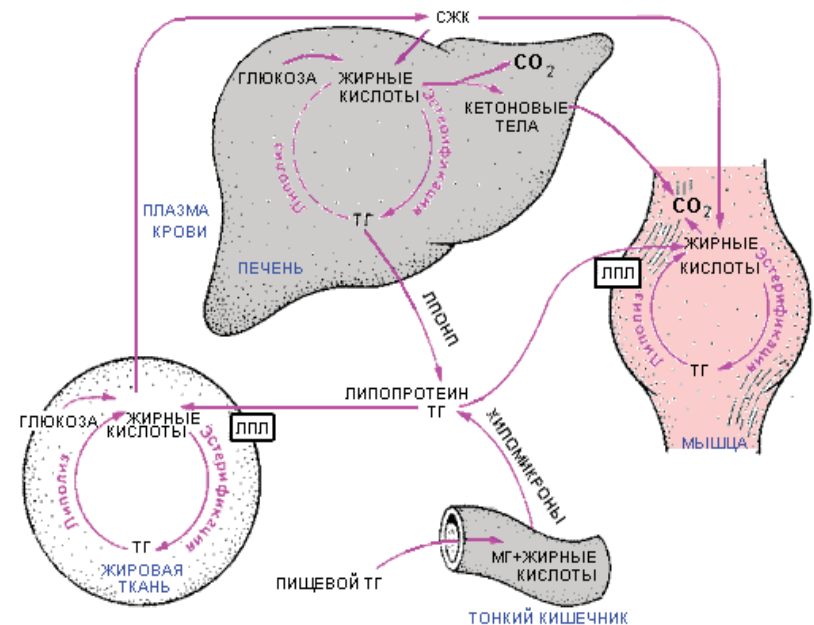


Рисунок 9 – Роль печени в обмене липидов. (ЛПЛ – липопротеид липаза, ТГ – триглицериды, МГ – моноацилглицерол, СЖК – свободные жирные кислоты)

Синтез жирных кислот в гепатоцитах происходит в пост-абсорбционный период из промежуточных продуктов углеводного обмена. Из оксалоацетата и ацетил-КоА в митохондриях образуется цитрат. Повышение содержания цитрата в матриксе митохондрий активирует перенос ацетильных радикалов в цитозоль, что стимулирует синтез жирных кислот. Активация окислительной ветви пентозо-фосфатного пути окисления глюкозо-6-фосфата стимулирует образование НАДФН₂, необходимого для синтеза жирных кислот и холестерина. Основной белок апопротеин β-100 липопротеинов синтезируется на рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикула гепатоцитов.

Синтез жирных кислот и триглицеридов происходит в гладком эндоплазматическом ретикуле, там же происходит сборка ЛПОНП (рисунок 10). Окончательное формирование пре-β-липопротеинов происходит в аппарате Гольджи. Оттуда они поступают в секреторные везикулы и в их составе доставляются к поверхности гепатоцитов и путем экзоцитоза выводятся в пересинусоидное пространство (пространство Диссе) и далее в синусоиды. Состав ЛПОНП (транспортная форма липидов): триглицериды 63–70 %, холестерина 16–20 %, фосфолипиды 10–12 %, белки 3–4 %.

Синтез фосфолипидов в печени сопряжен с реакциями оптимизации, в которых поступившие в гепатоциты через пространство Диссе непредельные жирные кислоты в составе триглицеридов хиломикронных включаются в состав синтезируемых фосфолипидов. В синтезе фосфолипидов используются аминокислота серин, этаноламин, холин, поступившие в организм с пищей. Кроме того, в гепатоцитах фосфатидилхолин образуется путем метилирования фосфотидил-этаноламина в ферментативной реакции трансметилирования с S-аденозилметионином.

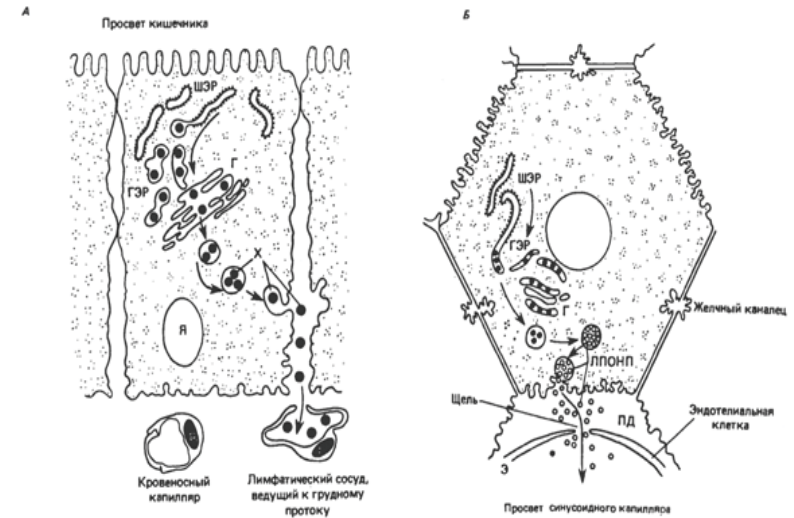
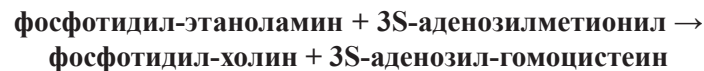


Рисунок 10 – Образование и секреция (А) хиломикронных клеткой кишечника и (Б) липопротеинов очень низкой плотности клеткой печени. ШЭР – шероховатый эндоплазматический ретикулум; ГЭР – гладкий эндоплазматический ретикулум; Г – аппарат Гольджи; Я – ядро; Х – хиломикрон; ЛПОНП – липопротеин очень низкой плотности; Э – эндотелий; ПД – пространство Диссе, заполненное плазмой крови

Фосфолипиды являются важнейшими составными частями образующихся в печени транспортных альфа липопротеидов (ЛПВП) и пре-β-липопротеидов (ЛПОНП).

Состав альфа-липопротеидов: 40–45 % белки-фермента лецитин-холестерин ацилтрансфераза, 30–36 % фосфолипиды, 20–26 % холестерина и эфиры холестерина.

В печени за сутки синтезируется до 2 г холестерина. Синтезируемые в печени холестерин в составе ЛПОНП, эфиры холестерина, и холестерин в составе альфа-липопротеидов транспортируются в кровь. ЛПОНП в плазме крови под действием гепаринзависимой липопротеинлипазы крови в процессе расщепления триглицеридов превращаются в липопротеиды переменной плотности (ЛППП), богатые холестерином. ЛППП при контакте с ЛПВП, насыщенных эфиром холестерина, в кровеносном русле обмениваются холестерином на эфиры холестерина и пре-

образуются в ЛПНП. Обогащенные эфирами холестерина ЛПНП обеспечивают массовый транспорт непредельных жирных кислот в форме эфиров холестерина в клетки рыхлой соединительной ткани, нейроны и другие высокодифференцированные клетки.

Холестерин, поступивший в ЛПВП под действием фермента лецитин-холестерин-ацил-трансферазы, этерифицируется путем переноса ацильного остатка непредельной жирной кислоты из β -положения лецитина α -липопротеинов. Двухсторонний обмен холестерина и эфира холестерина происходит также при контакте α -липопротеина с клетками тканей. Однако ЛПВП извлекают холестерин из мембран клеток, а ЛПНП наоборот снабжают клетки холестерином и эфиром холестерина. При высоком содержании жирных кислот в плазме крови в процессе расщепления триглицеридов в ЛПОНП липопротеидлипазой крови возрастает их поглощение печенью, усиливается окисление жирных кислот, что может привести к повышенному содержанию кетонных тел и холестерина в крови.

В печени 40 % холестерина превращается в первичные желчные кислоты (холевую кислоту) через ряд промежуточных соединений. Первым этапом биосинтеза желчных кислот является 7 α -гидроксилирование холестерина, катализируемый микросомальным ферментом 7 α -гидроксилазой с участием кислорода. За сутки с желчью выделяется 10 г холевой кислоты, 0,5 г холестерина, остальная часть депонируется в печени клетками Купффера.

Желчеобразовательная и экскреторная функции

Желчеобразование в печени обеспечивает участие её в процессе пищеварения, экскреторной функции, а также в процессах регуляции обмена веществ. У взрослого человека образуется 500–700 мл желчи. Процесс образования желчи в гепатоцитах протекает непрерывно, но выделяется желчь в двенадцатиперстную кишку периодически, в момент, когда в нее поступает пища из желудка. Вне процесса пищеварения в двенадцатиперстной кишке печеночная желчь депонируется в желчном пузыре. Пузырная желчь более концентрирована, чем печеночная, т. к. часть воды и электролитов реабсорби-

руются обратно в печеночные клетки. Желчь имеет слабощелочную реакцию, в ее составе содержатся минеральные соли, соли желчных кислот, холестерин, эфиры холестерина, фосфолипиды, небольшое количество мочевины, мочевой кислоты, желчные пигменты – диглюкуронид билирубина, холин и гормоны, которые, поступив в печень, конъюгируются и удаляются с желчью.

Только в печени происходит превращение холестерина в желчные кислоты и его конъюгаты, которые участвуют в процессах пищеварения липидов в кишечнике – эмульгировании жира, активировании липолитических ферментов и в роли переносчиков жирных кислот и жирорастворимых витаминов при всасывании их в кишечнике. В сутки печень вырабатывает около 10–20 г желчных кислот, из них 1/3 – на дезоксихолевую и 2/3 – на холевую кислоты.

Экскреторная функция печени связана с образованием, обезвреживанием компонентов желчи и выделением желчи в кишечник. С желчью из организма выводятся различные вещества, как синтезированные непосредственно в печени, так и поступившие из крови (в большинстве случаев после метаболических превращений и их обезвреживания в печени). К числу веществ, экскретуемых печенью в составе желчи, относятся билирубин, фосфолипиды, холестерин, ферменты (например, щелочная фосфатаза), мочевина, минеральные и другие вещества.

Обмен витаминов

Роль печени в обмене витаминов многогранна как в отношении жирорастворимых, так и водорастворимых витаминов.

Печень, продуцируя желчь, обеспечивает активное всасывание жирорастворимых витаминов и каротиноидов, которые поступают в печень в составе хиломикронов, депонируется в печени и преобразуются в активные производные этих витаминов.

Так витамин D₃ (холекальцеферон) гидроксилируется в 25-оксикальцеферол, который в клетках извитых канальцев почек, энтероцитах, остеоцитах является предшественником гистагормонов – 1,25 диоксикальцеферол, либо в 24, 25 диоксикальцеферол (ДОКФ). Под действием фермента каротиныазы из каротиноидов

синтезируется витамин А. В печени витамин А преобразуется в активные формы – ретиналь, ретиноевую кислоту, эфиры витамина А и его производные. Из водорастворимых витаминов в печени депонируются витамины В₁, В₂, В₁₂ и ряд других. Из триптофана в печени синтезируется никотиновая кислота. Водорастворимые витамины в печени преобразуются в простетические группы и коферменты сложных белковых молекул.

Депонирующая функция

Печень является основным депо гликогена (до 7 %), водорастворимых витаминов (С, В₁, В₁₂, РР, кофакторы КоА и НАД, ФАД; 96 % общего количества витамина А, Д, К), микроэлементов (Cu, Zn, Fe).

Железо входит в состав гемсодержащих белков, трансферрина и ферритина, синтезируемых в печени. Белок ферритин играет роль депо железа в клетках печени, селезенки и костного мозга. Железо аккумулируется в печени и других тканях в составе гранул гемосидерина. Гемосидерин представляет собой комплекс белков, полисахарида и Fe³⁺. Избыточное накопление гранул гемосидерина в ретикуло-эндотелиоцитах печени и селезенки может привести к повреждению функций этих органов. При недостаточном поступлении или нарушении утилизации железа развивается железодефицитная анемия.

Обезвреживающая функция

(метаболизм и экскреция промежуточных токсических продуктов обмена: гормонов, билирубина, продуктов гниения белков в кишечнике, лекарств и чужеродных веществ)

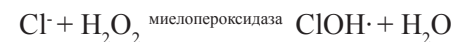
Одной из наиболее важных функций печени является ее высокая способность обезвреживать инфекционные и токсические агенты как образующиеся в организме, так и поступившие извне.

Специфическая (иммунная) защита осуществляется лимфоцитами лимфоузлов и синтезируемых в них антител (иммунноглобулинов).

Не специфические механизмы защиты от инфекционных агентов связаны с ретикулоэндотелиоцитами, макрофагами, нейтрофильными лейкоцитами, осуществляющими захват и лизис возбудителей болезни. В этих клетках в процессе фагоцитоза многократно увеличивается поглощение кислорода, который под действием специальных ферментов НАДФН-оксидазы и миелопероксидазы превращается в активные формы – пероксиды: супероксидный ион, пероксид водорода (H₂O₂), гидроксильный (ОН·), нитроксидный (ONOO·) радикалы.

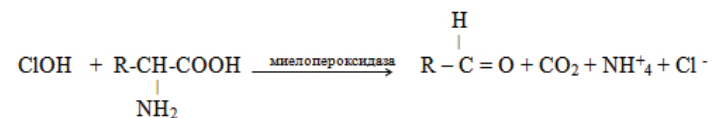


Миелопероксидазы катализируют образование гипохлорной (хлорноватистой) кислоты из пероксида водорода (H₂O₂) и галогенионов (Cl⁻, J⁻, Br⁻).



Нуклеиновые кислоты, белки, липиды бактериальных клеток повреждаются активными формами кислорода, что составляет сущность бактерицидного действия лейкоцитов.

Реакция перекисного разрушения аминокислот мембранных белков и образование токсичных альдегидов:



Обезвреживание лекарственных и токсических соединений

Детоксикация лекарственных и токсических соединений, поступающих извне и/или образующихся в результате межклеточного обмена, осуществляется путём их химической модификации. Необходимо подчеркнуть, процессы обезвреживания токсических

веществ сопряжены с реакциями синтеза и являются звеньями одной цепи, которая обычно включает две фазы.

В первой фазе вещество подвергается окислению, восстановлению, метилированию, гидроксигированию в результате чего образуются группы -ОН, -СООН, -SH, -NH₂ и некоторые другие.

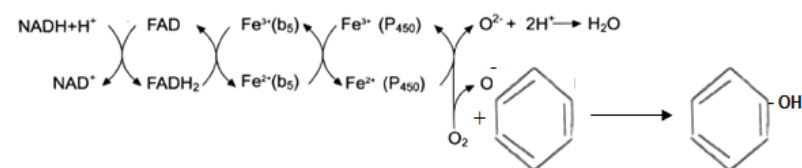
Инактивация лекарственных и ряда токсических веществ осуществляется главным образом в печени с участием ферментов, локализованных в эндоплазматическом ретикулуме (микросомах) и в митохондриях. Лекарственные вещества могут также метаболизироваться некоторыми специфическими ферментами межклеточного обмена (такими, как алко-гольдегидрогеназы, альдегид-дегидрогеназа, ксантинооксидаза, эстеразы).

Учитывая существенную роль ферментов эндоплазматического ретикулума в инактивации чужеродных веществ, метаболические превращения лекарственных веществ подразделяют на превращения, которые катализируются микросомальными ферментами печени (и, возможно, других тканей) и на превращения, которые катализируются ферментами, локализованными в других частях гепатоцитов (немикросомальные).

В реакциях первой фазы обезвреживания ведущая роль принадлежит микросомальным гидроксилазам. Эти ферменты содержатся в мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума в клетках печени, а также большинства органов, кроме мозговой и мышечной ткани, где микросомальное окисление не обнаружено. Микросомальные гидроксилазы катализируют гидроксигирование большого числа разных субстратов. В этих реакциях используется молекулярный кислород (O₂): один атом кислорода расходуется на образование гидроксильной группы, второй атом восстанавливается, образуя воду.

Моноксигеназные цепи окисления в мембранах эндоплазматической сети, представляющие собой короткие цепи переноса электронов и протонов, содержат флавопротеины, коферментами которых являются ФАД и белок (адриноксин), содержащие негемовое железо, гемопропротеин-цитохром P₄₅₀ или ц в₅ и косубстрат [НАДФН]·Н⁺.

Флавопротеид является дегидрогеназой НАДФ·Н₂, белок содержащий негемовое железо-переносчик электронов на цитохром P₄₅₀. Цитохром P₄₅₀ выполняет двойную функцию: активация молекулярного кислорода электронами, вторая – включение активированного кислорода в окисляемое вещество. Примером реакции первой фазы обезвреживания является гидроксигирование бензола:



Цитохром P₄₅₀ катализирует образование гидроксильных групп при синтезе желчных кислот, стероидных гормонов, ряда метаболитов: амины, триптамин, гистамин и ряд чужеродных соединений – этанол, фенолбарбитал, анилин, толуол и др.

Во второй фазе – в реакциях конъюгации – к токсическим веществам присоединяются глюкуроновая, серная, уксусная кислоты, таурин, цистеин, глицин, глутатион и другие соединения.

Реакциями конъюгации в печени обезвреживаются продукты превращения аминокислот, образованные под действием микрофлоры кишечника – крезол, индол, фенол, скатол, а также ряд продуктов обмена веществ, таких как билирубин, образующий диглюкоронид билирубина.

Реакции конъюгации катализируются специфическими глутатионтрансферазами, глюкуронилтрансферазами, сульфотрансферазами, метилтрансферазами и др.

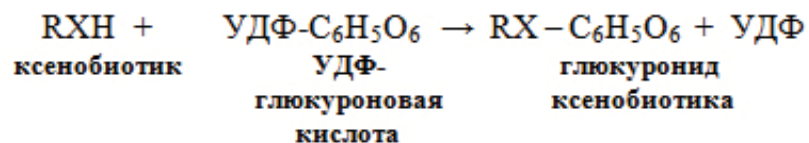
Конъюгационная, или синтетическая фаза необходима для образования нетоксичных и легко выводимых продуктов метаболизма лекарств. По механизму реакции конъюгации делятся на два типа.

Первый тип реакции. Сначала активируются конъюгирующие вещества, т. е. биомолекулы, а затем они переносятся на ксенобиотики (природные соединения) с образованием

конъюгата. Этот тип реакций конъюгации наблюдается во всех тканях организма.

Второй тип реакций. Сначала активируется ксенобиотик, который затем переносится на конъюгирующую биомолекулу с образованием конъюгата. Это редкий тип конъюгации. Он наблюдается только в печени и почках. Имеются различные группы реакций конъюгации I и II типа в зависимости от природы участвующего в них конъюгирующего вещества. В I типе реакций конъюгации выделяются глюкуронидная, сульфатная, ацетильная, метильная, тиосульфатная, а во II типе – глициновая и глутаминовая.

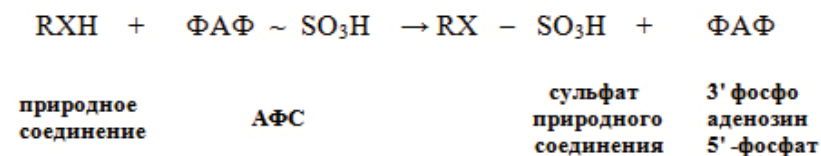
Глюкуронидная конъюгация. Источником остатков глюкуроновой кислоты в этом процессе является УДФ-глюкуроновая кислота. Глюкуронидной конъюгации подвергаются природные соединения (известны глюкурониды билирубина, стероидных гормонов, витамина D и др.) и ксенобиотики. Последние могут вступать в глюкуронидную конъюгацию, если они имеют или приобрели в ходе модификации гидроксильную, карбоксильную, аминогруппу (обычно у ароматического кольца) и реже SH-группу. Реакция конъюгации протекает с участием УДФ-глюкуронозилтрансферазы по схеме:



Среди ксенобиотиков (лекарств и ядов) глюкуронидной конъюгации подвергаются фенолы, полифенолы, фенольные стероиды, ароматические амины и т. д.

Сульфатная конъюгация. При осуществлении этой разновидности конъюгации предварительно образуется активная форма конъюгирующего веществ – 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (сокращенно ФАФС): ФАФС, который можно записать как ФАФ~SO₃H, является источником подвижных сульфатных групп, используемых для конъюгации природных соединений и ксеноби-

отиков. Природными веществами, подвергающимися сульфатной конъюгации, являются эндогенные токсические продукты гниения белков в кишечнике: индол, скатол, фенолы, а также стероиды, иодтиронины, токоферолы, нафтохиноны и др. Чтобы подвергнуться сульфатной конъюгации, ксенобиотики (кстати, так же, как и природные вещества) должны представлять собой, как правило, циклические структуры (карбоциклические или гетероциклические), содержащие свободные OH- и NH₂-группы. Реакция сульфатной конъюгации происходит с участием специального фермента сульфотрансферазы по схеме:



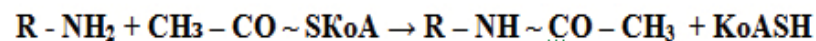
Следует отметить, что большинство веществ, структура которых подходит для сульфатной конъюгации, могут с равной долей вероятности подвергаться глюкуронидной конъюгации. Очевидно, все зависит от условий в месте локализации ферментов, осуществляющих ту или иную конъюгацию и относительной специфичности этих ферментов к субстрату.

По количеству индикана (калиевая соль индоксил серной кислоты) в моче человека можно судить не только об интенсивности процессов гниения белков в кишечнике, но и о функциональном состоянии печени.

Ацетильная конъюгация. Источником подвижных ацетильных групп в этой разновидности реакций конъюгации служит *ацетил-КоА*, который образуется в ходе распада углеводов, триацилглицеринов и аминокислот. Ацетилированию могут подвергаться природные вещества и ксенобиотики, имеющие свободную NH₂-группу. N-ацетилирование служит необходимой биохимической реакцией для синтеза производных моносахаридов (N-ацетилглюкозамина, N-ацетилгалактозамина, нейрамино-

вой кислоты), использующихся в дальнейшем синтезе гетерополисахаридов. N-ацелирование является также одним из путей обезвреживания биогенных аминов – серотонина, гистамина и др. N-ацелирование гистонов и негистоновых белков хроматина является важным механизмом регуляции транскрипции ДНК. Для природных веществ известен единственный случай O-ацелирования – это реакция образования ацетилхолина.

Ксенобиотики, содержащие свободную NH₂-группу (как правило, у ароматического кольца), подвергаются ацелированию. Оно осуществляется при участии специальной ацетилтрансферазы, называемой ариламиин-N-ацетил-трансферазой (возможно, этих ферментов несколько). Этот фермент малоспецифичен по отношению к ацелируемому ксенобиотику. Реакция протекает по схеме:



Среди ксенобиотиков, подвергающихся ацелированию, можно назвать сульфаниламиды, гидразиды изоникотиновой кислоты, производные анилина, препараты которых широко используют в лечебной практике.

Ацелированию подвергаются сульфаниламидные препараты. Под действием аминоксидаз в печени окисляется катехоламины, с участием диаминооксидаз (ДАО).

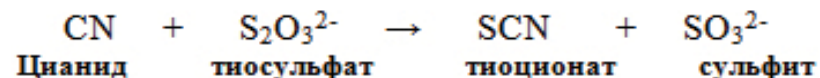
Метильная конъюгация. Конъюгирующим веществом в этой реакции являются метильные группы, источником которых служит активная форма метионина S-аденозилметионин. S-аденозилметионин участвует в многочисленных реакциях метилирования природных соединений. Он же служит донором метильных групп для реакций конъюгации ксенобиотиков (RXH) и нормальных метаболитов, которые протекают с участием метилтрансфераз по схеме:



Метилированию подвергаются ксенобиотики, содержащие NH₂-групп или азот в гетероцикле, OH- и SH-группы, т. е. происходит их N-, O- и S-метилрование. Среди препаратов, используемых в медицине, подвергаются метилированию моно- и полифенолы, гетероциклические соединения типа пиридина, хинолина, изохинолина, тиоурацила и др.

Реакции метилирования широко представлены в печени, никотиновая кислота метилируется и выводится с мочой в форме N-метилникотинамид.

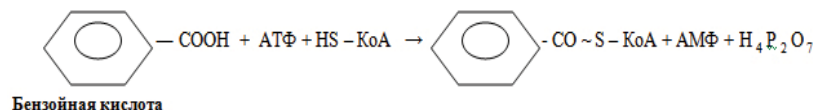
Тиосульфатная конъюгация. Эта разновидность конъюгации используется при ферментативном обезвреживании цианидов. Конъюгирующим веществом в реакции является сера тиосульфата (редко другие серусодержащие соединения). Перенос серы от тиосульфата к иону цианида катализируется специфическим ферментом тиосульфат-сульфидтрансферазой (прежнее название – роданеза) по схеме:



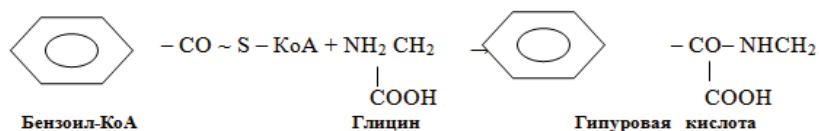
Образующийся тиоцианат значительно менее токсичен, чем цианиды. Источником тиосульфата в тканях человека являются серусодержащие аминокислоты. Тиосульфатная конъюгация возможна с цианидами неорганического (синильная кислота, цианиды натрия или калия) и органического (ацетонитрил, акрилонитрил, бензилцианид, нитрил миндальной кислоты, малонитрил, различные циангидрингликозиды и галогенцианиды и др.) происхождения, если последние освобождают в ходе гидролиза в организме цианид-ион.

Глициновая конъюгация. Относится к конъюгациям II типа, требующих предварительного активирования субстрата, но не конъюгирующего вещества. Субстратом конъюгации в принципе могут служить любые карбоновые кислоты. Но алифатические, как правило, образуются редко, поэтому основным субстратом являются циклические карбоновые кислоты.

Механизм глициновой конъюгации можно рассмотреть на примере образования гиппуровой кислоты. Согласно механизму реакций конъюгации II типа, при образовании гиппуровой кислоты сначала активируется бензойная кислота с участием *арилацил-КоА-синтетазы* по схеме:



Затем происходит перенос бензоила (в других подобных реакциях конъюгации любого активированного субстрата) на аминогруппу глицина. Этот процесс катализируется ацил-N-глицилтрансферазой, которая специфична только для ацилирования глицина.



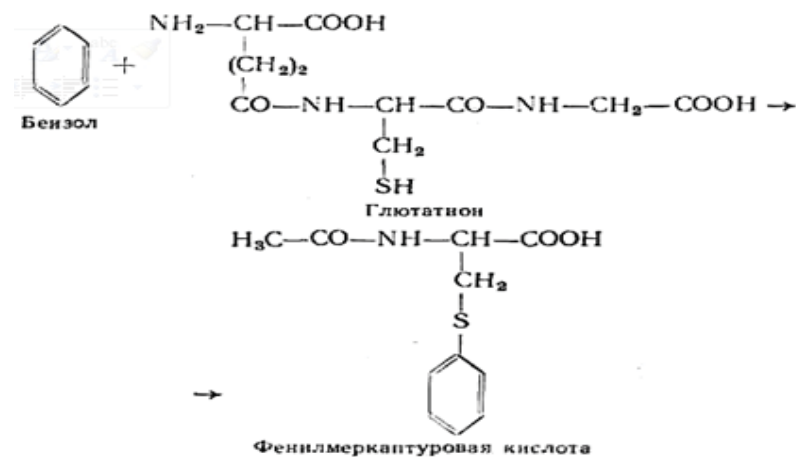
В клинике о функции печени и ее роли в обезвреживании токсических веществ судят по скорости образования и выведения гиппуровой кислоты с мочой после приема бензойной кислоты (проба Квики-Пытеля).

Аналогично проходит образование глициновых конъюгатов других соединений ароматических кислот (никотиновой), фенилзамещенных уксусных кислот (фенилуксусной, гидратроновой), (3-замещенной пропионовой кислоты (β -0-фурапропионовой), замещенных акриловых кислот (коричной, фурилакрило- β -метилкоричной, фелландреновой), стероидных кислот (холевой, дезоксихолевой).

Глутаминовая конъюгация – редкая разновидность конъюгации, которая наблюдается в ощутимых количествах у больных фенилкетонурией. У них образуются существенные количества

фенилуксусной кислоты, которая в печени и почках активируется с образованием фенилацетил-КоА и затем переносится на NH_2 -группу глутамин. При этом образуется конъюгат-фенилацетил-глутамин, выделяющийся с мочой. Глутаминовая конъюгация ксенобиотиков в норме у человека не наблюдается.

Глутатионовая конъюгация. С глутатионом могут связываться алифатические и ароматические чужеродные соединения с образованием глутатионовых конъюгатов и меркаптуровых кислот.



Распад гемоглобина и образование желчных пигментов и их конъюгация

Гем является простетической группой гемоглобина эритроцитов, миоглобина и геминовых ферментов (каталаза, пероксидаза); около 80 % всего гема организма находится в гемоглобине.

Время жизни эритроцитов составляет 110–120 дней; состарившиеся эритроциты фагоцитируются макрофагами главным образом в селезенке, а также в печени и костном мозге. Освобождающийся из гемоглобина гем повторно не используется; он распадается с образованием железа и желчных пигментов; железо реутилизируется, а желчные пигменты выводятся из организма.

Распад гемоглобина протекает в клетках макрофагов, в частности в звездчатых ретикуло-эндотелиоцитах печени (клетки Купффера), а так же в гистиоцитах соединительной ткани любого органа, в том числе, и печени. Начальным этапом распада гемоглобина является разрыв одного метинового мостика с образованием вердоглобина. От молекулы вердоглобина отщепляется атом железа и белок глобин – образуется биливердин, который восстанавливается биливердинредуктазой в билирубин (рисунок 11).

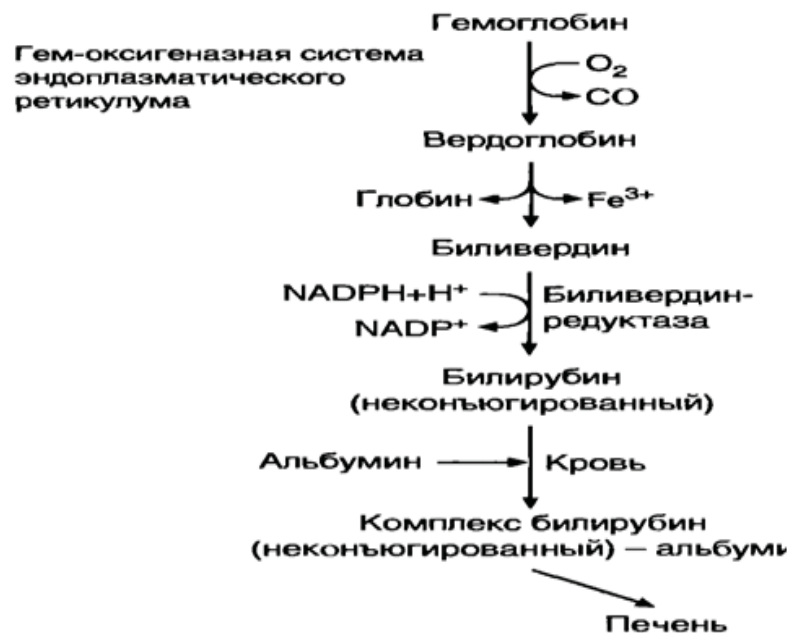


Рисунок 11 – Катаболизм гема

Основная часть билирубина образуется в клетках ретикулоэндотелиальной системы селезенки и костного мозга, а также в печени.

Образующийся билирубин, непрямой, или неконъюгированный, не дающий прямой реакции с диазореактивом, поступает в кровь. Он плохо растворим в воде и крови, и поэтому транспортируется в печень в комплексе с альбумином. Концентрация билируби-

на в крови здорового человека 1,7–17 мкмоль/л. Билирубин поступает в гепатоциты по механизму облегченной диффузии.

В печени под действием УДФ-глюкуронилтрансферазы (фермент эндоплазматического ретикулума) образуется конъюгированный билирубин (рисунок 12). Глюкуронирование происходит в 2 этапа, образуется смесь моно- и диглюкуронидов. Активность УДФ-глюкуронилтрансферазы может индуцироваться некоторыми лекарственными препаратами (фенобарбиталом). Билирубин токсичен, особенно для мозга, а глюкурониды билирубина не токсичны. Таким образом, в результате конъюгации билирубина происходит его детоксикация и облегчается выведение из организма.

Секрция конъюгированного билирубина в желчь идет с помощью механизма активного транспорта, т. е. против градиента концентрации.

Билирубинглюкуронид растворим в воде и легко выводится с желчью в кишечник. В кишечнике под действием гидролаз бактерий происходит деконъюгация, образуется непрямой билирубин и глюкуроновая кислота. Непрямой билирубин под действием бактерий превращается в стеркобилиноген и уробилиноген.

Основная часть этих веществ (95 %) выводится с калом и небольшая часть с мочой. Здоровый человек ежедневно выделяет 200–300 мг желчных пигментов с калом и 1–2 мг – с мочой.

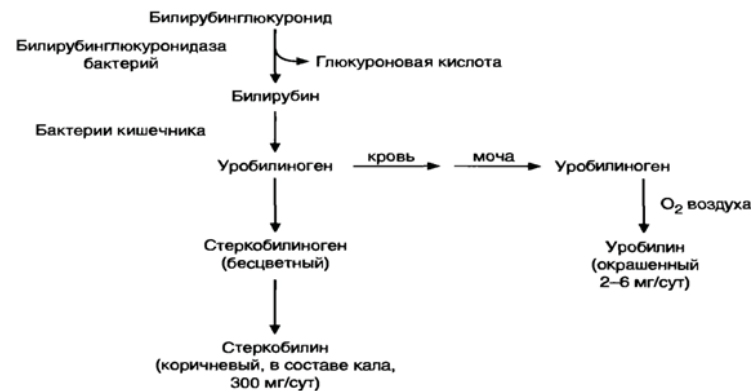


Рисунок 12 – Катаболизм билирубинглюкуронида

Под влиянием различных факторов в организме может нарушаться образование и выведение билирубина и продуктов его метаболизма. Повышение содержания билирубина в крови ведет к отложению его в тканях, проявляющееся возникновением желтого окрашивания кожных покровов и конъюнктив – желтухой.

Желтуха. Концентрация билирубина в крови здорового человека равна 0,1–1,0 мг/дл или 1,7–17 мкмоль/л. При усиленном распаде эритроцитов, закупорке желчного протока или нарушении функций печени концентрации билирубина в крови увеличивается, в результате кожа, слизистые оболочки, склера глаз окрашиваются в желтый цвет (желтуха). Желтое окрашивание кожи становится заметным, когда концентрация билирубина в крови достигает 2–3 мг/дл.

Гемолитическая желтуха. При усиленном распаде эритроцитов билирубина образуется больше и печень не успевает удалить его из крови. При гемолитической желтухе повышается концентрация непрямого билирубина в крови; кроме того, увеличивается выделение стеркобилиногенов и уробилиногенов с мочой.

Обтурационная желтуха. При закупорке желчных протоков (желчный камень, опухоль, рубец) желчь перестает поступать в кишечник, но гепатоциты продолжают ее вырабатывать. В этих условиях желчные пигменты попадают в кровеносное русло, поэтому в крови повышается концентрация как прямого, так и непрямого билирубина. Поскольку билирубин в кишечник не поступает, уробилиногенов и стеркобилиногенов в моче нет.

Печеночно-клеточная желтуха. При гепатитах повреждаются клетки печени, и вследствие этого снижается продукция желчи; кроме того, в результате повреждения паренхимы печени желчь поступает не только в желчные каналцы, но и в кровь.

Желтуха новорожденных. У плода и новорожденного количество эритроцитов в расчете на единицу массы тела больше, чем у взрослых, больше также и концентрации гемоглобина в эритроцитах. В этот период относительная скорость распада эритроцитов больше, чем в последующее время. В первые дни в крови новорожденных концентрация билирубина увеличена,

причем у части новорожденных (примерно у 25 %) увеличение значительно.

Факторы, влияющие на метаболизм лекарств

Метаболизм лекарств зависит от многих факторов. Эти факторы подразделяются на генетические, физиологические и связанные с окружающей средой.

Генетические факторы. Ряд отклонений в обычных реакциях метаболизма лекарств может быть генетически обусловлен дефектами ферментов, катализирующих эти реакции. В частности, снижение у ряда людей инактивации противотуберкулезного препарата изониазида путем его ацетилирования объясняют генетически обусловленным снижением активности печеночной ацетилтрансферазы.

Известны молекулярные болезни, вызванные дефектом УДФ-глюкуронозилтрансферазы. Они проявляются в виде двух форм наследственных гипербилирубинемий или желтух: гипербилирубинемия негемолитическая наследственная с ядерной желтухой (синдром Криглера-Наджара) и гипербилирубинемия юношеская идиопатическая семейная (синдром Жильбера-Мейленграхта). При этих молекулярных болезнях нарушена глюкуронидная конъюгация не только билирубина, но и других природных субстратов и лекарств. Поэтому назначение сульфаниламидов, салицилатов, препаратов, производных фенола, которые метаболизируются посредством глюкуронидной конъюгации, резко усиливают признаки заболевания и проявляют отрицательное действие даже в обычных дозах.

Физиологические факторы. К физиологическим факторам, которые влияют на метаболизм лекарственных веществ, относят возраст, пол, состояние питания, беременность, состояние гормональной системы и различные заболевания.

Органоспецифические факторы метаболизма лекарств. Основным органом метаболизма лекарств является печень. Поэтому при патологии печени возникают нарушения обезвреживания лекарств, что ведет к повышению их токсичности и необычно высокой активности.

Возрастные факторы метаболизма лекарств. Возраст существенно влияет на метаболизм лекарств. У новорожденных и детей примерно до восьминедельного возраста слабо развит ферментативный аппарат метаболизма ксенобиотиков. У них низкая активность монооксигеназной цепи окисления лекарств (в том числе и содержание цитохрома P450) и других ферментов, в частности УДФ-глюкуронозилтрансферазы, по сравнению со взрослым организмом. Поэтому у новорожденных встречаются физиологические желтухи. Возрастную недостаточность этих ферментов не следует путать с энзимопатиями. По мере развития организма физиологическая недостаточность фермента исчезает; энзимопатии же остаются и у взрослого человека. Возрастная недостаточность обезвреживания лекарств у детей приводит к тому, что у них быстрее и от меньшей дозы проявляются побочные эффекты лекарств.

Нейроэндокринные факторы, определяющие метаболизм лекарств. Состояние нейроэндокринной системы влияет на активность ферментов метаболизма лекарств. Усиление биотрансформации происходит в микросомах и не обусловлено изменением НАДФ-Н₂-генерирующей системы.

Состояние напряжения, стресса ведет к повышению выделения кортикотропина и соответственно глюкокортикоидов, которые увеличивают активность ферментов метаболизма лекарств. С разным действием на активность ферментов метаболизма лекарств женских и мужских половых гормонов связаны половые различия инактивации лекарств. Андрогены являются индукторами ферментов монооксигеназной цепи окисления и конъюгации лекарств, поэтому у мужчин лекарства обезвреживаются быстрее. Женщины, напротив, медленнее инактивируют лекарственные средства. Возможно, это связано с тем, что эстрогены и прогестерон угнетают гидроксирование ксенобиотиков в микросомах печени и активность УДФ-глюкуронозилтрансферазы.

Влияние факторов внешней среды на метаболизм лекарств. Существенное влияние на метаболизм лекарственных веществ в организме оказывают факторы окружающей среды, такие, как стресс, ионизирующая радиация и различные хими-

ческие вещества (чужеродные соединения). Причем, последние могут оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на метаболизм лекарственных веществ. Эти свойства ряда веществ используются как для ускорения ингибирования лекарств, так и для удлинения времени их влияния на организм.

Многие факторы внешней среды влияют на активность ферментных систем тканей организма, которые участвуют в метаболизме лекарств и тем самым изменяют их эффективность и токсичность. Замечено действие таких внешних факторов, как световой режим, температура среды, радиация и др. Действие этих факторов на ферменты реализуется не прямо, но косвенно – через нейро-эндокринную систему. В то же время влияние эндокринных факторов на различные ферменты, обезвреживающие лекарства неоднозначно: на одни ферменты они могут оказывать индуцирующее действие, на другие – или не влиять, или угнетать их активность. Поэтому влияние внешних факторов на метаболизм (разных групп лекарственных средств и, следовательно, на их активность и токсичность) зависит от того, как они воздействуют на активность ферментов, метаболизирующих конкретную химическую группу лекарственных веществ. Увеличение продолжительности светового дня снижает активность ферментных систем микросомального окисления в печени; напротив, в ночное время активность их увеличивается. Поэтому скорость метаболизма препаратов ферментами эндоплазматического ретикулаума печени ночью увеличивается, а днем уменьшается. Воздействие на организм ионизирующего облучения снижает обезвреживающую способность монооксигеназной цепи окисления лекарств в печени.

Режим и качество питания также существенно изменяет метаболизм лекарств. Голодание приводит к угнетению активности ферментов микросомального окисления большинства лекарств и повышает вероятность лекарственной интоксикации. Недостаток в пище белков оказывает примерно такое же влияние на метаболизм лекарств, что и голодание. При гиповитаминозах В₁ и В₂ снижается гидроксирование ксенобиотиков в микросомах печени.

Зависимость метаболизма лекарств от способа введения. Способ введения лекарств определяет пути их превращений. При энтеральном способе введения лекарства подвергаются гидролитическому расщеплению ферментами желудочно-кишечного тракта, при всасывании с кровью воротной вены сразу поступают в печень. Поэтому энтеральный способ введения обуславливает интенсивные метаболические превращения лекарственных средств и более быструю их инактивацию. Из этого вытекает, что энтеральный способ введения более безопасен в отношении проявления токсических свойств препарата, но, с другой стороны, требует применения больших доз его для развития специфического эффекта. Особенности метаболизма лекарств при их энтеральном введении позволяют разрабатывать препараты кишечного действия. Для этих целей блокируются активные химические группы препарата, которые освобождаются при гидролизе его ферментами кишечника. При парентеральном способе введения лекарство вообще не проходит этап полостного метаболизма и не сразу поступает в печень. Поэтому скорость метаболизма его значительно ниже, а вероятность проявления побочного действия выше. Однако требуется гораздо меньшее количество препарата для достижения его максимального эффекта.

Индукторы и ингибиторы синтеза ферментов. Большое значение в механизме регуляции ферментативных процессов метаболизма ксенобиотиков имеет применение в лечебной практике индукторов и ингибиторов синтеза этих ферментных систем. Известно свыше 200 препаратов, оказывающих индуцирующее действие на ферменты метаболизма лекарств, прежде всего микросомальных. К ним относятся бутадиион (противовоспалительное), амидопирин (болеутоляющее), новокаин (местнообезболивающее), этиловый спирт и др. Наиболее мощным индуктором служит фенобарбитал (снотворное средство). Он резко увеличивает синтез ферментов микросомального окисления в печени, воздействуя на генетический аппарат клеток печени. Увеличение количества цепей микросомального окисления приводит к повышению метаболизма природных соединений и ксенобиотиков, окисляющихся фермен-

тами этой цепи. Кроме того, фенобарбитал индуцирует синтез УДФ-глюкуронозилтрансферазы и облегчает протекание фазы конъюгации в метаболизме различных веществ. Остальные препараты обладают сходным, но более слабым действием.

Фенобарбитал индуктор синтеза цитохрома P₄₅₀ и редуктазы сопровождается инактивацией этилморфина, фенилбутазона, антипина, кумариновых препаратов, ослабляет их действие. После отмены фенобарбитала индукция прекращается, что может вызвать резкое усиление эффекта других лекарственных средств. Дозы кумариновых препаратов, вызывающие необходимый терапевтический эффект на фоне применения фенобарбитала как успокаивающего средства могут стать токсичными после его отмены. У алкоголиков активность цитохром P₄₅₀ повышена, поэтому в трезвом состоянии устранение снотворных и барбитуратов резко ускоренно и они не подвержены их действию. Одновременное применение большой дозы алкоголя и барбитуратов и других седативных средств может привести к смерти. Фенобарбитал – индуктор – активатор процессов обезвреживания эндогенных метаболитов.

Таким образом, фенобарбитал как бы «готовит» почву для обезвреживания самого себя и других веществ, поэтому его полезно использовать для этих целей в практике, например, при отравлениях или для усиления метаболизма эндогенных веществ (например, билирубина при физиологической желтухе новорожденных и врожденных гипербилирубинемиях). Назначение беременным женщинам малых доз фенобарбитала перед родами стимулирует у плода системы конъюгирования билирубина. Новорожденный, оторванный от организма матери лишается источника поступления фенобарбитала, что ведет к снижению активности процессов микросомального окисления и обезвреживания билирубина.

Индукторами ферментов лекарственного метаболизма являются биогенные препараты – тиамин, рибофлавин и их коферменты, карнитин, пантотеновая кислота, андрогены, анаболические стероиды и др. Препараты эстрогенов и прогестерона угнетают эти ферменты.

Нарушения функций печени

При повреждениях печени, вызванных инфекционными агентами и химическими веществами, нарушаются ее функции. Индикаторами этих нарушений может служить изменение содержания в крови веществ, поступающих в нее из печени (глюкозы, холестерина, фосфолипидов, витаминов и 25-гидроксикальциферола, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, креатина, карнитина и др.).

Нарушения регуляторно-гомеостатической функции отчетливо проявляются в изменениях состава белков плазмы крови: в виде диспротеинемии, т. е. нарушения соотношения белковых фракций плазмы (понижается альбумин/глобулиновый коэффициент), в снижении содержания альбуминов, фибриногена, протромбина и других белковых факторов свертывания крови, транспортных белков (α - и β -липопротеидов, трансферрина, церуллоплазмينا, гормон- и витаминтранспортующих белков), активности холинэстеразы и т. д.

При патологии печени нарушения уреогенеза выражаются в снижении содержания мочевины в крови и суточного выделения ее с мочой, а нарушение обезвреживающей функции – в снижении превращения и конъюгации метаболитов (например, билирубина, индола, скатола) и чужеродных веществ (бензойной кислоты, ариламинов, гидразидов изоникотиновой кислоты, алкоголя, и др.), поступающих с пищей или вводимых в организм.

При ферментопатиях, связанных с дефектом ферментов, участвующих в превращении лекарств, наблюдается снижение скорости метаболизма лекарственного средства. Поскольку в большинстве своем метаболизм лекарств ведет к снижению их активности и изменению токсичности, то при энзимопатиях может неожиданно проявиться ненормально повышенная чувствительность ткани организма к введенному лекарству и высокая его токсичность (побочное действие). Ферментопатии метаболизм лекарств является частой причиной отрицательного действия многих лекарств.

Подавление образования желчных кислот проявляется в снижении их содержания в желчи и в симптомах нарушения переваривания и всасывания липидов. При нарушениях экскреторной

функции печени происходит задержка во внутренних средах организма веществ, обычно выделяющихся с желчью (желчные кислоты, билирубинглюкурониды, различные лекарственные вещества и яды). По увеличению их содержания в крови и выделению с мочой можно выявить изменения экскреторной функции печени.

БИОХИМИЯ КРОВИ

Кровь является важнейшей биологической жидкостью, внутренней средой организма, обеспечивающей все клетки тела питательными материалами и кислородом и уносящей продукты обмена. Кровь – жидкая ткань организма, состоящая из форменных элементов и внеклеточной жидкой среды (**рисунок 13**), осуществляет в организме не только транспорт химических веществ, благодаря чему происходит интеграция биохимических процессов, протекающих в различных клетках и межклеточных пространствах, в единую систему, но и регуляцию гомеостаза. Кровь человека составляет примерно 8 % от массы тела. Доля клеточных элементов в общем объеме называется *гематокритом* и составляет примерно 45 %.

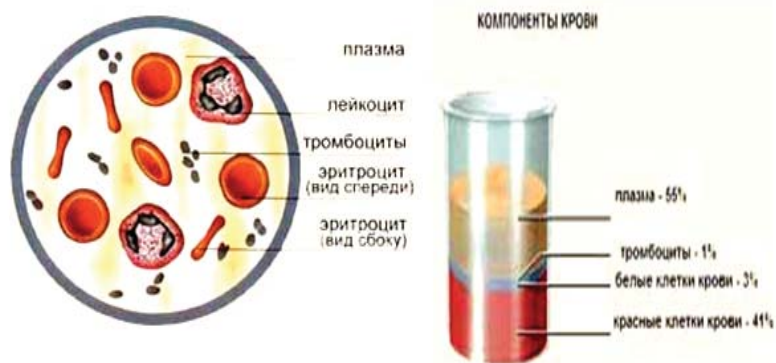


Рисунок 13 – Компоненты крови

Объем и физико-химические свойства крови

Кровь состоит из плазмы (55 % объема) и форменных элементов – эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов (45 %). Жидкая фаза, остающаяся после свертывания крови, называется *сывороткой*. Она отличается от плазмы тем, что не содержит фибриногена

и других белков, которые отделяются при коагуляции крови. **Общее количество крови** в организме взрослого человека составляет в среднем 6–8 % от массы тела, что соответствует от 5 до 6 л крови, а у женщины – от 4 до 5. Повышение общего объема крови называют гиперволемией, уменьшение – гиповолемией.

Относительная плотность крови – 1,050–1,060 зависит в основном от относительного содержания клеток крови и белков плазмы. **Вязкость крови** – 5 усл. ед., плазмы – 1,7–2,2 усл. ед., если вязкость воды принять за 1. Она обусловлена наличием в крови эритроцитов и в меньшей степени белков плазмы. **Осмотическое давление крови** в среднем составляет 7,6 атм. Оно обусловлено растворенными в ней осмотически активными веществами, главным образом неорганическими электролитами, в значительно меньшей степени – белками. Около 60 % осмотического давления создается солями натрия (NaCl). Осмотическое давление определяет распределение воды между тканями и клетками. Функции клеток организма могут осуществляться лишь при относительной стабильности осмотического давления. Если эритроциты поместить в солевой раствор, имеющий осмотическое давление, одинаковое с кровью, они не изменяют свой объем. Такой раствор называют изотоническим, или физиологическим. Это может быть 0,85 % раствор хлористого натрия. В растворе, осмотическое давление которого выше осмотического давления крови, эритроциты сморщиваются, так как вода выходит из них в раствор. В растворе с более низким осмотическим давлением, чем давление крови, эритроциты набухают в результате перехода воды из раствора в клетку. **Онкотическое давление крови** – часть осмотического давления, создаваемого белками плазмы. Оно равно 0,03–0,04 атм, или 25–30 мм рт. ст. Онкотическое давление в основном обусловлено альбуминами. Вследствие малых размеров и высокой гидрофильности они обладают выраженной способностью притягивать к себе воду, за счет чего она удерживается в сосудистом русле. При снижении онкотического давления крови происходит выход воды из сосудов в интерстициальное пространство, что приводит к отеку тканей.

Кисотно-основное состояние крови (КОС). Активная реакция крови обусловлена соотношением водородных и гидроксильных ионов. Для определения активной реакции крови используют водородный показатель рН-концентрацию водородных ионов, которая выражается отрицательным десятичным логарифмом молярной концентрации ионов водорода. В норме рН – 7,36 (реакция слабосредней); артериальной крови – 7,4; венозной – 7,35. При различных физиологических состояниях рН крови может изменяться от 7,3 до 7,5. Активная реакция крови является жесткой константой, обеспечивающая ферментативную деятельность. Крайние пределы рН крови, совместимые с жизнью, равны 7,0–7,8. Сдвиг реакции в кислую сторону называется **ацидозом**, который обуславливается увеличением в крови водородных ионов. Сдвиг реакции крови в щелочную сторону называется **алкалозом**. Это связано с увеличением концентрации гидроксильных ионов OH^- и уменьшением концентрации водородных ионов H^+ .

Химический состав крови в норме относительно постоянен. Это объясняется наличием в организме мощных регулирующих механизмов (ЦНС, гормональная системы и др.), обеспечивающих четкую взаимосвязь в работе таких важных для жизнедеятельности органов и тканей, как печень, почки, легкие и сердечно-сосудистая система. Все случайные колебания в составе крови в здоровом организме быстро выравниваются.

Клетки и внеклеточные компоненты крови имеют разное происхождение (**рисунок 14**), поэтому они являются как бы индикаторами биохимических и физических процессов тех тканей и органов, откуда они поступают в кровоток. Анализ изменения состава крови широко применяется для диагностики и контроля эффективности лечения. Изменение количественного и качественного состава и биохимии клеток крови сигнализирует о нарушениях в костном мозге. А если это касается лимфоцитов, то и в лимфоидной ткани. Большинство химических компонентов плазмы поступает из различных органов. Клеточные мембраны непроницаемы или плохопроницаемы для макромолекул (белков, ферментов), поэтому макромолекулы секретируются клетками тканей

активно (экзоцитоз). Основным источником макромолекул является печень, эндокринные железы, слизистая кишечника и сами клетки крови. Остальные органы и ткани в физиологических условиях в незначительной степени участвуют в формировании белкового состава плазмы. Низкомолекулярные компоненты плазмы имеют более разнообразное происхождение и характеризуют различные стороны метаболизма тканей. Биохимические и физиологические функции крови определяются совместным участием клеток крови и химических компонентов плазмы.

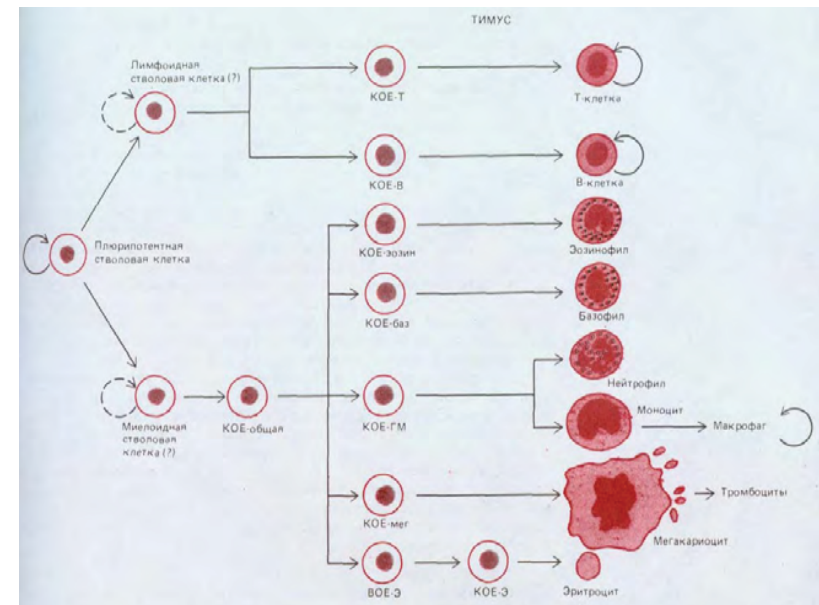


Рисунок 14 – Морфологически идентифицированные стадии клеточного созревания

Биохимические особенности клеток крови

К форменным элементам крови относятся эритроциты, лейкоциты и тромбоциты (**рисунок 15**).

Эритроциты составляют более 99 % клеток крови. Они составляют 44 % объема крови. Эритроциты – это красные кровяные

тельца, имеющие форму двояковогнутых дисков диаметром от 6 до 9 мкм, а толщиной 1 мкм с увеличением к краям до 2,2 мкм.

Эритроциты такой формы называются *нормоцитами*. Особая форма эритроцитов приводит к увеличению диффузионной поверхности, что способствует лучшему выполнению основной функции эритроцитов – дыхательной. Специфическая форма обеспечивает также прохождение эритроцитов через узкие капилляры.

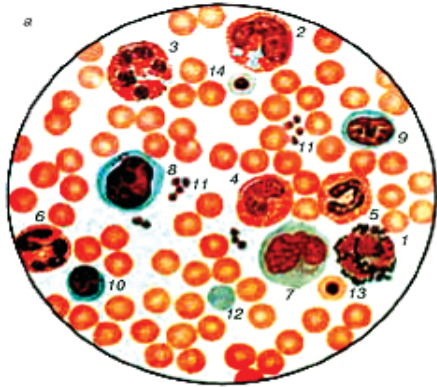


Рисунок 15 – Окрашенный мазок крови: 1–10 – лейкоциты (1–6 – гранулоциты, 7–10 – агранулоциты, 8 – лимфоцит); 11 – тромбоциты, 12–15 – эритроциты разных стадий зрелости

Мембраны эритроцитов изучены наиболее полно. Белки занимают около $\frac{1}{4}$ поверхности мембраны, «плавающая» на двойном слое липидов и частично или полностью его пронизывая (рисунок 16). Общая площадь мембраны одного эритроцита достигает 140 мкм^2 , ее масса 10^{-12} г. Липиды (холестерин, нейтральные липиды, лецитин) составляют около 40 % сухого остатка мембраны, 10 % приходится на углеводы. Специфический белок мембраны, спектрин, располагается на внутренней ее стороне, непосредственно над цитоплазмой, образуя упругую выстилку, благодаря которой эритроцит не разрушается, изменяя форму при движении в узких капиллярах и при колебаниях pH, температуры, осмотических показателей. Другой белок, гликофорин (гликопроте-

ид), пронизывает липидные слои мембраны и выступает наружу. К его полипептидным цепям присоединены группы моносахаридов. В качестве конечного остатка углеводной цепи часто выступает N-ацетилнейраминная кислота (сиаловая кислота). Если эта группа отщепляется *нейраминидазой*, ферментом находящимся в стенках кровеносных сосудов, на поверхности белка мембраны эритроцита оказываются концевые остатки галактозы. При увеличении активности нейроминидазы происходит отщепление нейромининовых и сиаловых кислот. Эритроциты становятся чужеродными (антигенами) и подвергаются фагоцитозу клетками иммунной защиты.

Интегральный белок полосы III служит каналом, через который происходит обмен ионами между цитоплазмой и внеклеточной жидкостью.

Эритроциты содержат в своем составе, как и плазма, те же вещества, но только в других соотношениях.

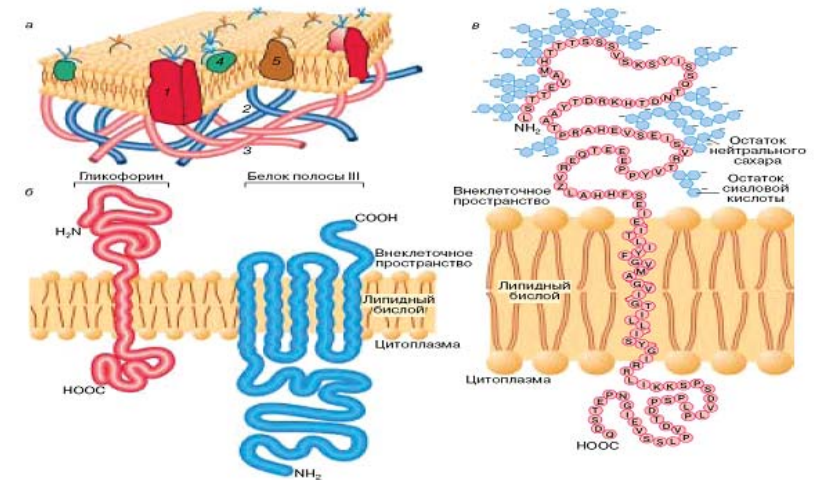


Рисунок 16 – Схематическое изображение мембраны эритроцита. а: 1 – гликофорин, 2 – спектрин, 3 – белок типа миозина (сократительный), 4 – гликопротеиды групповой спецификации крови, 5 – рецепторы трансмембранные белки; б – расположение белка полосы III; в – связи гликофорина с остатками сахаров и сиаловой кислоты

При сопоставлении химического состава эритроцитов с плазмой крови можно отметить существенные различия в содержании некоторых веществ. Так, например, глутатиона в плазме крови нет, а в эритроцитах его большое количество. Глюкоза в эритроцитах содержится значительно меньше по сравнению с плазмой. В эритроцитах содержится больше фосфатидов, в частности лецитинов, являющихся составной частью оболочек эритроцитов. Особенно резко отличаются эритроциты по содержанию калия. Если в плазме крови калия содержится в среднем 20 мг %, то в эритроцитах 450 мг %. Это не случайно, так как калий играет очень большую роль в процессе выделения из организма угольной кислоты.

В отличие от плазмы в эритроцитах содержится значительно меньше натрия, но много железа, являющегося составной частью гемоглобина. Гемоглобин составляет до 30 % массы эритроцита.

Эритроциты в организме живут не более 120 дней; в организме взрослого человека ежедневно распадается 1–2 млн. эритроцитов и столько же образуется новых. Эритропоэз стимулируется гликопротеином эритропоэтином. Эритропоэтин образуется в почках из белка-предшественника, имеющегося в циркулирующей крови. Концентрация эритропоэтина в крови увеличивается при гипоксии и потере крови. Разрушаясь в печени и селезенке, они служат источником образования пигментов желчи и мочи. Синтезируются эритроциты в костном мозгу. Важную роль в синтезе их играют витамин B_{12} и фолиевая кислота.

Эритроциты выполняют в организме следующие функции:

- дыхательная – транспорт газов: перенос O_2 и CO_2 . Он возможен благодаря большому содержанию гемоглобина и высокой активности фермента карбоангидразы: перенос кислорода от альвеол легких к тканям и углекислого газа от тканей к легким;
- регуляция pH крови благодаря одной из мощнейших буферных систем крови – гемоглобиновой;
- трофическая – перенос на своей поверхности аминокислот от органов пищеварения к клеткам организма;

- защитная – адсорбция на своей поверхности токсических веществ;
- участие в процессе свертывания крови за счет содержания факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови;
- эритроциты являются носителями разнообразных ферментов (холинэстераза, угольная ангидраза, фосфатаза) и витаминов (B_1 , B_2 , B_6 , аскорбиновая кислота);
- эритроциты несут в себе групповые признаки крови.

Зрелые эритроциты не имеют ядер, рибосом, митохондрий, лизосом. Поэтому обмен эритроцитов имеет ряд особенностей (рисунок 17).

1. В зрелых эритроцитах не идут реакции биосинтеза белков.
2. Образование энергии – только путем гликолиза, субстрат – только глюкоза-6-Ф. Особенностью гликолиза в эритроцитах является наличие шунта, приводящего к образованию 2,3-дифосфоглицерата-аллостерического модификатора гемоглобина.

В эритроцитах существуют механизмы предохранения гемоглобина от перекисного окисления.

1. Активно протекает ГМФ-путь распада глюкозы, дающий НАДФ. H_2 .
2. Высока концентрация глутатиона-пептида, содержащего SH-группы.

Эритроциты относятся к клеткам с анаэробным типом энергии. В них имеются отдельные дегидрогеназы цикла Кребса и ферменты дыхательной цепи, что свидетельствует о том, что незрелые эритроциты (ретикулоциты образуются из стволовых клеток) содержали митохондрии. Глюкоза потребляется эритроцитами из плазмы. За час все эритроциты используют 0,7 г глюкозы. Энергия гликолиза (90 %) используется главным образом для поддержки трансмембранного градиента ионов Na^+ и K^+ .

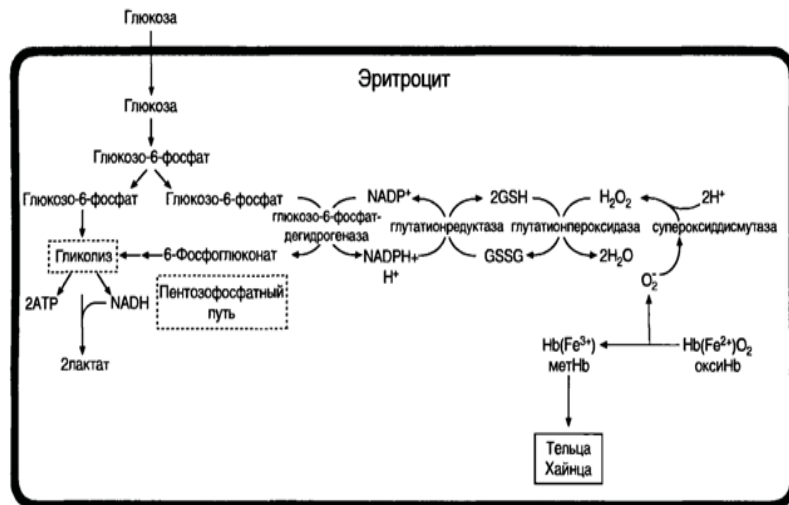


Рисунок 17 – Метаболизм эритроцитов

В процессе обмена веществ образуются **активные формы кислорода** (АФК). Эти соединения являются *сильными окислителями* или крайне реакционноспособными *свободными радикалами*, которые разрушают клеточные структуры и функциональные молекулы. Особенно подвержены АФК-повреждению эритроциты, для которых из-за их транспортной функции характерна высокая концентрация кислорода. Высокое содержание кислорода в эритроцитах вызывает повышение скорости образования супероксидного анион-радикала ($\bullet\text{O}_2^-$), H_2O_2 (пероксида водорода) и OH (гидроксил-радикала). Постоянным источником активных форм кислорода в эритроцитах является неферментативное окисление гемоглобина:



Активные формы кислорода могут вызвать гемолиз эритроцитов в процессе ПОЛ мембранных структур. Эритроциты обладают системой (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион-

пероксидаза), способной инактивировать АФК и ликвидировать нанесенные ими повреждения. Для этого необходимы вещества, обеспечивающие поддержание в эритроцитах *нормального обмена* веществ. Метаболизм в эритроцитах в сущности ограничен *анаэробным гликолизом и гексозомонофосфатным путем* (ГМП). Образующийся при гликолизе **АТФ** служит прежде всего субстратом *Na⁺/K⁺-АТФ-азы*, которая поддерживает мембранный потенциал эритроцитов и обеспечивает восстановление НАД. При гликолизе образуется также эффектор **2,3-ДФГ**. В ГМП образуется **НАДФН+H⁺**, который поставляет H⁺ для регенерации восстановленного глутатиона из глутатион-дисульфида с помощью *глутатион-редуктазы*. **Глутатион**, трипептид Glu-Cys-Gly, находящийся почти во всех клетках в высокой концентрации. Глутатион содержит нетипичную γ -связь между Glu и Cys. Восстановителем здесь является тиольная группа цистеинового остатка. Две молекулы восстановленной формы при окислении образуют дисульфид. Восстановленный глутатион – самый важный антиоксидант эритроцитов, он служит коферментом при восстановлении *метгемоглобина* в функционально активный гемоглобин. Важным защитным ферментом является также селенсодержащая *глутатион-пероксидаза*. С помощью восстановленного глутатиона осуществляется детоксикация H_2O_2 , а также гидропероксидов, которые возникают при реакции АФК с ненасыщенными жирными кислотами мембраны эритроцитов (**рисунок 18**).

При генетическом дефекте глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и приеме некоторых лекарств, являющихся сильными окислителями, потенциала глутатионовой защиты может оказаться недостаточно. Примерно у 5 % людей снижена активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах (фермент пентозо-фосфатного цикла). Такие люди гораздо чувствительнее к окислителям, в частности при лечении противомаларийным препаратом примахином, у них возникает гемолиз. В норме супероксиддисмутаза катализирует образование пероксида водорода, который под действием глутатионпероксидазы превращается в H_2O . При недостаточной активности ферментов

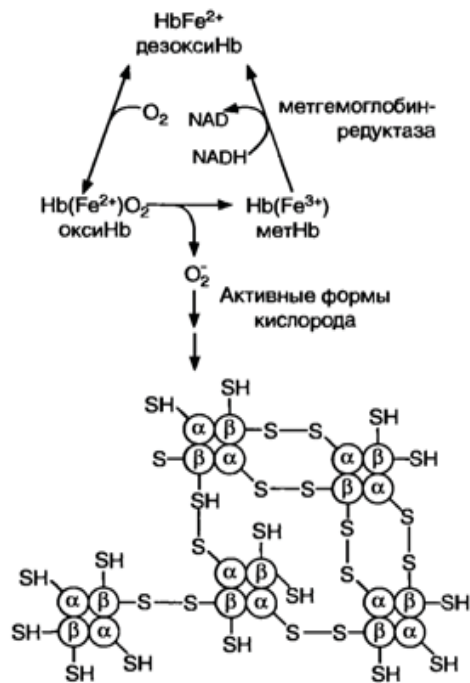


Рисунок 18 – Образование телец Хайнца – агрегация гемоглобина

обезвреживания активных форм кислорода между протомерами метгемоглобина образуются дисульфидные связи и они агрегируют. Тельца Хайнца способствуют разрушению эритроцитов при попадании их в мелкие капилляры. Активные формы кислорода разрушают мембраны, вызывая перекисное окисление липидов мембраны. При наследственном дефекте метгемоглобинредуктазы в эритроцитах (семейство метгемоглобина) концентрация метгемоглобина в крови может достигать 40 % от всего гемоглобина, что приводит к резкому нарушению снабжения тканей кислородом.

Лейкоциты в отличие от эритроцитов, имеют пространственно организованные системы дыхательных и гликолитических ферментов, содержат гликоген, обеспеченность которым пропорциональна обеспеченности глюкозой. Лейкоциты, выполняющие защитные функции, способны к фагоцитозу, отличаются усилением гликолиза и пентозофосфатного пути, богаты различными протеолитическими ферментами. В том числе много активных протеаз, локализованных в лизосомах и расщепляющих чужеродные белки. В лизосомах лейкоцитов в значительных количествах содержатся рибонуклеазы

и фосфатазы. В период фагоцитоза ускоряется обновление фосфатидной кислоты и инозитолсодержащих фосфолипидов. Это связано с их ролью в функционировании мембран, компоненты которой усиленно расходуются в процессах фагоцитоза. Поглощение бактерий фагоцитами сопровождается резким увеличением количества потребляемого кислорода с образованием перекиси водорода и увеличивается активность пероксидазы, что способствует окислению чужеродных частиц (антибактериальное действие).

Основные механизмы фагоцитоза. В ответ на инфекционные агенты и другие стимуляторы в гранулематозных клетках происходит респираторный взрыв. Он является главным источником супероксидного аниона, H_2O_2 , гидроксильных радикалов, гипохлорида (HOCl), оксида азота (NO). Этот процесс продолжается 30–40 мин, сопровождается резким повышением поглощения кислорода и поэтому называется респираторным взрывом (рисунок 19). Активация НАДФН-оксидазы, которая локализована на мембране клетки, вызывает образование супероксидного аниона. При фагоцитозе мембрана впячивается, затем образуется эндосома и супероксид вместе с бактериальной клеткой оказывается в эндосоме. Супероксидный анион генерирует другие активные молекулы, включая H_2O_2 и гидроксильные радикалы. Миелопероксидаза – гемсодержащий фермент – находится в гранулах нейтрофилов, секретируется в эндосому, где образуется HOCl и другие хлориды. В результате мембраны и другие структуры бактериальной клетки разрушаются. Нормальные лейкоциты содержат белок, идентичный γ -глобулину плазмы, а после иммунизации обнаруживаются антитела, образующиеся в результате индуцированного синтеза. С лимфоцитами иммунизированного организма могут переноситься и специфические антитела. Следовательно, лимфоциты могут служить источником пассивного иммунитета.

Способность лейкоцитов к интенсивному синтезу белка, в частности антител, подтверждается высокой скоростью обновления в них РНК. Этот процесс в лимфоцитах в значитель-

ной степени зависит от фолиевой кислоты и ее коферментных форм (дигидрофолатредуктазы). Торможение этого фермента антагонистами фолиевой кислоты используется в терапии некоторых форм рака.

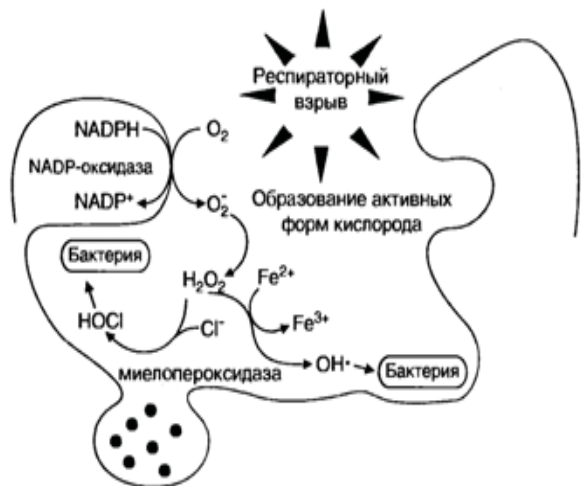


Рисунок 19 – Образование активных форм кислорода активированными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами в процессе респираторного взрыва

В клинике имеет значение не только общее количество лейкоцитов, но и процентное соотношение всех видов лейкоцитов, получившее название *лейкоцитарной формулы*, или *лейкограммы* (таблица 1).

Нейтрофилы являются самой многочисленной группой. Основная их функция – фагоцитоз бактерий и продуктов распада тканей с последующим перевариванием их при помощи лизосомных ферментов (протеазы, пептидазы, оксидазы, дезоксирибонуклеазы). Нейтрофилы оказывают цитотоксическое действие, а также продуцируют интерферон, обладающий противовирусным действием. Активированные нейтрофилы выделяют арахидоновую кислоту, которая является предшественником лейко-

Таблица 1 – Лейкоцитарная формула здорового человека (в %)

		Лейкоцитарная формула здорового человека (в %)			
		Гранулоциты		Агранулоциты	
Нейтрофилы	Палочко-ядерные	1–5	0–1	Лимфоциты	25–40
	Сегментоядерные	45–65	0–1	Моноциты	2–8

триенов, тромбоксанов и простагландинов. Эти вещества играют важную роль в регуляции просвета и проницаемости кровеносных сосудов и в запуске таких процессов, как воспаление, боль и свертывание крови.

Энергетическое обеспечение нейтрофилов происходит за счет гликолиза и менее активно путем окислительного фосфорилирования. Глюкоза, поглощаемая клетками, превращается в пентозофосфатном цикле и участвует в синтезе гликогена.

Так как нейтрофилы проявляют антимикробное действие, характерной особенностью их обмена является наличие ферментов, продуцирующих H_2O_2 (миелопероксидаза) и супероксидазный радикал (НАДФН-оксидаза).

Эозинофилы также обладают способностью к фагоцитозу. Основной функцией эозинофилов является обезвреживание и разрушение токсинов белкового происхождения, чужеродных белков, а также комплекса антиген-антитело. Эозинофилы продуцируют фермент гистаминазу, который разрушает гистамин, освобождаясь из поврежденных базофилов и тучных клеток при различных аллергических состояниях, глистных инвазиях, аутоиммунных заболеваниях. Эозинофилы способны синтезировать белки, хотя этот процесс малоактивен. Образование энергии особенно активно происходит в гликолизе; мало активен процесс окислительного фосфорилирования. В этих клетках, как и в нейтрофилах, имеются пероксидаза большой набор лизосомальных ферментов, но отсутствует лизоцим. Эозинофилы способны накапливать и инактивировать гистамин. В них содержится профибринолизин, участвующий в процессе «растворения» тромба, и ферменты, инактивирующие брадикинин-киназы.

Содержание эозинофилов в периферической крови подвержено суточным колебаниям, что связано с уровнем глюкокортикоидов. В конце второй половины дня и рано утром их на 20 % меньше среднесуточного уровня, а в полночь – на 30 % больше.

Базофилы продуцируют и содержат биологически активные вещества (гепарин, гистамин и др.), чем и обусловлена их функция в организме. Гепарин участвует в активации липопротеидлипазы

и распаде триацилглицеридов, препятствует свертыванию крови в очаге воспаления. Гистамин оказывает сосудорасширяющее действие, повышает проницаемость капилляров, вследствие чего жидкость из кровяного русла выходит в межклеточную среду и приводит к снижению кровяного давления в сосудах, а в тканях к развитию отеков. Вызывая расширение сосудов гистамин ускоряет приток лейкоцитов в очаг воспаления. В базофилах содержатся также гиалуроновая кислота, влияющая на проницаемость сосудистой стенки; фактор активации тромбоцитов (ФАТ); тромбоксаны, способствующие агрегации тромбоцитов; лейкотриены и простагландины. При аллергических реакциях (крапивница, бронхиальная астма, лекарственная болезнь) под влиянием комплекса антиген-антитело происходит дегрануляция базофилов и выход в кровь биологически активных веществ, в том числе гистамина, что определяет клиническую картину заболеваний. Базофилы имеют аппарат синтеза белка, обладают интенсивным окислительным обменом. Образование энергии происходит путем окислительного фосфорилирования.

Моноциты обладают выраженной фагоцитарной функцией. Моноциты способны фагоцитировать микробы в кислой среде, когда нейтрофилы не активны. Моноциты синтезируют отдельные компоненты системы комплемента. Активированные моноциты и тканевые макрофаги продуцируют цитотоксины, интерлейкин (ИЛ-1), фактор некроза опухолей (ФНО), интерферон, тем самым осуществляя противоопухолевый, противовирусный, противомикробный и противопаразитарный иммунитет; участвуют в регуляции гемопоэза. Макрофаги принимают участие в формировании специфического иммунного ответа организма. Они распознают антиген и переводят его в так называемую иммуногенную форму (презентация антигена). Моноциты продуцируют как факторы, усиливающие свертывание крови (тромбоксаны, тромбопластины), так и факторы, стимулирующие фибринолиз (активаторы плазминогена). Особенности обмена веществ, в том числе определяющие их специфические функции, сходны с нейтрофилами.

Лимфоциты являются центральным звеном иммунной системы организма. Эти специализированные функции лимфо-

цитов требуют конвейерного производства иммуноглобулинов, поэтому особенностью их является мощный аппарат синтеза белков, превосходящий по активности не только все клетки крови, но многие клетки других органов и тканей. В лимфоцитах относительно мало продуктивен аэробный механизм образования энергии и, наоборот, активен гликолиз. Лимфоциты образуются в костном мозге, а дифференцировку проходят в тканях. Лимфоциты, созревание которых происходит в вилочковой железе, называются **Т-лимфоцитами** (тимусзависимые). Они составляют около 80 % всех лимфоцитов крови и лимфатических узлов, содержатся во всех тканях организма. Они осуществляют две основные функции – регуляторную и эффекторную. Регуляторные клетки обеспечивают развитие иммунного ответа другими клетками, регулируют его дальнейшее течение. Эффекторные Т-лимфоциты осуществляют эффект иммунологической реакции чаще всего в форме цитолиза клеточных структур, к антигенам которых возникла иммунологическая реакция.

В-лимфоциты проходят дифференцировку у человека в лимфоидной ткани кишечника, небных и глоточных миндалин. В-лимфоциты составляют вторую основную популяцию лимфоцитов. Эти клетки составляют 10–15 % лимфоцитов крови, 20–25 % клеток лимфатических узлов. В-лимфоциты выполняют в организме две роли: обеспечивают продукцию антител и участвуют в представлении антигенов Т-лимфоцитам.

В-лимфоциты обладают поверхностными рецепторами для антигенов, представляющих собой молекулы иммуноглобулинов, чаще всего классов D и M, фиксированные на их наружной мембране. Отделившиеся от В-лимфоцита иммуноглобулиновые рецепторы циркулируют в организме как свободные антитела. **О-лимфоциты** (нулевые) не проходят дифференцировку и являются как бы резервом Т- и В-лимфоцитов.

Основные функциональные отличия Т- и В-лимфоцитов состоят в том, что В-лимфоциты осуществляют гуморальный иммунный ответ, а Т-лимфоциты – клеточный, а также участвуют в регуляции обеих форм иммунного ответа (**таблица 2**).

Таблица 2 – Важнейшие органические составные компоненты цельной крови и плазмы человека (по И.И. Иванову и др., 1969)

Составные части (компоненты)	Цельной крови	Плазма
1	2	3
Вода, %	75–85	90–91
Сухой остаток, %	15–25	9–10
Гемоглобин, г/л	13–140	-
Общей белок, г/л	-	65–85
Фибриноген, г/л	-	2–4
Глобулин, г/л	-	20–30
Альбумин, г/л	-	40–50
Азот небелковых соединений, ммоль/л	15–25	14,3–21,4
Глютамин, ммоль/л	1,1–1,5	Следы
Мочевина, ммоль/л	3,3–6,6	3,3–6,6
Мочевая кислота, ммоль/л	0,18–0,24	0,24–0,29
Креатинин, ммоль/л	0,06–0,076	0,06–0,07
Креатин, ммоль/л	0,23–0,38	0,08–0,11
Глюкоза, ммоль/л	3,3–5,0	3,6–5,5
Общие липиды, г/л	1,0–7,2	3,8–6,7
Холестерин, ммоль/л	3,9–5,2	3,9–6,5
Фосфолипиды, г/л	-	2,2–4,0
Фосфатидилхолин, ммоль/л	3,0	1,5–3,0
Кетоновые тела, мг/л	-	8–30

1	2	3
Ацетоуксусная кислота, ммоль/л	-	0,05–0,19
Молочная кислота, ммоль/л	-	1,1–1,2
Пировиноградная кислота, ммоль/л	-	0,07–0,14
Лимонная кислота, ммоль/л	-	0,10–0,15
Билирубин, ммоль/л	-	0,004–0,26
Холин, ммоль/л	-	1,5–2,5

Важная роль в иммунном ответе отводится особым цитокинам, получившим наименование интерлейкинов. Из названия видно, что ИЛ обеспечивают взаимосвязь отдельных видов лейкоцитов в иммунном ответе. Они представляют собой малые белковые молекулы с молекулярной массой 15000–30000.

Тромбоциты, или **кровяные пластинки**, участвуют во всех фазах свертывания крови. Они содержат РНК и необходимые компоненты для синтеза белков. Образование энергии в них осуществляется преимущественно в ходе гликолиза. В тромбоцитах происходят разнообразные реакции обмена. Главной функцией тромбоцитов является участие в гемостазе. Тромбоциты продуцируют и выделяют ряд биологически активных веществ: серотонин, адреналин, норадреналин, а также вещества, получившие название пластинчатых факторов свертывания крови. Так у тромбоцитов есть различные белки, способствующие коагуляции крови. Когда лопаются кровеносный сосуд, тромбоциты прикрепляются к стенкам сосуда и частично закрывают брешь, выделяя так называемый **тромбоцитарный фактор III**, который начинает процесс свертывания крови путем превращения фибриногена в фибрин. Тромбоциты способны выделять из клеточных мембран арахидоновую кислоту и превращать ее в тромбоксаны, которые, в свою очередь, повышают агрегационную активность тромбоцитов. Эти реакции происходят под действием фермента циклооксигеназы. Тромбоциты способны к передвижению за счет образования псевдоподий и фагоцитозу инородных тел, вирусов, иммунных комплексов, тем самым, выполняя защитную функцию. Тромбоциты содержат большое количество серотонина и гистамина, которые влияют на величину просвета и проницаемость капилляров, определяя тем самым состояние гистогематических барьеров.

Состав плазмы крови

Вода	Белки	Органические небелковые соединения	Неорганические соли
90–91 %	6–8 %	2 %	1 %

В плазме крови человека содержится около 100 различных белков. По подвижности при электрофорезе их можно грубо разделить на *пять фракций*: **альбумин**, α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулины. Разделение на альбумины и глобулины первоначально основывалось на различии в растворимости: альбумины растворимы в чистой воде, а глобулины – только в присутствии солей. В ряде случаев удается обнаружить при электрофорезе преальбумин – белок с наибольшей подвижностью.

Белки представлены альбуминами (4,5 %), глобулинами (2–3,5 %) и фибриногеном (0,2–0,4 %). Белки плазмы – это очень сложная смесь, включающая не только простые белки, но и смешанные или конъюгированные молекулы, например, гликопротеины и различные типы липопротеинов (**таблица 3**). Количественные соотношения между белковыми фракциями постоянны у здорового человека. Иногда нарушаются количественные соотношения между различными фракциями плазмы крови. Это явление называется диспротеинемия. Бывает, что содержание общего белка плазмы при этом не нарушается. Поэтому определение фракционного состава белков является обязательным в клинической практике.

Иногда содержание общего белка плазмы понижается. Такое явление известно как **гипопротеинемия**, которая может развиваться:

1. при длительном голодании;
2. при патологии почек (потеря белка с мочой).

Реже встречается **гиперпротеинемия** – повышение содержания белка в плазме выше 80 г/л. Такое явление характерно для состояний, при которых происходит значительные потери жидкости организмом: неукротимая рвота, профузный понос (при некоторых тяжелых инфекционных заболеваниях: холера, тяжелая форма дизентерии).

Белки плазмы крови выполняют разнообразные функции: 1) коллоидно-осмотический и водный гомеостаз; 2) обеспечение агрегатного состояния крови; 3) кислотно-основной гомеостаз; 4) иммунный гомеостаз; 5) транспортная функция; 6) питательная функция; 7) участие в свертывании крови; 8) антиоксидантная функция.

Таблица 3 – Белки плазмы крови

Группа	Белки	Мол. масса, кДа	Функция
1	2	3	4
Альбумины	Трансфетин	50–66	Транспорт тироксина и трийодтиронина
	Альбумин, 45 /л	67	Поддержание осмотического давления, транспорт жирных кислот, билирубина, желчных кислот, стероидных гормонов, лекарств и неорганических ионов
α_1 -глобулины	Антитрипсин	51	Ингибирование трипсина и др. протеинкиназ
	Антихимотрипсин	58–68	Ингибирование химотрипсина
	Липопротеин (ЛВП)	200–400	Транспорт липидов
	Протромбин	72	Фактор свертывания крови
	Транскортин	51	Транспорт кортизола, кортикостерона и прогестерона
	Кислый гликопротеин Тироксин-связывающий глобулин	44 54	Транспорт прогестерона Транспорт тироксина и трийодтиронина

1	2	3	4
α_2-глобулины	Церулоплазмин	135	Транспорт ионов меди
	Антирормбин III	58	Ингибирование свертывания крови
	Гаптоглобин	100	Связывание гемоглобина
	Холинэстераза (3.1.1.8)	около 350	Расщепление эфиров холина
	Плазминоген	90	Предшественник плазмина
	Макроглобулин	725	Связывание протеиназ, транспорт ионов цинка
	Ретинол-связывающий белок	21	Транспорт витамина А
	Витамин D-связывающий белок	52	Транспорт кальциферолов
	Липопротеин (ЛНП)	2000–4500	Транспорт липидов
	Трансферрин	80	Транспорт ионов железа
β-глобулины	Фибриноген	340	Фактор свертывания крови
	Глобулин связывающий половые гормоны	65	Транспорт тестостерона и эстрадиола
	Транскобаламин	38	Транспорт витамина B ₁₂
	C-реактивный белок	110	Активация комплемента
γ-глобулины	IgG	150	Поздние антитела
	IgA	360	Антитела, защищающие слизистые
	IgM	935	Ранние антитела
	IgD	172	Рецепторы B-лимфоцитов
	IgE	196	Реагин

Преальбумины выполняют главным образом транспортную функцию, переносят ограниченное количество соединений – тироксин, ретинол. Например, транстретин (преальбумин), который вместе с тироксинсвязывающим глобулином [ТСГл (ТВГ)] и альбумином транспортирует гормон тироксин и его метаболит иодтиронин. Содержание белка снижается при заболеваниях печени, сопровождающихся нарушением ее белоксинтезирующих функций (циррозы, хронические гепатиты). Падает содержание и при повышении проницаемости сосудов клубочка нефрона (нефротический синдром). Низкая молекулярная масса преальбуминов 21 кДа позволяет им фильтроваться при росте проницаемости мембран. Нормальное содержание – 0,18–0,37 г/л сыворотки.

Альбумины составляют около 60 % всех белков плазмы. Альбумины – простые низкомолекулярные гидрофильные белки. В молекуле альбумина содержится 600 аминокислот. Молекулярная масса 67 кДа. Альбумины, как и большинство других белков плазмы крови, синтезируются в печени. Примерно 40 % альбуминов находится в плазме крови, остальное количество – в интерстициальной жидкости и в лимфе.

Функции альбуминов определяются их высокой гидрофильностью и высокой концентрацией в плазме крови.

1. Поддержание онкотического давления плазмы крови. Поэтому при уменьшении содержания альбуминов в плазме падает онкотическое давление, и жидкость выходит из кровяного русла в ткани. Развиваются «голодные» отеки. Альбумины обеспечивают около 80 % онкотического давления плазмы. Именно альбумины легко теряются с мочой при заболеваниях почек. Поэтому они играют большую роль в падении онкотического давления при таких заболеваниях, что приводит к развитию «почечных» отеков.
2. Альбумины – это резерв свободных аминокислот в организме, образующихся в результате протеолитического расщепления этих белков.
3. Транспортная функция. Альбумины транспортируют в крови многие вещества, особенно такие, которые плохо раство-

римы в воде: свободные жирные кислоты, жирорастворимые витамины, стероиды, некоторые ионы (Ca^{2+} , Mg^{2+}). Для связывания кальция в молекуле альбумина имеются специальные кальцийсвязывающие центры. В комплексе с альбуминами транспортируются многие лекарственные препараты, например, ацетилсалициловая кислота, антибиотики, сердечные гликозиды, барбитураты.

4. Антитоксическая функция.

Нормальное содержание – 37–55 г/л сыворотки крови. Снижение содержания наблюдается при нефротическом синдроме, заболеваниях печени с нарушением ее белоксинтезирующей функции, реабсорбции из первичной мочи.

Глобулины сыворотки – это гетерогенная сложная смесь белковых молекул, которые подразделяются на несколько фракций: α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулины. **α -Глобулины** включают гликопротеины, т. е. белки, простетической группой которых являются углеводы. Около 60 % всей глюкозы плазмы циркулирует в составе гликопротеинов. Эта группа белков транспортирует гормоны, витамины, микроэлементы, липиды. К α -глобулинам относятся эритропоэтин, пламиноген, протромбин.

α_1 -Глобулины. В эту фракцию входят разнообразны́е белки. Имеют высокую гидрофильность и низкую молекулярную массу, поэтому при патологии почек легко теряются с мочой. Однако их потеря не оказывает существенного влияния на онкотическое давление крови, потому что их содержание в плазме крови невелико. В этой фракции обнаруживается два белка, оценка которых имеет определенное клиническое значение.

1. **α_1 -Антитрипсин** – ингибитор ряда протеиназ: трипсина, хзимотрипсина, калликреина, плазмина. На долю этого белка приходится до 90 % всей антитрипсиновой активности сыворотки крови. Его содержание повышается при воспалительных заболеваниях и механических повреждениях тканей. Наследуемое снижение содержания антитрипсина рассматривают как причину предрасположенности к бронхопульмональным заболеваниям (легочная эмфизе-

ма, хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь). Недостаточное торможение лейкоцитарных протеаз ведет к интенсификации аутопереваривания альвеолярной ткани и снижает ее устойчивость к вредоносным воздействиям. В детском возрасте дефицит α_1 -антитрипсина – причина холестаза и цирроза печени, желтух. Нормальное содержание – 2–5 г/л сыворотки.

2. **α_1 -Гликопротеин** (содержит до 40 % углеводов), участвует в транспорте прогестерона и тестостерона. Содержание возрастает при острых и хронических воспалительных процессах, после оперативных вмешательств; снижается – при циррозе печени. Нормальное содержание – 0,5–1,4 г/л сыворотки.

α_2 -Глобулины содержат следующие белки:

1. **α_2 -Макроглобулин** – цинкосодеждающий гликопротеин с большой молекулярной массой. Молекулярная масса этого белка 720 кДа, концентрация в плазме крови 1,5–3 г/л. Он является эндогенным ингибитором протеиназ всех классов, а также связывает гормон инсулин. Время полужизни макроглобулина очень малое – 5 мин. Это универсальный «чистильщик» крови, комплексы «макроглобулин-фермент» способны сорбировать на себе иммунные пептиды, например, интерлейкины, факторы роста, фактор некроза опухолей, и выводить их из кровотока. C_1 -ингибитор-гликопротеид, является основным регуляторным звеном в классическом пути активации комплемента (КПК), способен угнетать плазмин, калликреин. При недостатке C_1 -ингибитора развивается ангионевротический отек. Ингибирует протеолитические ферменты – трипсин (второй по значимости антитрипсин), химотрипсин, тромбин (до 255 антитромбиновой активности плазмы). В отличие от других белков плазмы синтезируется вне печени. Содержание увеличивается при циррозе, нефротическом синдроме, микседеме и сахарном диабете, не изменяется при остром воспалении, падает при ревматическом полиартрите. Нор-

мальное содержание – 1,5–4,2 г/л сыворотки. У детей содержание в 2,5 раза выше, чем у взрослых, у мужчин ниже, чем у женщин.

2. **Гаптоглобин** – молекула белка, состоящая из двух субъединиц, каждая из которых содержит 4 полипептидные цепи. Содержание этих белков составляет приблизительно 1/4 часть от всех α_2 -глобулинов. Связывает и транспортирует свободный гемоглобин А в клетки ретикулоэндотелия. Гаптоглобин образует специфические комплексы с гемоглобином, освобождающимся из эритроцитов при внутрисосудистом гемолизе. Вследствие высокой молекулярной массы этих комплексов они не могут выводиться почками. Это предотвращает потерю железа организмом. Комплексы гемоглобина с гаптоглобином разрушаются клетками ретикуло-эндотелиальной системы (клетки системы мононуклеарных фагоцитов), после чего глобин расщепляется до аминокислот, гем разрушается до билирубина и экскретируется желчью, а железо остается в организме и может быть реутилизировано. Содержание снижается при поражениях паренхимы печени, гемолитической анемии, увеличивается при остром воспалительном процессе и при сахарном диабете. Нормальное содержание – 0,0–0,35 г/л, у новорожденных значительно ниже, у плода отсутствует.
3. **Церулоплазмин** – медьсодержащий белок (8 атомов) с голубой окраской. Свойственна оксидазная активность: окисляет двухвалентное железо в трехвалентное, что обеспечивает его транспорт трансферрином. Синтез усиливается при беременности или приеме контрацептивов – при подавлении овуляции. Содержание растет при остром воспалении, холестазе, ревматоидном артрите и неоплазме, снижается при синдроме гепатоцеребральной дегенерации (синдром Вестфаль-Штрюмпфель-Вильсона), циррозах печени, хроническом гепатите и болезни курчавых волос. Нормальное содержание – 0,25–0,45 г/л.

β -Глобулины участвуют в транспорте фосфолипидов, холестерина, стероидных гормонов, катионов металлов. В этой фракции интерес представляют два белка, участвующие в обмене железа:

1. **Трансферрин** – белок с красноватой окраской. Участвует в транспорте трехвалентного железа (1 молекула связывает 2 иона). В нормальных условиях железом насыщается треть трансферрина, при более высоком насыщении трехвалентное железо начинает связываться с другими протеинами плазмы крови. Содержание снижается при воспалительных процессах, нефротическом синдроме, заболеваниях печени, неоплазме. Редко встречается атрансферринемия, проявляющаяся анемией, отложением железа в органах (органосидероз), цирротическими изменениями в печени. Нормальное содержание – 2–4 г/л сыворотки, при беременности – выше.
2. **Гемопексин** – кислоторастворимый белок, переносит свободный гем, порфирин, связывает геминсодержащие хромопротеины (гемоглобин, миоглобин, каталазу) и доставляет их в клетки РЭС печени, чем снижает потери железа, обеспечивая его реутилизацию. Содержание падает при гемолитической анемии, заболеваниях печени, порфирии кожной, нефротическом синдроме, увеличивается – при воспалительных заболеваниях и неоплазме.

γ -Глобулины включают в себя различные антитела или иммуноглобулины 5 классов: JgA, JgG, JgM, JgD и JgE, защищающие организм от вирусов и бактерий. К γ -глобулинам относятся также α и β – агглютинины крови, определяющие ее групповую принадлежность. Это сложные белки, которые являются гликопротеинами и обладают четвертичной структурой. Иммуноглобулины синтезируются В-лимфоцитами или образующимися из них плазматическими клетками. Все молекулы иммуноглобулинов состоят из двух идентичных легких (L) цепей – молекулярная масса 23 000 и двух идентичных тяжелых (H) цепей – молекулярная масса 53 000–75 000, образующих тетрамер (L₂H₂) при помощи дисульфидных связей.

К группе γ -глобулинов относятся также криоглобулины. Это белки, которые способны выпадать в осадок при охлаждении сыворотки. У здоровых людей их в сыворотке нет. Они появляются у больных с ревматическим артритом, миеломной болезнью. **Среди криоглобулинов существует белок фибронектин.** Это высокомолекулярный гликопротеин (молекулярная масса 220 кДа). Он присутствует в плазме крови и на поверхности многих клеток (макрофагов, эндотелиальных клеток, тромбоцитов, фибробластов).

Функции фибронектина: обеспечивает взаимодействие клеток друг с другом; способствует адгезии тромбоцитов; предотвращает метастазирование опухолей.

Плазменный фибронектин усиливает фагоцитоз. Играет важную роль в очищении крови от продуктов распада белков, например, распада коллагена. Вступая в связь с гепарином, участвует в регуляции процессов свертывания крови. В настоящее время этот белок широко изучается и используется для диагностики, особенно при состояниях, сопровождающихся угнетением системы макрофагов (сепсис и др.).

Интерферон – это гликопротеин. Имеет молекулярную массу около 26 кДа. Обладает видовой специфичностью. Вырабатывается в клетках в ответ на внедрение в них вирусов. У здорового человека его концентрация в плазме мала. Но при вирусных заболеваниях его концентрация увеличивается.

Фибриноген – фактор I свертывания крови. Это растворимый гликопротеин плазмы, синтезируемый в печени; длина его молекулы 46 нм, мол. масса 340 000. Молекула состоит из шести полипептидных цепей (две $A\alpha$ -цепи, 2 $B\beta$ -цепи и две γ -цепи). Структура фибриногена $A\alpha_2 B\beta_2 \gamma_2$. $B\beta$ - и γ -цепи содержат сложные олигосахариды, связанные с остатками аспартата.

Концы молекул фибриногена обладают сильным отрицательным зарядом; это обусловлено присутствием большого количества остатков аспартата и глутамата. Помимо этого цепи $B\beta$ содержат необычный отрицательно заряженный участок тирозин-О-сульфата. Отрицательно заряженные концы молекул фибриногена способствуют растворимости в воде и отталкивают концы

других молекул фибриногена, что предотвращает их агрегацию. Молекула фибриногена состоит из 3 глобулярных доменов, по одному на каждом конце молекулы (домены D) и один в середине (домен E). Домены отделены друг от друга участками полипептидных цепей, имеющими стержнеобразную конфигурацию. Из центрального глобулярного домена E выступают N-концевые участки цепей $A\alpha$ и $B\beta$, являющиеся фрагментами A и B этих цепей (**рисунок 20**). Под воздействием тромбина (сериновая протеаза с мол. массой 34 000, состоящая из двух полипептидных цепей) переходит в нерастворимую форму – фибрин, обеспечивая образование сгустка крови.

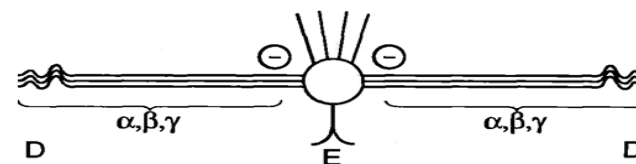


Рисунок 20 – Строение фибриногена

Липопротеины плазмы подразделяются на две группы: белки, связанные с липидами *ковалентно*, и белки, связанные с липидами *нековалентными связями*. Липид, ковалентно связанный с липопротеином, служит якорем, с помощью которого белки прикрепляются к мембране. Липопротеины второй группы не имеют строго определенного состава. Они скорее представляют собой агрегаты липидов с белками. Эти **липопротеиновые комплексы** имеют переменные размеры и состав (**рисунок 21**). В плазме крови они обеспечивают транспорт водонерастворимых липидов.

Состав липопротеиновых комплексов. Липопротеиновые комплексы представляют собой шаровидные агрегаты, состоящие из *ядра*, образованного неполярными липидами (триацилглицеринами и ацилхолестеринами), и *оболочки* толщиной примерно 2 нм, построенной из апопротеинов и амфифильных липидов (фосфолипидов и холестерина). Наружная сторона оболочки полярна, вследствие этого липиды растворимы в плазме.

Чем больше липидное ядро, т. е. чем большую часть составляют неполярные липиды, тем меньше плотность липопротеинового комплекса. Липопротеиновые комплексы делятся на пять групп. Ниже они приведены в порядке уменьшения размера и увеличения плотности:

- хиломикроны и остатки хиломикронов;
- липопротеины очень низкой плотности ЛОНП;
- липопротеины промежуточной плотности ЛПП;
- липопротеины низкой плотности ЛНП;
- липопротеины высокой плотности ЛВП.



Рисунок 21 – Строение ЛП-частицы (по А.Н. Климову и Н.Г. Никульчевой)

Белки-ферменты плазмы крови

Ферменты плазмы крови условно можно разделить на 3 группы:

- *Секреторные* – синтезируются в печени, в норме выделяются в плазму крови (ферменты свертывания крови, сывороточная холинэстераза).
- *Индикаторные (клеточные)* – попадают в кровь из тканей, где они выполняют внутриклеточные функции (ЛДГ, альдолаза, глутаматдегидрогеназа, кислая фосфатаза

и др.). В норме определяются в следовых количествах. При поражении тех или иных тканей поступают в кровь, их активность в сыворотке резко возрастает, что служит индикатором степени повреждения тканей.

- *Экскреторные* – синтезируются в печени (щелочная фосфатаза, лейцинаминопептидаза и др.). В физиологических условиях в основном выделяются с желчью. При патологических процессах выделение нарушается, а активность в плазме крови повышается.

Для клиници интерес представляет исследование активности индикаторных ферментов в сыворотке крови. По функции белки-ферменты плазмы крови делят на: 1) собственно ферменты плазмы, выполняющие специфические метаболические функции в плазме. К собственно ферментам плазмы относятся такие протеолитические системы, как система комплемента, система регуляции сосудистого тонуса и некоторые другие; 2) ферменты, поступающие в плазму в результате повреждения того или иного органа, той или иной ткани в результате разрушения клеток. Обычно они не выполняют в плазме метаболическую функцию. Однако для медицины представляет интерес определение активности некоторых из них в плазме крови в диагностических целях (трансаминазы, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа и др.). По появлению в плазме или сыворотке крови ряда тканевых ферментов в повышенных количествах можно судить о функциональном состоянии и поражении различных органов (сердечной и скелетной мускулатуры, печени). Например, при остром инфаркте миокарда изменяется активность креатинкиназы, АсАТ, ЛДГ и оксипутиратдегидрогеназы. При заболеваниях печени в сыворотке увеличивается активность АлАТ и АсАТ, сорбитолдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы и др. ферментов. Существуют органоспецифические ферменты для печени, например, глутамитрансфераза (ГГТ) – повышение активности отмечается при остром инфекционном или токсическом гепатите, циррозе печени, внутривеночной или внепеченочной закупорке желчных путей, опухолевом поражении печени, алкогольном поражении печени. Специфическими

ферментами для печени считаются также гистидаза, сорбитолдегидрогеназа, аргиназа и орнитинкарбамойлтрансфераза. Активность этих ферментов в сыворотке крови изменяется при поражении печеночной ткани. Исследование активности изоферментов является важным лабораторным тестом. Например, в сердечной мышце наибольшей активностью обладают изоферменты ЛДГ₁ и ЛДГ₂, а в ткани печени – ЛДГ₄ и ЛДГ₅. Изоферменты креатинкиназы (КК, ВВ, ВМ и ММ) особенно важно исследовать при остром инфаркте миокарда, инсультах.

Образование и разрушение. Большинство белков плазмы синтезируется в клетках печени. Глобулины образуются в печени, костном мозге, селезенке, лимфатических узлах. Исключение составляют иммуноглобулины, которые продуцируются плазматическими клетками иммунной системы.

В здоровом организме концентрация белков плазмы поддерживается на постоянном уровне. Однако их концентрация изменяется при заболевании органов, участвующих в синтезе и катаболизме этих белков. Повреждение тканей посредством цитокинов увеличивает образование *белков острой фазы*, к которым принадлежат С-реактивный белок, гаптоглобин, фибриноген, компонент С-3 комплемента и некоторые другие.

Органические небелковые соединения плазмы

Органические небелковые соединения плазмы делятся на две группы:

I группа – азотсодержащие небелковые компоненты (аминокислоты, индикан, полипептиды, билирубин, мочевины, мочевая кислота, креатинин, аммиак). В состав небелкового азота крови входит азот промежуточных и конечных продуктов обмена простых и сложных белков. Общее количество небелкового азота в плазме, так называемого *остаточного азота*, составляет 11–15 ммоль/л (30–40 мг %). Содержание остаточного азота в крови резко возрастает при нарушении функции почек, а также при патологии, сопровождающейся массивным разрушением белков (например, тяжелые ожоги), может повышаться

ся небелковый азот крови, т. е. наблюдается азотемия. Однако наиболее часто нарушается не общее содержание небелкового азота в крови, а соотношение между отдельными компонентами небелкового азота. Поэтому сейчас в плазме определяют азот отдельных компонентов. В понятие «остаточный азот» включают и низкомолекулярные пептиды. Среди низкомолекулярных пептидов есть много пептидов, обладающих высокой биологической активностью (например, гормоны пептидной природы). Более 50 % остаточного азота в норме составляет мочевины (тест на антитоксическую функцию печени – < 50% мочевины свидетельствует о нарушении функции гепатоцитов). **II группа** – безазотистые органические вещества плазмы крови: углеводы, липиды и продукты их метаболизма: глюкоза (4,4–6,6 ммоль/л, 80–120 мг %), ПВК, лактат, кетоновые тела, жирные кислоты, холестерин и его эфиры и др.

В диагностических лабораториях для оценки состояния метаболизма используют также интегральные показатели, как небелковый азот, азот аминокислот, общее содержание полисахаридов и др.

Плазма крови является водным раствором электролитов, питательных веществ, метаболитов, белков, витаминов, следовых элементов и сигнальных веществ. **Неорганические вещества** плазмы крови составляют 0,9–1 %. К этим веществам относятся в основном катионы Na⁺, Ca²⁺, K⁺, Mg²⁺ и анионы Cl⁻, HPO₄²⁻, HCO₃⁻. Содержание катионов является более жесткой величиной, чем содержание анионов. Ионы обеспечивают нормальную функцию всех клеток организма, в том числе клеток возбудимых тканей, обуславливают осмотическое давление, регулируют pH. По сравнению с составом цитоплазмы в плазме крови обращают внимание относительно высокие концентрации ионов Na⁺, Ca²⁺ и Cl⁻. Напротив, концентрации ионов K⁺, Mg²⁺ и фосфата ниже, чем в клетках. **Натрий** – основной осмотически активный ион внеклеточного пространства. В плазме крови концентрация ионов натрия в 8 раз выше, чем в эритроцитах (132–150 ммоль/л). Концентрация ионов **калия** в плазме составляет 3,8–5,4 ммоль/л, в эритроцитах его приблизительно в 20 раз больше. В эритроцитах обнаруживаются следы **кальция**, а в плазме содер-

жание его составляет 2,25–2,80 ммоль/л. В организме **магний** локализуется в основном внутри клетки (15 ммоль на 1 кг массы тела); концентрация магния в плазме 0,8–1,5 ммоль/л, в эритроцитах – 2,4–2,8 ммоль/л. Мышечная ткань содержит магния в 10 раз больше, чем плазма крови. Уровень магния в плазме даже при значительных его потерях длительное время может оставаться стабильным, пополняясь из мышечного депо. В цельной крови **железо** содержится в основном в эритроцитах (18,5 ммоль/л), в плазме концентрация составляет 0,02 ммоль/л. **Микроэлементы** йод, медь, цинк, кобальт, селен и др. в крови находятся в связанном с белками состоянии. Так, медь входит в состав церрулоплазмينا, цинк эритроцитов связан с карбоангидразой (карбонат-дегидратаза). 70 % йода крови находится в органически связанной форме – тироксина. В крови тироксин содержится главным образом в связанной с белками форме. Кобальт также находится в белково-связанной форме и частично как структурный компонент витамина В₁₂. Селен в крови входит в состав активного центра фермента глутатионпероксидазы.

Функции крови

Почти все функции крови (за исключением специфических клеточных) осуществляются плазмой или ее компонентами. Кровь, циркулирующая в сосудах, выполняет перечисленные ниже функции.

1) **Транспортная** – перенос различных веществ: кислорода, углекислого газа, питательных веществ, гормонов, медиаторов, электролитов, ферментов и др. 2) **Дыхательная** (разновидность транспортной функции) – перенос кислорода от легких к тканям организма, углекислого газа – от клеток к легким. 3) **Трофическая** (разновидность транспортной функции) – перенос основных питательных веществ от органов пищеварения к тканям организма. 4) **Экскреторная** (разновидность транспортной функции) – транспорт конечных продуктов обмена веществ (мочевины, мочевой кислоты и др.), избытка воды, органических и минеральных веществ к органам их выделения (почки, потовые железы, легкие, кишечник).

5) **Терморегуляторная** – регуляция температуры тела путем распределения тепла. 6) **Защитная** – осуществление неспецифического и специфического иммунитета; свертывание крови предохраняет от кровопотери при травмах. 7) **Регуляторная (гуморальная)** – доставка гормонов, пептидов, ионов и других физиологически активных веществ от мест их синтеза к клеткам организма, что позволяет осуществлять регуляцию многих физиологических функций. 8) **Гомеостатическая** – поддержание постоянства внутренней среды организма (кислотно-основного равновесия, водно-электролитного баланса и др.). 9) **Обезвреживающая** – обезвреживание и снижение токсичности поступающих в кровь веществ.

Транспортная функция – одна из ведущих. С кровью механическим транспортом переносятся различные вещества: питательные, газы (О₂ и СО₂), гормоны, витамины и др.

Главная функция эритроцитов – **транспорт кислорода** от легких в ткани и СО₂ от тканей обратно в легкие. Высшие организмы нуждаются для этого в специальной транспортной системе, так как молекулярный *кислород плохо растворим в воде*: в 1 л плазмы крови растворимо только около 3,2 мл О₂. Содержащийся в эритроцитах белок **гемоглобин (Hb)** способен связать в 70 раз больше – 220 мл О₂/л. Содержание Hb в крови составляет 140–180 г/л у мужчин и 120–160 г/л у женщин, т. е. вдвое выше по сравнению с белками плазмы (50–80 г/л).

Структура гемоглобина. Молекула гемоглобина состоит из четырех субъединиц, каждая из которых представляет собой полипептидную цепь, связывающую 1 молекулу гема (**рисунок 22**).

Известны 4 типа полипептидных цепей гемоглобина: α-, β-, γ- и δ-; α-цепь содержит 141 аминокислотный остаток, остальные – по 146. Атом железа расположен в центре молекулы, связанный с атомами азота пиррольных колец (4 связи) и гистидиновыми остатками полипептидных цепей (2 связи).

Гемоглобин взрослого организма представляет собой смесь, состоящую из гемоглобина А₁ (96–98 %), гемоглобина А₂ (2–3,5%) и гемоглобина F (фетальный гемоглобин – 0,2–1,0 %). Гемогло-

бин A_1 содержит по две цепи α и β , гемоглобин A_2 – две α - и две δ -цепи, гемоглобин F - две α - и две γ -цепи. В первые три месяца эмбриогенеза образуются **эмбриональные гемоглобины** состава $\epsilon_2\epsilon_2$ и $\alpha_2\gamma_2$ – эмбриональный гемоглобин P: включает в себя две фракции: гемоглобин Говар I ($\epsilon_2\epsilon_2$) и гемоглобин Говар II ($\alpha_2\epsilon_2$). Затем вплоть до рождения доминирует **фетальный гемоглобин** (HbF, $\alpha_2\gamma_2$), который постепенно заменяется на первом месяце жизни на HbA. Эмбриональный и фетальный гемоглобины обладают более высоким сходством с O_2 по сравнению с HbA, так как они должны переносить кислород из системы материнского кровообращения.

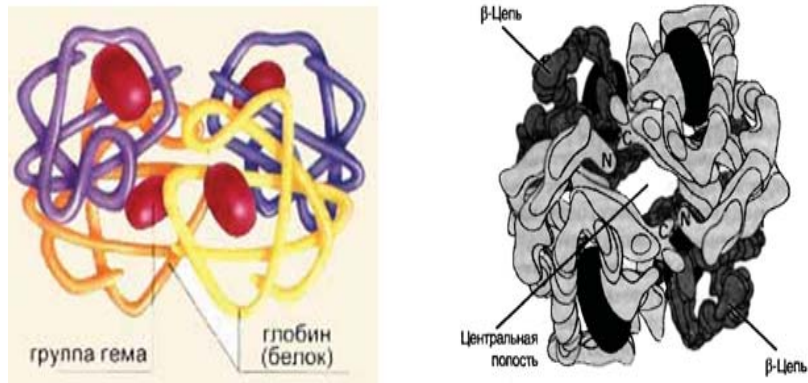


Рисунок 22 – Структура гемоглобина

Гемоглобин взрослого организма является *тетрамером*, состоящим из 4 субъединиц с молекулярными массами примерно 16 кДа. Полипептидные цепи отличаются аминокислотной последовательностью, но имеют сходную конформацию. Примерно 80 % аминокислотных остатков глобина образуют *α-спирали*. Каждая субъединица несет **группу гема** с **ионом двухвалентного железа** в центре. При связывании O_2 с атомом железа в геме (**оксигенация** Hb) и отщеплении O_2 (**дезоксигенация**) степень окисления атома железа не меняется (**рисунок 23**).

Окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} в геме носит случайный характер.

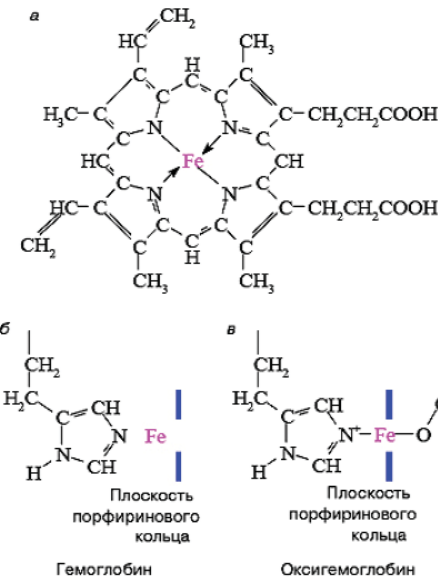


Рисунок 23 – Структура гема (а), структура активного центра дезоксигемоглобина (б), структура активного центра оксигемоглобина (в)

Окисленная форма гемоглобина, *метгемоглобин*, не способна переносить O_2 . Доля метгемоглобина поддерживается ферментами на низком уровне и составляет, поэтому обычно только 1–2 %. Четыре из шести координационных связей атома железа в гемоглобине заняты атомами азота порфириновых колец, пятая – остатком гистидина глобина (*проксимальный остаток гистидина*), а шестая – молекулой кислорода в оксигемоглобине и, соответственно, H_2O в дезоксигемоглобине.

Большинство тканей для поддержания своего окислительного потенциала постоянно снабжаются молекулярным кислородом (O_2). В обычном состоянии ткани человека расходуют ежеминутно около 200–250 мл кислорода. За сутки его потребляется порядка 300 л, а при тяжелой работе потребность в кислороде возрастает в десятки раз. Альвеолярный воздух (при средней емкости легких 6 л) содержит не более 850 мл кислорода, что обеспечивает потребность в нем организма всего на 4 мин.

В легких происходит насыщение крови кислородом. Диффузия его из легочных альвеол в кровь идет благодаря альвеолярно-капиллярной разнице парциальных давлений кислорода, которая составляет: $13,83$ (pO_2 в альвеолах) – $5,98$ (pO_2 в капиллярах легких) = $7,85$ кПа. Кислород, проникший через стенку капилляра, растворяется в плазме крови, проходит

через мембрану эритроцитов и связывается с гемоглобином. 1 г гемоглобина связывает 1,34 мл кислорода. Количество кислорода, связанное с гемоглобином крови, называется *кислородной емкостью крови*. Она зависит главным образом от содержания гемоглобина. При дыхании обычным атмосферным воздухом гемоглобин насыщается неполностью: на 95–97 % (для полного насыщения необходимо повысить содержание O_2 во вдыхаемом воздухе до 35 % вместо обычных 21%). Небольшое количество кислорода (около 3 мл на 1 л крови) остаётся растворенным в плазме. Хотя **гемоглобин** не является ферментом (он связывает и отдает кислород неизменным), он имеет все признаки аллостерического белка. Его эффектором служит кислород, который как *положительный гомотропный эффектор* с повышением концентрации увеличивает константу связывания. Насыщение гемоглобина кислородом зависит от парциального давления кислорода. Кривая **насыщения гемоглобина O_2** имеет ярко выраженный сигмоидальный характер (рисунок 24).

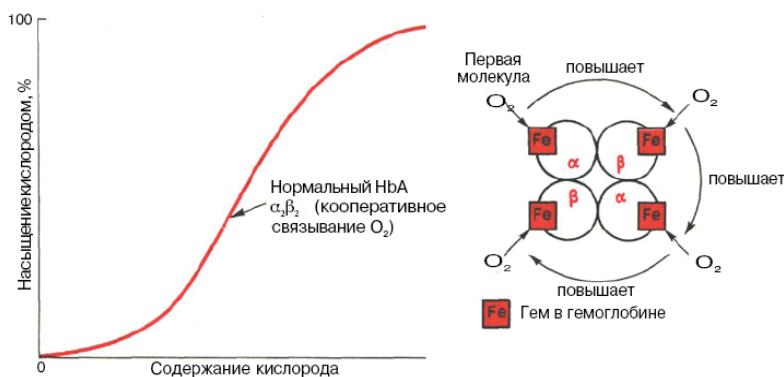
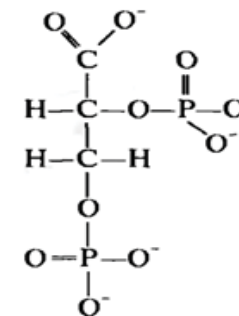


Рисунок 24 – Кривая насыщения гемоглобина кислородом

В качестве *гетеротропных эффекторов* гемоглобинов выступают CO_2 и H^+ -ионы и в особенности метаболит эритроцитов **2,3-дифосфоглицерат (ДФГ)**.



2,3-дифосфоглицерат (ДФГ) синтезируется из 1,3-дифосфоглицерата – промежуточного продукта гликолиза. В нормальных условиях ДФГ присутствует в довольно высоких концентрациях в эритроцитах и его суммарная концентрация (ДФГ + Нб ДФГ) при циркуляции крови из легких в ткани и обратно не меняется. Количество ДФГ в эритроцитах может увеличиваться при недостатке O_2 в тканях. ДФГ может снова участвовать в гликолизе, превращаясь в 2-фосфоглицерат, при этом напрасно пропадает АТФ. 2,3-дифосфоглицерат имеет сильный отрицательный заряд и взаимодействует с 5 положительно заряженными группами 2β -цепей: α -аминогруппой Валина на N-конце β -цепей, Лиз₈₂ и Гис₁₄₃. В результате взаимодействия ДФГ с *дезоксигемоглобином* образуется 5 дополнительных ионных связей и вследствие этого снижается сродство гемоглобина к O_2 . Результатом является *повышенное высвобождение O_2* при постоянстве pO_2 . На диаграмме это соответствует смещению **кривой насыщения** вправо. В легких при высоком парциальном давлении кислорода кислород взаимодействует с Нб, изменяется конформация белка, уменьшается центральная полость и происходит вытеснение ДФГ.



Аналогично ДФГ действуют CO_2 и H^+ -ионы – уменьшают сродство гемоглобина к O_2 пропорционально их концентрации. Та-

кое влияние на положение кривой долгое время было известно под названием **эффект Бора**. Действия CO_2 и ДФГ являются *аддитивными*. В присутствии обоих эффекторов кривая насыщения изолированного Hb похожа на кривую, полученную для нативной крови.

Гемоглобин участвует также в транспорте диоксида углерода (CO_2) от тканей к легким (рисунок 25). Примерно 5 % образующегося в тканях CO_2 ковалентно связываются с N-концом гемоглобина и транспортируется как *карбамино-Hb*. Около 90 % CO_2 превращается в более растворимый *гидрокарбонат* (HCO_3^-). В легких из него снова регенерируется CO_2 , который выводится легкими.

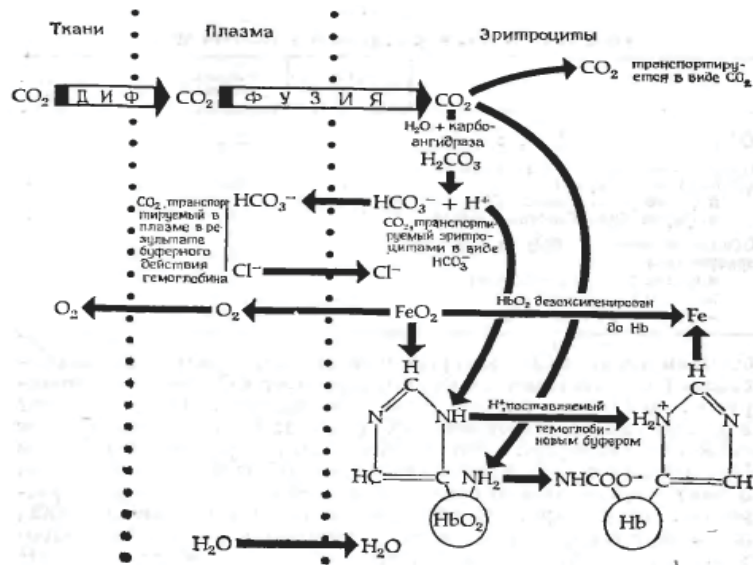


Рисунок 25 – Схематическое изображение процессов, происходящих при переходе CO_2 из тканей в эритроциты

Оба процесса сопряжены с дезоксигенированием и соответственно оксигенированием Hb. *Дезокси-Hb* – более сильное основание, чем *окси-Hb*. Он связывает дополнительные протоны (примерно 0,7 H^+ на тетрамер) и вследствие этого содействует

образованию в своем микроокружении HCO_3^- из CO_2 . На мембране эритроцитов HCO_3^- посредством антипорта обменивается с Cl^- и в составе плазмы поступает в легкие, где эти реакции протекают в обратном направлении. Дезокси-Hb оксигенируется и освобождает протоны, которые сдвигают равновесие $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ влево и тем самым содействуют выделению CO_2 . По тому же механизму происходит соединение O_2 с Hb, регулируемое H^+ -ионами (рН-зависимость). Высокая концентрация CO_2 , существующая в тканях с интенсивным обменом веществ, увеличивает локальную концентрацию H^+ и снижает сродство гемоглобина к O_2 (эффект Бора). Это ведет к усиленному освобождению O_2 и вместе с тем к лучшему снабжению кислородом. Без катализатора равновесие между CO_2 и HCO_3^- устанавливается относительно медленно. В эритроцитах эта реакция ускоряется *карбонат-дегидратазой* («карбоангидразой» содержит Zn в активном центре), присутствующей в достаточно высокой концентрации.

Буферная функция крови. Различают следующие буферные системы крови: плазменные (гидрокарбонатная, фосфатная, органических фосфатов и белковая) и эритроцитарная (гемоглобиновая, гидрокарбонатная, фосфатная).

Плазменные буферные системы. Наиболее важной буферной системой плазмы является **бикарбонатный буфер**, состоящий из слабой **угольной кислоты** и ее кислого аниона **бикарбоната**. Она особенно эффективна, если рН крови изменяется в кислую сторону (рН 6,3). Угольная кислота H_2CO_3 находится в равновесии со своим ангидридом CO_2 . Установление равновесия между обеими формами ускоряется ферментом *карбонат-дегидратазой* («карбоангидразой»). При рН плазмы концентрации HCO_3^- и CO_2 находятся в соотношении 20/1. Растворенный в крови CO_2 равновесно обменивается с CO_2 газовой фазы альвеол легких. Поэтому $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ -система является эффективной *открытой буферной системой*. Если в кровь поступает кислота, более сильная, чем угольная, то в реакцию вступает, например, бикарбонат натрия. Образуются нейтральная соль и слабодиссоциированная угольная кислота. Угольная кислота под действием карбоангидразы эритроцитов распадается на H_2O и CO_2 ,

последний выделяется легкими в окружающую среду. Если в кровь поступает основание, то в реакцию вступает угольная кислота, образуя гидрокарбонат натрия и воду. Избыток бикарбоната натрия удаляется через почки.

Определенный вклад в буферные свойства крови вносит **фосфат**. *Фосфатная буферная система* состоит из натрия дигидрофосфата (NaH_2PO_4) и натрия гидрофосфата (Na_2HPO_4). Первое соединение обладает свойствами слабой кислоты и взаимодействует с поступившими в кровь щелочными продуктами. Второе соединение имеет свойства слабой щелочи и вступает в реакцию с более сильными кислотами. Емкость фосфатного буфера максимальна вблизи значения рН 7,2.

Белки плазмы также способны присоединять протоны, поддерживая постоянство рН. В составе протеинов имеются аминокислотные остатки со свойствами амфолитов (в кислой среде белки плазмы ведут себя как основания, в основной – как кислоты) таких соединений, которые могут быть и донорами и акцепторами водорода. Присоединяя или отдавая ионы водорода, в зависимости от их концентрации в среде, белки плазмы стабилизируют концентрацию протонов. Буферная емкость сывороточных протеинов невелика. Белковая буферная система эффективна в области рН 7,2–7,4.

Клеточные (эритроцитарные) буферные системы. Главной и самой мощной буферной системой является гемоглобиновая, состоящая из неионизированного гемоглобина ННЬ (слабая органическая кислота, донор протонов) и калиевой соли гемоглобина КНЬ (сопряженное основание, акцептор протонов). Особенно важно, что гемоглобиновый буфер взаимодействует с гидрокарбонатной системой, являющейся главным щелочным резервом крови. *Гемоглобиновая буферная система* на 75 % обеспечивает буферную емкость крови. Гемоглобин участвует в стабилизации кислотно-щелочного состояния посредством двух механизмов:

- Степень диссоциации оксигемоглобина зависит от активной реакции среды. При понижении напряжения углекислоты крови (при увеличении щелочности) оксигемоглобин ведет себя как слабая кислота, взаимодействуя с бикарбо-

натами, вытесняет углекислоту. Это способствует сдвигу рН в кислую сторону (компенсация избытка оснований). При росте напряжения углекислоты в крови (повышение кислотности) диссоциация гемоглобина по кислому пути ограничивается и связанные с ним основания, освобождаясь, взаимодействуют с углекислотой и образуют бикарбонаты. Основность крови при этом повышается.

- Оксигемоглобин как кислота в 70 раз сильнее, чем восстановленный гемоглобин. Таким образом, восстановленный гемоглобин, превращаясь в легочных капиллярах в оксигемоглобин, диссоциирует как кислота, вытесняет углекислоту их бикарбонатов и связывает большое количество катионов. В капиллярах тканей оксигемоглобин, отдавая кислород, утрачивает отчасти способность связывать катионы. Высвободившиеся катионы вновь связываются с углекислотой, образуя бикарбонаты. Благодаря этим превращениям гемоглобина нет заметной разницы между рН артериальной и венозной крови (отличия до 0,02).

В организме человека всегда имеются условия для сдвига активной реакции крови в сторону ацидоза или алкалоза, которые могут привести к изменению рН крови. В клетках тканей постоянно образуются кислые продукты. Накоплению кислых соединений способствует потребление белковой пищи. Напротив, при усиленном потреблении растительной пищи в кровь поступают основания. В соответствии с патогенезом возникновения нарушений рН различают нарушения кислотно-щелочного состояния: респираторные, метаболические и комбинированные.

Респираторный ацидоз возникает при замедленном выделении углекислого газа в связи с альвеолярной гиповентиляцией и наблюдается при:

- обструктивных изменениях в легких (эмфизема, бронхиальная астма);
- тяжелой пневмонии, отеке легких, плевро- и гемотораксе, высоком стоянии диафрагмы;

- угнетении дыхательного центра (барбитураты, морфин, алкоголь);
- болезни Бехтерева, полиневрите.

Метаболический ацидоз связан с избыточными поступлением и продукцией или нарушением выведения H-ионов, а также потерей оснований. Может протекать в зависимости от происхождения в формах:

1. Кетоацидозы (повышение кетоновых тел при ускоренном липолизе в связи с сахарным диабетом или алкоголем).
2. Лактоацидозы (чрезмерное образование молочной кислоты при шоке, гипоксии, сахарном диабете, под действием алкоголя, при заболеваниях печени, легочной или сердечной недостаточности, инфекциях, а также при избытке фруктозы в питании).
3. Кишечный ацидоз (усиленные потери бикарбонатов при диарее, гиперхлоргидрии, фистулах ЖКТ).
4. Гломерулярный ацидоз (снижение гломерулярной фильтрации H-ионов при почечной недостаточности).
5. Почечно-тубулярный ацидоз (пониженная реабсорбция гидрокарбонатов, их повышенное выделение при ограниченном выведении H-ионов ионов аммония).
6. Ацидоз, обусловленный применением ингибиторов карбоангидразы (например, ацетазоламида) – механизм такой же, как при 5.

При всех разновидностях метаболического ацидоза снижены значения BE (разница между реальной и нормальной концентрацией буферных оснований в артериальной крови) и содержание бикарбонатов, pCO_2 возрастает.

Респираторный алкалоз вызывается повышенным выделением углекислого газа с выдыхаемым воздухом (гипервентиляция), в следствие наблюдается снижение pCO_2 . Наблюдается при психическом возбуждении, лихорадке, наркозе, энцефалите или под влиянием лекарственных веществ, возбуждителей дыхательного центра.

Метаболический алкалоз может возникнуть в связи с чрезмерными потерями желудочного сока (частая рвота), при повышенном выделении H-ионов (гипокалиемия).

Дифференцировать разновидности нарушений кислотно-щелочного состояния можно основываясь на определении двух показателей: pH мочи и содержания бикарбонатов плазмы крови. Более тонкая дифференциация может быть проведена на основании определения pCO_2 , BE и HCO_3^- .

Нормальные значения:

pCO_2 (парциальное давление углекислого газа)	35–45 мм рт. ст. в артериальной крови и 41–49 мм рт. ст. в венозной крови
BE (Base excess) – разница между реальной и нормальной концентрацией буферных оснований (артериальной крови)	от -2,3 до +2,3 ммоль/л
Стандартные бикарбонаты	21–25 ммоль/л в артериальной крови и 25–29 – в венозной крови.

Обезвреживающая функция крови обеспечивает обезвреживание и снижение токсичности поступающих в кровь веществ. Обезвреживание осуществляется за счет разведения токсических веществ, их связывания главным образом альбуминами плазмы. Тем самым снижается возможность проникновения вредных веществ в ткани и облегчается их выведение из организма. Кроме такого пассивного обезвреживания в крови происходит активное обезвреживание с помощью ферментов, находящихся в плазме и клетках крови. Например, обезвреживание алкоголя алкогольдегидрогеназой, различных аминов аминоксидазами, курареподобных соединений (сукцинилдихолин) холинэстеразой крови и т. д.

Регуляторная (гормональная) функция крови

Клетки крови и плазма служат источником образования различных внеклеточных регуляторов обмена веществ и функций тканей и органов. Эти регуляторы относятся к местным гормонам, или гормоноидам.

Плазма крови содержит несколько протеолитических систем. В составе этих систем – протеиназы, участвующие в защитных и регуляторных реакциях организма. В отличие от тканевых, плазменные протеиназы пространственно не разделены. Поэтому они могут свободно взаимодействовать между собой.

Активация плазменных протеиназ относится к группе процессов, объединенных под общим названием «гетерогенный катализ», и протекает эффективно при связывании с чужеродными поверхностями.

К основным протеолитическим системам крови относятся:

1. Система свертывания крови и фибринолиза.
2. Система комплемента, как одна из составных частей иммунной защиты организма.
3. Кининовая система.
4. Ренин-ангиотензиновая система.

Эти системы обеспечивают различные функции, но в работе их соблюдаются общие принципы:

1. Это – многокомпонентные мультиферментные системы, в которых продукт предыдущей реакции служит ферментом для следующей реакции.
2. Большинство компонентов этих систем является протеолитическими ферментами. Они в виде проферментов циркулируют в крови и активируются только в определенных условиях.
3. Эти системы обладают свойством усиливать первично слабый сигнал. Они работают по принципу каскадности, т. е. их работа приводит к быстрому нарастающему увеличению количества активных форм ферментов.
4. Системы саморегулируются по принципу положительной и отрицательной обратной связи.

Гемостатическая функция крови. Гемостаз, или остановка кровотечения, является важной функцией крови. В этом процессе участвуют система свертывания крови и фибринолиза.

Это единая система, которая выполняет следующие функции:

1. поддержание крови в сосудах в жидком состоянии;

2. осуществление гемостаза (предотвращение больших кровопотерь).

Гемостаз – сложный ферментативный процесс, в результате которого образуется кровяной сгусток.

Выделяют четыре фазы гемостаза:

- **Первая фаза – сокращение** поврежденного сосуда. При сокращении уменьшается кровоснабжение дистальной от травмы области.
- **Вторая фаза** – образование в месте повреждения рыхлой **тромбоцитарной пробки** или **белого тромба**. Имеющийся в участке повреждения коллаген служит связывающим центром для тромбоцитов. В результате повреждения у тромбоцитов разрушается их внутренняя структура и высвобождается тромбоксан и АДФ, которые индуцируют присоединение новых тромбоцитов и таким образом образуется рыхлая временная пробка.
- **Третья фаза** – формирование **красного тромба** (кровяного сгустка).
- **Четвертая фаза** – частичное или полное **растворение сгустка**.

Различают три типа тромбов. **Белый тромб** образуется из тромбоцитов и фибрина; в нем относительно мало эритроцитов. Формируется в местах повреждения или на патологически измененной стенке сосуда в условиях высокой скорости кровотока (в артериях). Вторым видом тромбов – это диссеминированные **отложения фибрина** в очень мелких сосудах (капиллярах). Третий вид тромбов – **красный тромб** – состоит из эритроцитов и фибрина. Тромбы формируются в областях замедленного кровотока в отсутствие патологических изменений в стенке сосуда, в месте повреждения или на измененной стенке сосуда вслед за инициирующей тромбоцитарной пробкой. Инициация образования сгустка в ответ на повреждение ткани осуществляется по *внешнему пути свертывания*. Инициация формирования красного тромба происходит по *внутреннему пути свертывания*. Внешний и внутренний пути свертывания за-

вершаются *общим конечным путем*. На этом этапе происходит переход протромбина в тромбин и превращение фибриногена в фибрин тромба.

Система свертывания крови – это многокомпонентная система, в состав которой входят белки, фосфолипиды, обломки клеточных мембран и ионы кальция.

Компоненты системы свертывания крови принято называть факторами. Факторы бывают тканевыми, плазменными и тромбоцитарными. Тканевые и плазменные факторы обозначаются римскими цифрами, а тромбоцитарные – арабскими. Если фактор является активным, то за цифрой ставится буква «а». Например, переход неактивного двенадцатого фактора в активный можно обозначить так: ф. XII → ф. XIIa (неактивный) (активный).

Большинство белков системы свертывания крови обладает ферментативной активностью. Все факторы свертывания крови, кроме ф. XIII, являются сериновыми протеиназами, которые катализируют реакции ограниченного протеолиза.

В ходе реакций свертывания крови все белки-ферменты сначала выступают в роли субстрата, а затем – в роли фермента. Среди белков, участвующих в свертывании крови, есть такие, которые не обладают ферментативной активностью, но специфически ускоряют протекание ферментативной реакции. Они называются параферментами. Это ф. V и ф. VIII.

Большинство факторов свертывания крови синтезируется в неактивной форме в виде проферментов. Проферменты активируются, и их действие направлено на протекание прямой реакции свертывания крови – на превращение фибриногена в фибрин, которой является основой кровяного сгустка.

К плазменным факторам свертывания крови относятся:

- **Фактор I** (ф. I) – фибриноген – фибриллярный белок, образующий основу сгустка в виде трехмерной сети, в которой задерживаются клетки крови.
- **Фактор II** (ф. II) – протромбин – кальцийзависимый белок, предшественник тромбина, фермента катализирующего превращение фибриногена в фибрин.

- **Фактор III** (ф. III) – тканевой тромбопластин представлен надмолекулярными частицами (фрагменты клеточных мембран, содержащий липопротеин, специфичность которого определяется белковым компонентом – апопротеином III). Выполняет роль гетерогенного катализатора активации белков-предшественников факторов свертывания. В кровоток поступает при разрушении клеток крови, главным образом моноцитов, и эндотелия сосудов.
- **Фактор IV** (ф. IV) – ионизированный кальций, обеспечивает сближение и оптимальную взаимориентацию энзимов свертывания в растворенном состоянии или на поверхности надмолекулярных частиц, на поверхности частиц ф. III.
- **Фактор V** (ф. V) – Ас-глобулин (accelerance – ускоряющий), или проакцелерин – липопротеид, который наряду с ионами кальция, фосфолипидами и ф. II обеспечивает оптимальную взаимориентацию фактора Ха и II, ускоряя их взаимодействие.
- **Фактор VI** (ф. VI) – исключен из номенклатуры.
- **Фактор VII** (ф. VII) – проконвертин – кальцийзависимый белок, активирующий в присутствии ионов кальция ф. X.
- **Фактор VIII** (ф. VIII) – антигемофильный глобулин А – гликопротеид, молекула которого включает субъединицу VIII:К – носитель коагуляционных свойств и субъединицу VIII:ФВ (фактор Виллебранда) – носитель агрегационной активности. Фактор VIII:К активирует ф. X при участии фосфолипидов и ионов кальция, фактор VIII:ФВ – кофактор агрегации.
- **Фактор IX** (ф. IX) – антигемофильный глобулин В, или фактор Кристмаса, РТС-фактор – кальций зависимый гликопротеид, активатор ф. VIII.
- **Фактор X** (ф. X) – (фактор Стюарта-Провера) – кальцийзависимый гликопротеид, в активной форме (ф. Ха) катализирует превращение ф. II в тромбин.

- **Фактор XI** (ф. XI) – (РТА или ф. Розенталя) – плазменный предшественник тромбопластина, или антигемофильный глобулин С, гликопротеид, активатор ф. IX.
- **Фактор XII** (ф. XII) – контактный фактор, или фактор Хагемана – одноцепочечный полипептид, активируется при контакте с отрицательно заряженными поверхностями (фактор контакта) за счет изменения конформации. Физиологические активаторы – катехоламины, коллаген, хондроитинсерная кислота, калликреин. Рассматриваются как факторы, активация которых запускает процесс свертывания – инициатор свертывания.
- **Фактор XIII** (ф. XIII) – фибринстабилизирующий фактор, или фибриназа – энзим из класса транспептидаз, катализирует образование ковалентных связей (поперечных сшивок) в фибрине, стабилизируя фибриновый сгусток.
- **Фактор Флетчера** – (прокалликреин) – один из калликреинов плазмы, катализирующих образование брадикинина. В свертывании функционирует как активатор ф. XII. Циркулирует в крови в виде прекалликреина.
- **Фактор Фитцджеральда-Фложе** – высокомолекулярный кининоген (ВМК) – один из известных кининов крови, повышает чувствительность ф. XI к действию ф. XII.

Два последних фактора не получили цифровых обозначений, т. к. описаны после создания номенклатуры.

Большинство плазменных факторов свертывания крови образуется в печени. Для синтеза некоторых из них (II, VII, IX, X) необходим витамин К, содержащийся в растительной пище и синтезируемый микрофлорой кишечника. При недостатке или снижении активности факторов свертывания крови может наблюдаться патологическая кровоточивость. Это может происходить при тяжелых и дегенеративных заболеваниях печени, при недостаточности витамина К. Витамин К является жирорастворимым витамином, поэтому его дефицит может обнаружиться при угнетении всасывания жиров в кишечнике, например, при снижении желчеобразования. Эндогенный дефи-

цит витамина К наблюдается также при подавлении кишечной микрофлоры антибиотиками.

Вещества, находящиеся в тромбоцитах, получили название *тромбоцитарных*, или *пластинчатых факторов* свертывания крови. Их обозначают арабскими цифрами. К наиболее важным тромбоцитарным факторам относятся: ПФ-3 (тромбоцитарный тромбопластин) – липидно-белковый комплекс, на котором как на матрице происходит гемокоагуляция, ПФ-4 – антигепариновый фактор, ПФ-5 – благодаря которому тромбоциты способны к адгезии и агрегации, ПФ-6 (тромбостенин) – актиномиозиновый комплекс, обеспечивающий ретракцию тромба, ПФ-10 – серотонин, ПФ-11 – фактор агрегации, представляющий комплекс АДФ и тромбосана.

Взаимодействие плазменных факторов свертывания направлено на превращение растворимого белка фибриногена в нерастворимый фибрин – основу сгустка. Этот процесс осуществляется за счет последовательных реакций, которые ведут к образованию активного протромбиназного комплекса, катализирующего переход протромбина в тромбин. Тромбин – активная протеаза – превращает фибриноген в фибрин. Центральным энзимом протромбиназного комплекса – фактор Ха (активный), его образование может происходить по двум путям – **внешнему и внутреннему (рисунок 26)**.

Внешний механизм запускается с участием внешних (тканевых) факторов, внутренний – при участии факторов, источником которых служит сама кровь, плазма, собственно ферменты и форменные элементы крови. Различаются внешний и внутренний механизмы только начальными стадиями до активации протромбина ф. II. Последующие стадии протекают одинаково и в том, и в другом случаях.

Начальные стадии внешнего механизма

Для пуска внешнего механизма необходим первичный сигнал: повреждение тканей (клеток), оказавшихся в контакте с кровью, или эндотелия сосуда. При этом разрушаются клеточные мембраны и из клеток высвобождается тканевой тромбопластин (ф. III). Он активирует ф. VII.

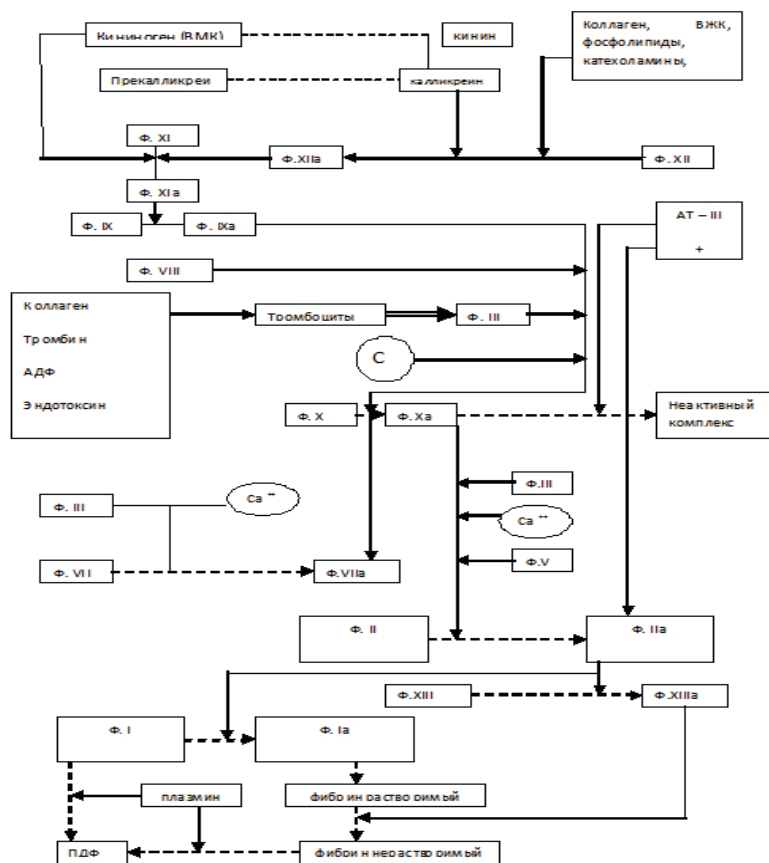


Рисунок 26 – Схема плазмокоагуляции по внешнему и внутреннему путями. Непрерывные линии – воздействие, влияние, прерывистые – превращение, двойная – высвобождение

Активация ф. VII, а также все последующие реакции до активации протромбина, протекают на матрице, которая состоит из липопротеиновых осколков клеточных мембран. В ходе активации ф. VII происходит конформационная перестройка его молекулы, в результате формируется активный центр этого белка-фермента.

Активный ф. VIIa образует комплекс с тканевыми фосфолипидами и ионом кальция. Этот комплекс обладает протеолитической активностью и вызывает активацию фактора X.

Активный фактор Xa тоже обладает протеолитической активностью и активирует протромбин.

Начальные стадии внутреннего механизма называются «контактная фаза» или «контактная стадия». Происходит контакт ф. XII с чужеродной поверхностью (например, игла шприца, лезвие ножа, стекло). В результате происходит конформационная перестройка ф. XII и он активируется – переходит в ф. XIIa.

Активация ф. XII, а также последующие реакции внутреннего механизма, так же, как и при внешнем механизме, протекают на матрице – тромбопластине, который освобождается при разрушении тромбоцитов.

XIIa действует на XI, превращая его в XIa.

XIa действует на ф. IX (обязательно в присутствии ионов кальция!) и переводит его в ф. IXa.

IXa образует комплекс с тромбоцитарными фосфолипидами, ионами кальция и параферментом – ф. VIIIa. В составе этого комплекса ф. IXa обладает протеолитической активностью и переводит ф. X в ф. Xa.

Внутренний путь свертывания крови – медленный процесс, поскольку в нем участвует большое число факторов. Все вместе они образуют *каскадный механизм*, генерирующий фактор Xa (рисунок 27).

Следующие стадии, начиная с активации протромбина (ф. II), протекают одинаково для обоих механизмов свертывания крови.

Протромбин – белок, который синтезируется в печени и содержит остатки γ -карбоксиглутамата. Протромбин представляет собой одноцепочечный гликопротеин с мол. массой 72 000. Для синтеза протромбина необходим витамин K. Реакция синтеза протромбина катализируется комплексом, состоящим из активного ф. Xa, фосфолипидов, иона кальция и парафермента Va. В ходе этой реакции резко уменьшается сродство данного комплекса к матрице и активный тромбин, или ф. IIa, освобождает-

ся с матрицы и гидролизует пептидные связи между аргинином и глутаминовой кислотой в молекуле своего субстрата – фибриногена, превращая его в фибрин-мономер.

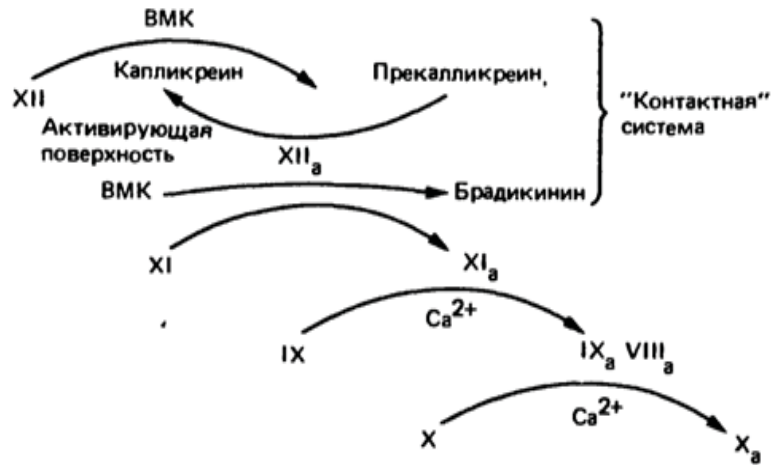


Рисунок 27 – Внутренний путь активации фактора X в X_a; ВМК – высокомолекулярный кининоген

На следующей стадии мономеры фибрина спонтанно агрегируют с образованием регулярной полимерной структуры «мягкого» сгустка растворимого фибрин-полимера. При этом происходит захват фибрин-полимером компонентов крови – формируется тромб (сгусток).

Сначала сгусток рыхлый и мягкий, связи между молекулами фибрин-полимера слабые (нековалентные). Но затем под действием активного ф. XIII_a (фибриназа) (ф. XIII активируется фактором II_a – тромбином) происходит прочная ковалентная «сшивка» молекул фибрин-полимера. Образуются межмолекулярные связи между карбоксильными группами глутамина и аминогруппами лизина: так растворимый фибрин-полимер переходит в нерастворимый фибрин-полимер (рисунок 28).

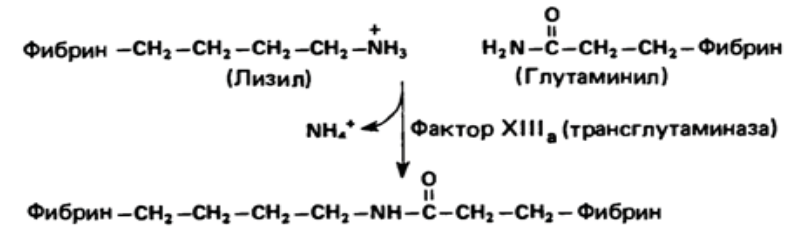


Рисунок 28 – Поперечная сшивка фибриновых молекул при действии активированного фактора XIII

После образования нитей фибрина происходит их сокращение (ретракция кровяного сгустка), которое происходит с затратой АТФ.

Протекание большинства реакций свертывания крови на матрице обеспечивает:

1. Высокую эффективность процесса;
2. Локальность процесса – процесс свертывания протекает только в месте повреждения (это предотвращает процесс диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)).

Скорость свертывания крови зависит не только от работы системы свертывания, но и от присутствия естественных антикоагулянтов – веществ, предотвращающих свертывание крови.

Контроль за свертыванием крови. Процесс свертывания крови находится в постоянном равновесии между активацией и торможением. Для торможения в плазме имеются очень эффективные ингибиторы протеиназ. Сериновые протеиназы системы свертывания инактивируются *антитромбином*. Его действие усиливается сульфатированным глюкозаминогликаном – гепарином. *Тромбомодулин (интегральный белок)*, расположенный на внутренней стенке кровеносных сосудов, инактивирует тромбин, образуя с ним стехиометрический комплекс. За протеолитическое разрушение факторов V и VIII в плазме отвечает *белок С*. Этот белок в свою очередь активируется тромбином и, тем самым, реализуется самотормозящийся механизм свертывания крови. Есте-

ственные антикоагулянты синтезируются в тканях и поступают в кровь, где препятствуют активации факторов свертывания крови. К ним относятся гепарин, антитромбин-III (ингибитор сериновых протеиназ) и α_2 -макроглобулин. Гепарин предотвращает активацию некоторых факторов, но непосредственно на них не действует. Гепарин способен активировать антитромбин-III. Обладая высоким отрицательным зарядом, гепарин связывается с катионными участками антитромбина-III. В результате изменяется конформация антитромбина-III и он приобретает способность инактивировать сериновые протеазы крови: тромбин, факторы IXa, Xa, XIIa, плазмин, урокиназу, калликреин. α_2 -Макроглобулин образует комплексы с сериновыми протеазами, эндогенный ингибитор протеаз, в том числе многих ферментов, участвующих в работе системы свертывания крови и фибринолиза (тромбин, плазмин).

Антиконвертин специфически взаимодействует с ферментным комплексом тканевой фактор – VIIa – Ca^{2+} -Xa. Является доменным белком, один домен взаимодействует с VIIa, другой – с Xa. Ингибируют не отдельные ферменты, а образованный на мембране комплекс и его называют связанным с липопротеинами ингибитором коагуляции.

Работа параферментов контролируется системой протеина C. Протеин C – это гликопротеин, который содержит карбоксиглутаминовую кислоту, его синтез зависит от витамина K. Он существует в крови в виде профермента, активируется тромбином. Активный протеин C активирован ф. V и ф. VIII, переводя их в ф. Va и ф. VIIIa путем ограниченного протеолиза. В плазме крови есть эндогенный ингибитор протеина C.

Антикоагулянтный путь устроен по тому же принципу, что и коагулянтный. **Антикоагулянтный путь** – это короткий каскад реакций, в котором участвуют тромбин (IIa), тромбомодулин (Tm), белок C, белок-кофактор S и факторы Va и VIIIa.

Считается, что система свертывания крови работает всегда: одновременно происходит образование и растворение фибриновых сгустков благодаря тому, что работа системы свертывания крови уравнивается работой системы фибринолиза. **Фибри-**

нолиз – это расщепление фибринполимера на отдельные пептиды, которое катализируется плазмином.

Плазминовая система. Плазмин (фибринолизин) – центральный энзим системы, устраняющей фибрин, который образуется в кровотоке, в кровоизлияниях. **Плазмин** – сериновая протеиназа, способная гидролизовать фибриноген и фибрин, факторы V и VIII, факторы комплемента и различные полипептидные гормоны. В крови плазмин циркулирует в виде предшественника, активация которого контролируется как активаторами, так и ингибиторами согласно схеме (**рисунок 29**).

В норме плазмин содержится в плазме в форме неактивного профермента – плазминогена. Тканевой активатор плазминогена (сериновая протеаза) неактивен до тех пор, пока не вступит в контакт с фибрином. Контактывая с фибрином, он приобретает способность активировать плазминоген. Когда фибрин будет гидролизован плазмином, активатор плазминогена теряет свою активность. Еще один активатор плазминогена – протеолитический фермент **урокиназа** – содержится в моче. Может активировать плазминоген, расщепляя его в двух местах.

Растворение фибринового сгустка приводит к освобождению из него плазмينا и тканевого активатора плазмينا (ТАП), которые попадают в кровоток и ингибируются специфическими ингибиторами (**рисунок 30**).

Под влиянием плазмينا фибрин в плазме и отложениях расщепляется, образуя продукты деградации (ПДФ). Повышение содержания ПДФ – признак усиливающегося внутрисосудистого свертывания крови.

Чрезмерное усиление внутрисосудистого свертывания крови, выходящее за пределы физиологической нормы, называют диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС). Синдром ДВС наблюдается при многочисленных патологических состояниях и сопровождается реакцией напряжения (чрезмерная физическая нагрузка, психотравма, интоксикация, гипокинезия).

Таблица 4 – Наследственные коагулопатии (З.С. Баркаган, 1988)

Заболевание	Дефицитный или аномальный фактор
I	2
I. Дефекты внутреннего механизма свертывания	
Гемофилия А	Ф. VIII:К, антигемофильный глобулин А (АГГ)
Кофакторная гемофилия и другие аутосомные формы	Ф. VIII:С (АГТ)
Болезнь Виллебранда	Ф. VIII:ФВ (ф. Виллебранда)
Гемофилия В (болезнь Кристмаса)	Ф. IX (PТС)
Гемофилия Лейден	Ф. IX (PТС)
PТА-недостаточность (гемофилия С)	Ф. XI (PТА)
Дефект Хагемана	Ф. XII, ф. Хагемана (ф. контакта)
Дефект Флетчера	Плазмённый калликреин (ф. Флетчера)
Дефицит ВМК (дефект Вильямса)	Высокомолекулярный кининоген
II. Дефекты внешнего механизма свертывания	
Гипопротромбинемия	Ф. VII (проконвертин)
III. Дефекты внутреннего и внешнего механизмов свертывания (комбинированные)	
Гипоакцелеринемия (парагемофилия)	Ф. V (Ас-глобулин, проакцелерин)
Болезнь Стюарта-Прауэра	Ф. X (ф. Стюарта-Прауэра)
Гипо- (или дис-) протромбинемия	Ф. II (протромбин)
Комплексный дефицит факторов II, VII, X, IX	
IV. Нарушения превращений фибриногена	
А (гипо) фибриногенемия	Ф. II (фибриноген)
Дисфибриногенемия	

I	2
V. Нарушения стабилизации фибрина	
Дефицит ФСФ	Ф. XIII (фибринстабилизирующий)
VI. Смешанная форма дефицита факторов	
Наиболее часто	Дефицит ф. VIII и V
VII. Дефицит физиологических антикоагулянтов	
Тромбофилия (дефицит антитромбина III)	Антитромбин III
Дефицит макроглобулина	α_2 -Макроглобулин
Дефицит протеина С	Протеин С и его кофактор

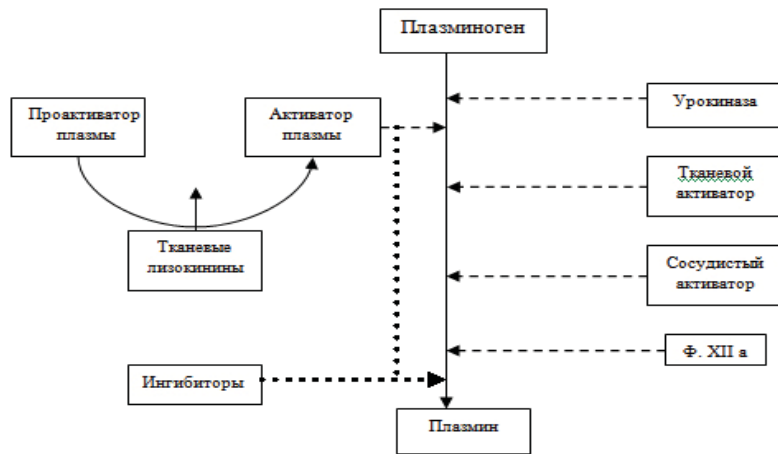


Рисунок 29 – Регуляция образования плазмина. Непрерывная линия – превращение; прерывистая – активирующее влияние; пунктирная – торможение



Рисунок 30 – Растворение фибринового сгустка

Ряд заболеваний, при которых имеется дефицит плазменных факторов, носит наследственный характер. Примером являются различные формы **гемофилии**, которыми болеют только мужчины, но передают их женщины.

Перечень этих заболеваний, исключая редкие комбинированные формы, приведен в **таблице 4**.

Функциональные особенности системы свертывания крови и фибринолиза:

1. Это многокомпонентная система, в которой продукт предыдущей реакции служит ферментом для следующей.

2. **Система свертывания крови** – это разветвленная мультиферментная система, работающая по принципу каскадности (усиление первично слабого сигнала).
3. **Оба механизма свертывания сливаются на уровне активации протромбина** – это единая система, потому что активация одного механизма приводит к включению другого. Например: активация ф. XII на поверхности коллагеновых волокон приводит к активации ф. VII.
4. **Система саморегулируется по принципу обратной связи.** Наблюдается положительная обратная связь на начальных стадиях работы системы, что позволяет многократно усиливать первично слабый сигнал (факторы X и VII). Отрицательная обратная связь чаще встречается на конечных стадиях (цель – самоограничение процесса: тромбин и протромбин).
5. **На автономную регуляцию процесса накладывается нейрогормональная.** Адреналин вызывает освобождение тромбопластина и тканевого активатора плазминогена из эндотелия сосудов, а также превращение ф. XII в ф. XIIa.
6. **Система свертывания крови представляет собой каскад реакций**, а ферменты фибринолиза находятся вне этого каскада. Смысл: система фибринолиза и система свертывания крови работают у нас в организме постоянно, но с чрезвычайно низкой скоростью. В норме у человека уравновешены процессы свертывания и фибринолиза. Это обеспечивает постоянную готовность организма ответить на действие различных повреждающих факторов. В случае травмы организм может очень быстро усилить работу системы свертывания крови. При этом система фибринолиза не может обеспечить значительного прироста активности плазмина и он не успевает гидролизовать фибрин. Благодаря этому осуществляется гемостаз.

Система регуляции сосудистого тонуса

В организме человека и животных есть две взаимосвязанные системы протеолитических ферментов, в результате работы которых регулируется сосудистый тонус:

1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС-система). Работа этой системы направлена на повышение артериального давления.
2. Кининовая система направлена на понижение артериального давления.

Активация обеих систем сводится к синтезу биологически активных низкомолекулярных пептидов из их предшественников путем реакций ограниченного протеолиза.

Главная роль принадлежит РААС, которая регулирует сосудистый тонус и водно-солевой обмен.

В клетках юстагломерулярного аппарата (ЮГА) почек синтезируется ренин – протеолитический фермент. Ренин участвует в регуляции сосудистого тонуса, превращая ангиотензиноген (гликопротеин, синтезирующийся в печени и секретруемый в кровь) в декапептид ангиотензин I путем ограниченного протеолиза: ренин гидролизует в молекуле ангиотензиногена одну пептидную связь, отщепляя N-концевой пептид. От остатка молекулы (ангиотензин I) под действием фермента карбоксидипептидилпептидазы (находится в плазматической мембране эндотелия кровеносных сосудов) отщепляется дипептид с C-конца. В результате образуется октапептид ангиотензин-II. Он обладает сосудосуживающим эффектом, а также стимулирует выработку гормона коры надпочечников – альдостерона. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах – это приводит к увеличению объема крови, циркулирующей в сосудах. В результате повышается артериальное давление. Когда молекула ангиотензина-II выполнит свою функцию, она подвергается тотальному протеолизу под действием группы специальных протеиназ – ангиотенгиназ. Так работает ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Выработка ренина зависит от кровоснабжения почек, поэтому при снижении артериального давления выработка ренина увеличивается, а при повышении – снижается. При патологии почек иногда наблюдается повышенная выработка ренина и может развиваться стойкая гипертензия (повышение артериального давления).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система работает в тесном контакте с другой системой регуляции сосудистого тонуса: калликреин-кининовой системой, действие которой приводит к понижению артериального давления.

В почках синтезируется белок кининоген: попадая в кровь, кининоген под действием сериновых протеиназ – калликреинов превращается в вазоактивные пептиды-кинины: брадикинин и каллидин. Брадикинин и каллидин через гуанилатциклазную систему расширяют капилляры, в следствие чего понижается артериальное давление

Инактивация кининов происходит при участии карбоксикапепсина – этот фермент одновременно влияет на обе системы регуляции сосудистого тонуса, что приводит к повышению артериального давления. Ингибиторы карбоксикапепсина применяются в лечебных целях при лечении некоторых форм артериальной гипертензии.

Кровь как источник лекарственных препаратов

Из крови получают различные препараты, которые по своему назначению можно разделить на четыре группы: препараты комплексного действия (альбумин, протеин, нативная плазма и др.), иммунологически активные препараты (гамма-глобулин, антистафилококковый, противогриппозный, противокклюшный и другие препараты иммуноглобулинов, интерферон и др.). Гемостатические препараты (антигемофильная плазма, тромбин, фибриновая губка, фибриновая пленка, фибриноген и др.), противонаемические и стимулирующие препараты (полиоболлин – сухой порошок белковых компонентов плазмы, эритем – высушенный гемолизат эритроцитов и др.).

Гемоглобинопатии

К этой группе заболеваний относят аномалии, вызванные нарушениями механизма синтеза белкового компонента гемоглобина при нормальной структуре гема. Известно более 200 вариантов гемоглобинопатий. Из них лишь некоторые проявляются в виде заболеваний, в основе которых лежит нарушение транспорта кислорода или накопление метгемоглобина.

Дефекты, обусловленные заменой аминокислотного остатка в пептидной цепи

Известно более 20 видов гемоглобина, в α - или β -цепи которых одна из аминокислот заменена на другую. Такая замена изменяет электрофоретическую подвижность белка. Варианты обозначают по названию местности, где был впервые выявлен носитель аномального гемоглобина и описывают формулой, содержащей указание на место и характер замены.

Серповидноклеточная анемия сопровождается присутствием в эритроцитах большого аномального гемоглобина (HbS), описываемого формулой $\beta 6\text{Глу} \rightarrow \text{Вал}$ (в β -цепях гемоглобина остаток Глу в положении 6 заменен на остаток Вал). Это замещение отразилось на свойствах гемоглобина – HbS в восстановленной форме (деоксигенированной) образует длинные ассоциированные цепи и его растворимость снижается на 50 % по сравнению с растворимостью окисленной формы. Это определяет укорочение жизни эритроцитов, т. к. снижается их толерантность к гемолизу.

M-гемоглобины – группа гемоглинопатий, патогенетический фактор которых – дефект, затрудняющий восстановление железа из трех- в двухвалентное состояние. У этой группы гемоглобинов остаток гистидина, участвующий в связывании железа, замещен другими аминокислотами. Это приводит к тому, что в мутированной цепи атом железа в составе гема окислен до трехвалентного состояния. Его восстановление метгемоглобинредуктазой или редуцирующими веществами не происходит. В связи с этим способность к транспорту кислорода утрачена.

Дефекты, обусловленные нарушением синтеза цепей гемоглобина

α -Талассемия – в основе лежит нарушение синтеза α -цепи, что ведет к уменьшению образования всех физиологических видов гемоглобина. Избыточно появляющиеся β - и γ -цепи не могут взаимодействовать с мутантными α -цепями, вследствие чего возникает 2 вида гемоглобина HbH (Hb $\beta 4$) и гемоглобин Бартса (Hb $\gamma 4$). Тот и другой нестабильны и отличаются высоким сродством к кислороду.

β -Талассемия вызвана нарушением синтеза β -цепи, что приводит к относительному избытку α -цепей и сопровождается усиленным образованием гемоглобинов F ($\alpha_2 \gamma_2$) и A₂ ($\alpha_2 \delta_2$).

σ -Талассемия связана с торможением синтеза β - и σ -цепей и ведет к увеличению продукции гемоглобина F ($\alpha_2 \gamma_2$).

При всех видах талассемий нарушаются продукция эритроидных клеток в костном мозге и насыщение эритроцитов гемоглобином. Это проявляется в виде микроцитоза, гипохромии и снижении эритроцитарных индексов.

Дефект, обусловленный преобладанием полипептидных цепей гемоглобина, включающих фрагменты β - и σ -цепей

Гемоглобины Лепор и антилепор (Hb Кения) отличаются тем, что содержат β - и σ -цепи, β - и γ -цепи соответственно наряду с α -цепями. Гомозиготная форма заболевания смертельна.

Метгемоглобинемии

У здоровых лиц метгемоглобин, отличающийся наличием трехвалентного (окисленного) железа, за 24 ч превращается примерно 3 % общего количества гемоглобина. Восстановление метгемоглобина в гемоглобин происходит при участии НАДФН₂ –метгемоглобинредуктазы, в присутствии аскорбиновой кислоты.

Метгемоглобинемия развивается при отравлении нитратами, нитритами, нитрозосоединениями, анилином, сульфонидами, бромидами. Метгемоглобинемия возможна при наличии аномальных гемоглобинов нескольких типов: Hb Фрейбург, Hb Тьюбинген, Hb Хиросима и Hb Чисапик. Метгемоглобин составляет 0,1–0,3 % от общего гемоглобина, при концентрации выше 15 г/л – выраженный цианоз.

Анемии

Железодефицитная анемия

Патогенетический фактор заболевания – недостаточность железа, которая может быть определена рядом причин:

- Алиментарным дефицитом при одностороннем или недостаточном питании.

- Нарушением распределения железа при инфекционных заболеваниях, воспалительных процессах и новообразованиях.
- Замедленной мобилизацией и нарушением транспорта железа из депо, гипосидеринемией или избыточном накоплении железа в клетках РЭС.
- Нарушением всасывания железа из пищеварительного тракта при заболеваниях желудка или кишечника, после оперативного вмешательства.
- Потерями трансферрина при нефротическом синдроме или энтеропатии.
- Хроническими рецидивирующими кровопотерями из ЖКТ (язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, геморроидальные кровотечения), интенсивными менструальными кровопотерями – потери железа в этом случае могут составлять до 300 мкмоль.
- Потерями железа при беременности – до 7 000 мкмоль за весь период.

Мегалобластическая анемия

Заболевание развивается вследствие дефицита витаминов В₁₂ и В_С. Дефицит В₁₂ может быть вызван недостаточной продукцией внутреннего фактора (фактор Кастля, гастромукопротеин), связанный с хроническим атрофическим гастритом или гастроэктомией, развитием патологической микрофлоры в кишечнике, гельминтозами, избирательным нарушением всасывания цианкобаламина или образованием антител к внутреннему фактору.

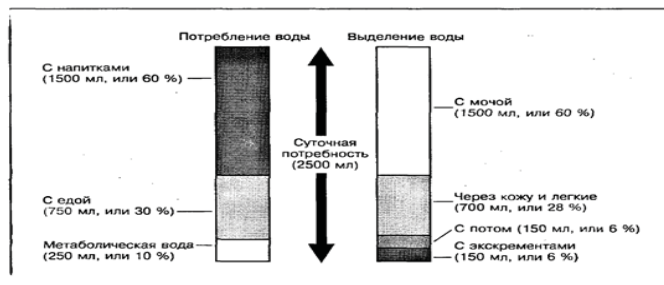


Рисунок 31 – Водный баланс

БИОХИМИЯ ПОЧЕК И МОЧИ

Почки, являясь основным органом выделения, выполняют в организме много функций.

- **Выделительная, или экскреторная, функция.** Почки удаляют из организма избыток воды, неорганических и органических веществ, продукты азотистого обмена и чужеродные вещества: мочевину, мочевую кислоту, креатинин, аммиак, лекарственные препараты.
- **Волюморегуляция** – это регуляция водного баланса и соответственно объема крови, вне- и внутриклеточной жидкости за счет изменения объема выводимой с мочой воды.

Человек ежедневно получает до 2,5–3 л жидкости (**рисунок 31**). Потребность в воде покрывается за счет поступления ее в виде питья (700–1700 мл), преформированной воды, входящей в состав пищи (800–1000 мл), и воды, образующейся в организме при обмене веществ – 200–300 мл (при сгорании 100 г жиров, белков и углеводов образуется соответственно 107,41 и 55 г воды). Вода, образующаяся при обмене белков, жиров и углеводов, получила название *эндогенной воды*. Эндогенная вода в относительно большом количестве синтезируется при активации процесса окисления жиров, что наблюдается при различных, прежде всего пролонгированных стрессовых состояниях, возбуждении симпатико-адреналовой системы, разгрузочной диетотерапии (нередко используемой для лечения больных ожирением).

Вода выделяется преимущественно с мочой, потом и выдыхаемым воздухом. Часть воды удаляется через желудочно-кишечный тракт. С мочой выводится около 1,5 л воды в сутки, с потом – 500–600 мл, с выдыхаемым воздухом – 350–400 мл. В целом объем обязательных потерь воды составляет 2,5–3 л, во многом завися от количества выводимых из организма шлаков.

- **Осморегуляция** – регуляция постоянства осмотического давления жидкостей внутренней среды путем изменения

количества выводимых осмотически активных веществ: солей, мочевины, глюкозы.

- **Ионная регуляция** – регуляция ионного состава жидкостей внутренней среды и ионного баланса организма путем избирательного изменения экскреции ионов с мочой.
- **Регуляция кислотно-основного состояния** путем экскреции водородных ионов, нелетучих кислот и оснований.
- **Инкреторная функция** – образование и выделение в кровоток физиологически активных веществ: ренина, эритропоэтина, активной формы витамина D, простагландинов, брадикининов, урокиназы.
- **Регуляция уровня артериального давления** путем внутренней секреции ренина, веществ депрессорного действия, экскреции натрия и воды, изменения объема циркулирующей крови.
- **Регуляция эритропоэза** путем внутренней секреции гуморального регулятора эритропоэтина.
- **Регуляция гемостаза** путем образования гуморальных регуляторов свертывания крови и фибринолиза – урокиназы, тромбопластина, тромбоксана, а также участия в обмене физиологического антикоагулянта гепарина.
- **Метаболическая функция** – участие в обмене белков, липидов и углеводов.
- **Защитная функция** – удаление из внутренней среды организма чужеродных, часто токсических веществ.

Экскреторная функция почек. Процесс мочеобразования.

Через почки проходит очень большой объем крови: 1500 л в сутки. Из этого объема отфильтровывается 180 л первичной мочи. Затем объем первичной мочи существенно снижается за счет реабсорбции воды, в итоге **суточный выход мочи** составляет 0,5–2,0 л.

Основной структурной единицей является нефрон, в каждой почке около 1 миллиона нефронов. Различают следующие отделы нефрона:

1. **Проксимальный отдел** – в состав входят почечное тельце, извитая и прямая части проксимального канальца.

2. **Тонкий отдел петли нефрона** – нисходящая и тонкая восходящая части петли Генле.
 3. **Дистальный отдел** – толстая восходящая часть петли Генле, дистальный извитой каналец и связующая часть.
- Процесс мочеобразования в нефронах складывается из трех этапов – ультрафильтрация, реабсорбция, секреция (**рисунок 32**).

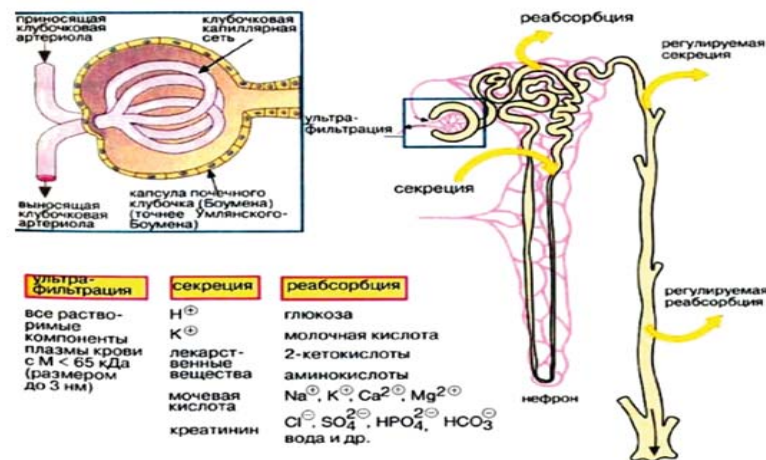


Рисунок 32 – Процесс мочеобразования

Ультрафильтрация (гломерулярная или клубочковая фильтрация). Почечное, или мальпигиевое, тельце представляет собой двустенную капсулу (капсула Шумлянского-Боумена), внутри которой находится клубочек капилляров. Внутренняя поверхность капсулы выстлана эпителиальными клетками; образующаяся полость между висцеральным и париетальным листками капсулы переходит в просвет проксимального извитого канальца (**рисунок 33**). Можно выделить три слоя, отделяющие плазму крови от просвета капсулы:

1. **Эндотелий** – является барьером для клеток крови, имеет поры 50–100 нм.
2. **Базальная мембрана** – имеет поры диаметром 5–6 нм, которые пропускают белки массой не более 70 кДа.

3. **Подоциты** – формируют структуры «переплетенных пальцев», формируя трехмерный фильтр с порами 20–50 нм. Пространство пор заполняет гликокаликс подоцитов, состоящий из гликопротеинов с сиаловой кислотой в качестве гликана, несущего высокий отрицательный заряд. Наличие сиалопротеинов обеспечивает прохождение молекул диаметром от 1,5 до 10 нм и предотвращает прохождение более крупных молекул.

Благодаря такому строению почечного фильтра в первичную мочу преимущественно попадают только **мелкие незаряженные** или **положительно заряженные** молекулы. В целом, ультрафильтрат по составу подобен плазме крови, за исключением белков.



Рисунок 33 – Строение почечного фильтра

Ультрафильтрация является пассивным процессом. Ее скорость в норме составляет 80–120 мл/мин и определяется следующими факторами:

- состоянием базальной мембраны;
- числом клубочков;
- гидростатическим давлением крови в клубочковых капиллярах;
- гидростатическим давлением ультрафильтрата в боуменовской капсуле;
- онкотическим давлением белков плазмы.

В клубочках почечных телец из плазмы крови в процессе ультрафильтрации образуется *первичная моча*, *изоосмотическая*, с плазмой

крови. Поры, через которые фильтруется плазма, имеют эффективный средний диаметр 2,9 нм. При таком размере пор все компоненты плазмы крови с молекулярной массой (M) до 5 кДа свободно проходят через мембрану. Вещества с $M < 65$ кДа частично проходят через поры, и только крупные молекулы ($M > 65$ кДа) удерживаются порами и не попадают в первичную мочу. Так как большинство белков плазмы крови имеют достаточно высокую молекулярную массу ($M > 54$ кДа) и заряжены отрицательно, они удерживаются гломерулярной базальной мембраной и содержание белков в ультрафильтрате незначительно.

Реабсорбция – это движение веществ из просвета канальца в кровь. Реабсорбции подвергаются почти все низкомолекулярные вещества, попавшие в фильтрат – глюкоза, аминокислоты, бикарбонаты, вода, электролиты, органические кислоты, частично мочевины и мочевая кислота (рисунок 34).

85% ультрафильтрата реабсорбируется в проксимальном отделе канальца. Хотя мелкие белки и пептиды также в состоянии пройти через гломерулярный фильтр, (до 8–10 г в сутки) суточные их потери с мочой не превышают 100–150 мг/сутки.

Имеются два механизма реабсорбции:

1. **Простая и облегченная диффузия** по градиенту осмолярности или концентрации. Так реабсорбируются **глюкоза, аминокислоты, мочевины, органические соединения, вода**.
2. **Активный транспорт** происходит против градиента концентраций и требует затрат энергии АТФ. Используется для реабсорбции ионов **натрия, калия, хлора, кальция, магния**.

Первичная моча концентрируется (примерно в 100 раз по сравнению с исходным объемом) за счет обратной фильтрации воды. Одновременно по механизму активного транспорта в канальцах реабсорбируются практически все низкомолекулярные вещества, особенно **глюкоза, аминокислоты**, а также большинство электролитов – **неорганических и органических ионов**.

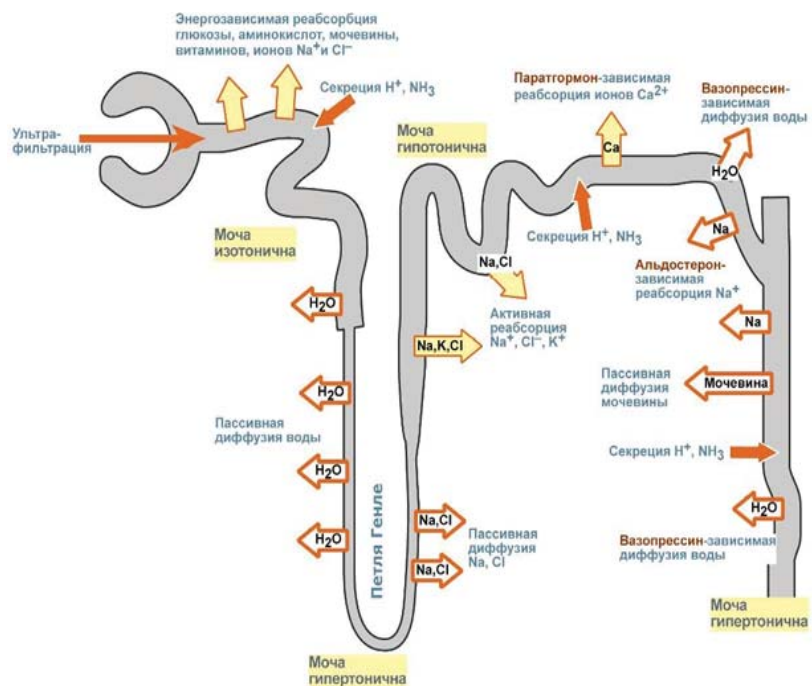


Рисунок 34 – Процессы реабсорбции в канальцах почек

Реабсорбция аминокислот осуществляется с помощью группоспецифичных транспортных систем (переносчиков).

Кальций- и фосфат-ионы. Ионы кальция (Ca^{2+}) и фосфат-ионы почти полностью реабсорбируются в почечных канальцах, причем процесс идет с затратой энергии (в форме АТФ). Выход по Ca^{2+} составляет более 99 %, по фосфат-ионам – 80–90 %. Степень реабсорбции этих электролитов регулируется паратгормоном (паратиринном), кальцитонином и кальцитриолом.

Пептидный гормон *паратирин* (ПТГ), секретируемый паращитовидной железой, стимулирует реабсорбцию ионов кальция и одновременно ингибирует реабсорбцию ионов фосфата. В сочетании с действием других гормонов костной ткани и кишечника это приводит к *увеличению уровня ионов кальция в крови* и *снижению уровня фосфат-ионов*.

Кальцитонин, пептидный гормон из С-клеток щитовидной железы, ингибирует реабсорбцию ионов кальция и фосфата. Это приводит к *снижению уровня* обоих ионов в крови. Соответственно, в отношении регуляции уровня ионов кальция кальцитонин является антагонистом паратиринна.

Стероидный гормон *кальцитриол*, образующийся в почках, стимулирует всасывание ионов кальция и фосфат-ионов в кишечнике, способствует минерализации костей, участвует в регуляции реабсорбции ионов кальция и фосфата в почечных канальцах.

Ионы натрия. Реабсорбция ионов Na^+ из первичной мочи является очень важной функцией почек. Это высокоэффективный процесс: всасывается около 97 % Na^+ . Стероидный гормон *альдостерон* стимулирует, а *атриальный натрийуретический пептид* [АНП (ANP)], синтезируемый в предсердии, напротив, ингибирует этот процесс. Оба гормона регулируют работу *Na^+/K^+ -АТФ-азы*, локализованной на той стороне плазматической мембраны клеток канальцев (дистального отдела и собирательных трубочек нефрона), которая омывается плазмой крови (**рисунок 35**). Этот натриевый насос выкачивает ионы Na^+ из первичной мочи в кровь в обмен на ионы K^+ .

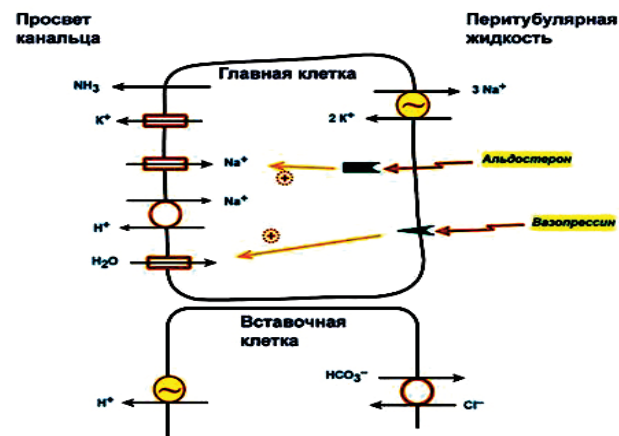


Рисунок 35 – Реабсорбция ионов Na^+ из первичной мочи

Вода. Реабсорбция воды – процесс *пассивный*, при котором вода всасывается в осмотически эквивалентном объеме вместе с ионами Na^+ . В дистальной части нефрона вода может всасываться только в присутствии пептидного гормона *вазопрессина* (антидиуретического гормона, АДГ), секретируемого гипоталамусом. *АНП* ингибирует реабсорбцию воды, т. е. усиливает выведение воды из организма.

За счет пассивного транспорта всасываются ионы хлора (2/3) и мочевины. Степень реабсорбции определяет абсолютное количество веществ, остающихся в моче и экскретируемых из организма.

Реабсорбция глюкозы из первичной мочи – энергозависимый процесс, сопряженный с гидролизом АТФ. Вместе с тем он сопровождается сопутствующим транспортом ионов Na^+ (по градиенту, так как концентрация Na^+ с первичной мочи выше, чем в клетках). По аналогичному механизму всасываются также *аминокислоты* и *кетонные тела*.

По межклеточным щелям реабсорбируется 2/3 всех ионов Na^+ , и только 1/3 через мембраны клеток с затратой энергии. Ионы Cl^- реабсорбируются также по межклеточным щелям вместе с ионами Na^+ , в нижних отделах проксимального канальца происходит обмен хлора на основания – слабые органические кислоты (мочевая, щавелевая) или лекарства сульфаниламиды, пенициллин, барбитураты.

В проксимальном канальце реабсорбируется одна и та же процентная доля профильтрованного NaCl (70 %) и воды (75 %). Она всегда постоянна и не зависит от общего количества первичной мочи.

Петля Генле обеспечивает реабсорбцию воды. В **тонком нисходящем колене** петли Генле реабсорбируется только **вода** за счет **гипертоничности** интерстиция мозгового слоя почек.

В **вершине** петли Генле, благодаря событиям в нисходящей и восходящей части, осмолярность мочи достигает 1200 мОсмоль при осмолярности первичной мочи в капсуле около 290 мОсмоль (рисунок 36).

В **тонком восходящем колене** петли Генле **пассивно** реабсорбируются ионы **натрия** и **хлора**.

В **толстой восходящей части** петли Генле происходит следующее:

1. При помощи единого «тройного» переносчика с **затратой энергии** реабсорбируются ионы Na^+ , Cl^- , K^+ .
2. Ионы калия из клеток частично диффундируют в интерстиций и далее в кровь, частично возвращаются в просвет канальца. Из-за сохранения положительного заряда на апикальной части эпителиоцитов создается «**положительный потенциал просвета**».
3. **Благодаря потенциалу** по межклеточным щелям, отталкиваясь от положительного заряда, в интерстиций проникают ионы Na^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} .
4. Ионы Na^+ и Cl^- после выхода в межклеточное пространство повышают здесь осмолярность. Благодаря этому молекулы воды из тонкого нисходящего колена получают возможность переходить из мочи в интерстиций и осмолярность мочи возрастает.

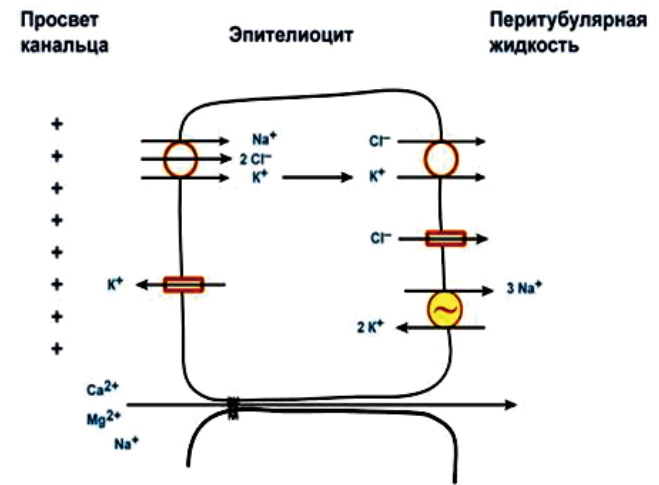


Рисунок 36 – Процессы, происходящие в восходящей части петли Генле

Процессы реабсорбции и секреции электролитов и неэлектролитов локализованы в различных отделах почечных канальцев.

Секреция. Большинство веществ, подлежащих выведению из организма, поступают в мочу за счет *активного транспорта* в почечных канальцах. К таким веществам относятся ионы H^+ и K^+ , мочева кислота и креатинин, лекарственные вещества, например пенициллин.

Гомеостатическая функция почек

- 1) *Водно-солевой гомеостаз.* Почки участвуют в поддержании постоянного количества воды путем влияния на ионный состав внутри- и внеклеточных жидкостей. Около 75 % ионов натрия, хлора и воды реабсорбируется из клубочкового фильтрата в проксимальном канальце благодаря упомянутому АТФазному механизму. При этом активно реабсорбируются только ионы натрия, анионы перемещаются благодаря электрохимическому градиенту, а вода реабсорбируется пассивно и изоосмотически.
- 2) *Участие почек в регуляции кислотно-щелочного равновесия.* Концентрация ионов H^+ в плазме и в межклеточном пространстве составляет около 40 нМ. Это соответствует **величине рН 7,40**. рН внутренней среды организма должен поддерживаться постоянным, так как существенные изменения концентрации протонов не совместимы с жизнью.

Постоянство величины рН поддерживается **буферными системами** плазмы, которые могут компенсировать кратковременные нарушения *кислотно-основного баланса*. рН-равновесие поддерживается с помощью продукции и удаления протонов. При нарушениях в буферных системах и при несоблюдении кислотно-основного баланса, например, в результате заболевания почек или сбоев в периодичности дыхания из-за *гипо-* или *гипервентиляции*, величина рН плазмы выходит за допустимые пределы. Уменьшение величины рН 7,40 более, чем на 0,03 единицы, называется **ацидозом**, а повышение – **алкалозом**.

Происхождение протонов. Существуют два источника протонов – свободные кислоты пищи и серосодержащие аминокислоты белков. Полученные с пищей *кислоты*, например, лимонная, аскорбиновая и фосфорная, отдают протоны в кишечном тракте (при щелочном рН). В обеспечение баланса протонов наибольший вклад вносят образующиеся при расщеплении белков аминокислоты **метионин** и **цистеин**. В печени атомы серы этих аминокислот окисляются до серной кислоты, которая диссоциирует на сульфат-ион и протоны.

При анаэробном гликолизе в мышцах и эритроцитах глюкоза превращается в **молочную кислоту**, диссоциация которой приводит к образованию лактата и протонов. Образование кетонных тел – **ацетоуксусной** и **3-гидроксимасляной кислот** – в печени также приводит к освобождению протонов, избыток кетонных тел ведет к перегрузке буферной системы плазмы и снижению рН (**метаболический ацидоз**; молочная кислота → *лактацидоз*, кетонные тела → *кетонацидоз*). В нормальных условиях эти кислоты обычно метаболизируют до CO_2 и H_2O и не влияют на баланс протонов.

Поскольку для организма особую опасность представляет ацидоз, в почках имеются специальные механизмы борьбы с ним:

а) секреция H^+ – этот механизм включает в себя процесс образования CO_2 в метаболических реакциях, протекающих в клетках дистального канальца; затем образование H_2CO_3 под действием карбоангидразы; дальнейшую диссоциацию ее на H^+ и HCO_3^- и обмен ионов H^+ на ионы Na^+ . Затем натрий и бикарбонатные ионы диффундируют в кровь, обеспечивая ее подщелачивание. Этот механизм проверен в эксперименте – введение ингибиторов карбоангидразы приводит к усилению потерь натрия с вторичной мочой и прекращается подкисление мочи.

б) аммиогенез – активность ферментов аммиогенеза в почках особенно высока в условиях ацидоза. К ферментам аммиогенеза относятся глутаминаза и глутаматдегидрогеназа (**рисунок 37**).

в) глюконеогенез – протекает в печени и в почках. Ключевой фермент процесса – почечная пируваткарбоксилаза. Фермент

Метаболическая функция почек

наиболее активен в кислой среде – этим он отличается от такого же печеночного фермента. Поэтому при ацидозе в почках происходит активация карбоксилазы и кислореагирующие вещества (лактат, пируват) более интенсивно начинают превращаться в глюкозу, не обладающую кислыми свойствами.

Этот механизм важен при ацидозе, связанном с голоданием (при недостатке углеводов или при общем недостатке питания). Накопление кетоновых тел, которые по своим свойствам являются кислотами, стимулирует глюконеогенез. А это способствует улучшению кислотно-щелочного состояния и одновременно снабжает организм глюкозой. При полном голодании до 50 % глюкозы крови образуются в почках.

При алкалозе тормозится глюконеогенез, (в результате изменения рН угнетается ПВК-карбоксилаза), тормозится секреция протонов, но одновременно усиливается гликолиз и увеличивается образование пирувата и лактата.

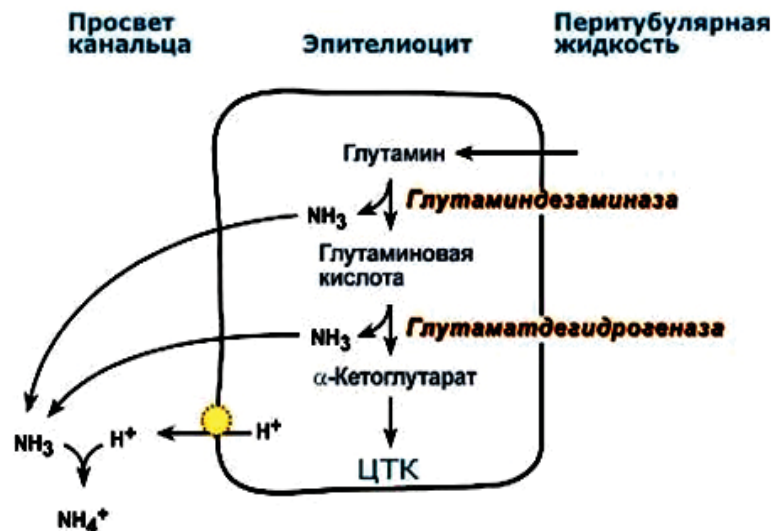


Рисунок 37 – Процесс аммониегенеза в дистальных канальцах

Особенности метаболизма почечной ткани. Большие затраты АТФ. Основной расход АТФ связан с процессами активного транспорта при реабсорбции, секреции, а также с биосинтезом белков.

Основной путь получения АТФ – это окислительное фосфорилирование. Поэтому ткань почки нуждается в значительных количествах кислорода. Масса почек составляет всего 0,5 % от общей массы тела, а потребление кислорода почками составляет 10 % от всего поступившего кислорода. Субстратами для реакций биоокисления в почечных клетках являются жирные кислоты, кетоновые тела, глюкоза и др.

Данные характеристики присущи для почек:

- Высокая скорость биосинтеза белков.
- Высокая активность протеолитических ферментов.
- Способность к аммионогенезу и глюконеогенезу.

Образование активной формы витамина D₃. В почках, в результате реакции микросомального окисления, происходит заключительный этап созревания активной формы витамина D₃ – 1,25-дихолекальциферола. Предшественник этого витамина – витамин D₃, синтезируется в коже, под действием ультрафиолетовых лучей из холестерина и затем гидроксилируется: сначала в печени (в положении 25), а затем в почках (в положении 1). Таким образом, участвуя в образовании активной формы витамина D₃, почки оказывают влияние на фосфорно-кальциевый обмен в организме. Поэтому при заболеваниях почек, когда нарушаются процессы гидроксирования витамина D₃, может развиваться остеодистрофия.

Регуляция эритропоэза. В почках вырабатывается гликопротеин, названный почечным эритропоэтическим фактором (ПЭФ или ЭРИТРОПОЭТИН). Он является гормоном, который способен оказывать воздействие на стволовые клетки красного костного мозга, которые являются клетками-мишенями для ПЭФ. ПЭФ направляет развитие этих клеток по пути эритропоэза, т. е. стимулирует образование эритроцитов. Скорость выделения ПЭФ зависит от обеспечения почек кислородом. Если количество

поступающего кислорода снижается, то увеличивается выработка ПЭФ. Это ведет к увеличению количества эритроцитов в крови и улучшению снабжения кислородом. Поэтому при заболеваниях почек иногда наблюдается почечная анемия.

Биосинтез белков. В почках активно идут процессы биосинтеза белков, которые необходимы другим тканям. Здесь синтезируются некоторые компоненты:

- системы свертывания крови;
- системы комплемента;
- системы фибринолиза;
- в почках в клетках юстагломерулярного аппарата (ЮГА) синтезируется РЕНИН.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система работает в тесном контакте с другой системой регуляции сосудистого тонуса: КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМОЙ, действие которой приводит к понижению артериального давления.

В почках синтезируется белок кининоген. Попадая в кровь, кининоген под действием сериновых протеиназ-калликреинов превращается в вазоактивные пептиды-кинины: брадикинин и каллидин. Брадикинин и каллидин обладают сосудорасширяющим эффектом: понижают артериальное давление. Инактивация кининов происходит при участии карбоксикапепсина. Этот фермент одновременно влияет на обе системы регуляции сосудистого тонуса, что приводит к повышению артериального давления. Ингибиторы карбоксикапепсина применяются в лечебных целях при лечении некоторых форм артериальной гипертензии (например, препарат клофеллин).

Участие почек в регуляции артериального давления связано также с выработкой простагландинов, которые обладают гипотензивным эффектом, а образуются в почках из арахидоновой кислоты в результате реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Катаболизм белков. Почки участвуют в катаболизме некоторых белков, имеющих низкую молекулярную массу (5–6 кДа) и пептидов, которые фильтруются в первичную мочу. Среди них гормоны и некоторые другие БАВ. В клетках канальцев под дей-

ствием лизосомальных протеолитических ферментов эти белки и пептиды гидролизуются до аминокислот, которые поступают в кровь и реутилизируются клетками других тканей.

Эндокринная функция

Почки являются местом образования эритропоэтина и кальцитриола, они принимают активное участие в образовании гормона ангиотензина, секретируя фермент ренин (рисунок 38).

Кальцитриол (1α,25-дигидроксихолекальциферол) является производным стероидного гормона и контролирует обмена кальция.

*Эритропоэтин – полипептидный гормон, в основном образуется в почках и печени. Тот гормон контролирует дифференцировку стволовых клеток костного мозга. Нарушение функции почек ведет к снижению секреции эритропоэтина и заболеванию **анемией**.*

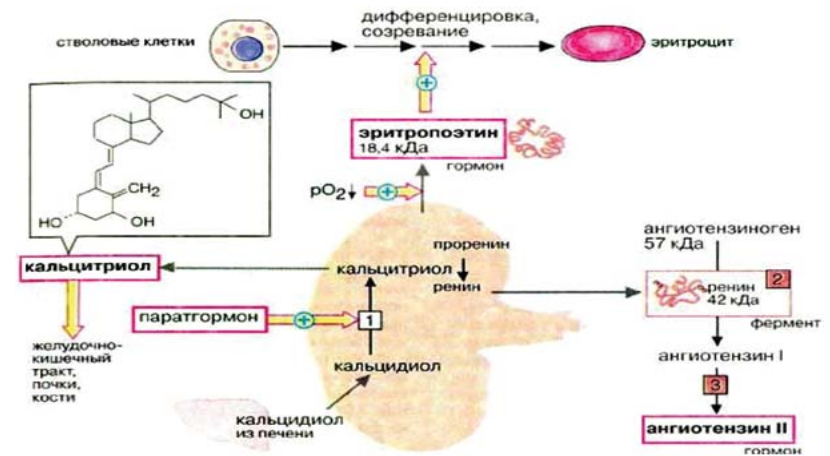


Рисунок 38 – Гормоны почек

Система ренин-ангиотензин. Ренин фермент аспартил-протеиназа. Фермент образуется в почках в форме предшественника – проренина, после расщепления последнего образовавшийся ренин секретируется в кровь. В крови субстратом ренина являет-

ся **ангиотензиноген** – гликопротеин плазмы крови из фракции α_2 -глобулина, синтезирующийся в печени. Отщепляющийся декапептид носит название **ангиотензиноген I**. Из ангиотензиногена I образуется **ангиотензин II**. Этот октапептид является гормоном и одновременно нейромедиатором.

Уровень ангиотензина II в крови определяется скоростью секреции ренина из почек. Местом образования ренина являются клетки ЮГА – юкстагломерулярного аппарата, которые секретуют ренин в ответ на уменьшение кровенаполнения приносящей клубочковой альвеолы и повышение концентрации ионов Na^+ в дистальном отделе нефрона.

Регуляция гемостаза путем образования гуморальных регуляторов свертывания крови и фибринолиза – урокиназы, тромбопластина, тромбоксана, а также участия в обмене физиологического антикоагулянта гепарина.

Защитная функция: удаление из внутренней среды организма чужеродных, часто токсических веществ.

Общие свойства и составные части мочи

Моча представляет собой прозрачную жидкость светложелтого цвета, с относительной плотностью 1005–1025, которая зависит от количества принятой жидкости. Реакция мочи здорового человека обычно слабокислая – в норме находится в пределах 5,5–6,5. *Кислая среда мочи* при нормальном пищевом рационе может быть обусловлена: 1) серной кислотой, образующейся при катаболизме серосодержащих аминокислот; 2) фосфорной кислотой, образующейся при распаде нуклеиновых кислот, фосфопротеидов, фосфолипидов; 3) анионами, адсорбированными в кишечнике из пищевых продуктов.

Однако pH ее колеблется от 5,0 до 7,0 в зависимости от характера питания. При питании преимущественно белковой пищей реакция мочи становится кислой, растительной – нейтральной или даже щелочной.

Количество выделяемой за сутки мочи (диурез) в норме у взрослых людей колеблется от 1000 до 2000 мл, составляя

в среднем 50–80 % от объема принятой жидкости. Суточное количество мочи ниже 500 мл и выше 2000 мл у взрослого считается патологическим.

Полиурия – повышение суточного объема мочи. Наблюдается при сахарном и несахарном диабете, хроническом нефрите, пиелонефрите, при избыточном употреблении жидкости с пищей.

Олигурия – снижение суточного объема мочи (менее 0,5 л). Наблюдается при лихорадочном состоянии, при остром диффузном нефрите, мочекаменной болезни, отравлении солями тяжелых металлов, употреблении малых количеств жидкости с пищей.

Анурия – прекращение выделения мочи. Наблюдается при поражении почек вследствие отравления, при стрессах (длительная анурия может привести к летальному исходу от уремии (отравление аммиаком))

Химический состав мочи

Плотные вещества мочи (около 60 г в суточном количестве) представлены как органическими, так и неорганическими веществами. В табл. 5 приведены средние данные, характеризующие содержание ряда органических и неорганических веществ в суточном количестве мочи человека при смешанном питании. Всего в моче обнаружено свыше 150 химических ингредиентов (**таблица 5**).

Органические составляющие мочи. Основную часть органической фракции мочи составляют азотсодержащие вещества, конечные продукты азотистого обмена (**рисунок 39**). Мочевина, образующаяся в печени, является переносчиком азота, содержащегося в аминокислотах и пиримидиновых основаниях. Количество мочевины непосредственно связано с метаболизмом белка: 70 г белка приводит к образованию ~30 г мочевины. **Мочевая кислота** служит конечным продуктом обмена пуринов. **Креатинин**, который образуется за счет спонтанной циклизации **креатина**, является конечным продуктом обмена веществ в мышечной ткани. Поскольку суточное выделение креатинина является индивидуальной характеристикой (оно прямо пропорционально мышечной массе), креатинин может использоваться как эндогенное вещество для определения скорости гломерулярной фильтрации.

Таблица 5 – Химический состав мочи

Компонент	Содержание (в расчете на суточное количество мочи)	
	г	ммоль
Na	2-4	100-200
K	1,5-2,0	50-70
Mg	0,1-0,2	4-8
Ca	0,1-0,3	1,2-3,7
Мочевая кислота, г азота	0,08-0,2	
Гипуриновая кислота, г азота	0,4-0,08	
Cl		100-250
HCO ₃		0-50
Мочевина, г азота	6-18	
Креатинин, г азота	0,3-0,8	
Аминокислоты, г азота	0,008-0,15	

Содержание в моче **аминокислот** зависит от характера питания и эффективности работы печени. В моче присутствуют также производные аминокислот (например, **гиппуриновая кислота**). Содержание в моче производных аминокислот, входящих в состав специальных белков, например, *гидроксипролина*, присутствующего в коллагене, или *3-метилгистидина*, входящего в состав актина и миозина, может служить показателем интенсивности расщепления этих белков.

Составными компонентами мочи являются образующиеся в печени конъюгаты с серной и глюкуроновой кислотами, глицином и другими полярными веществами.

В моче могут присутствовать продукты метаболической трансформации многих гормонов (катехоламинов, стероидов, серотонина). По содержанию конечных продуктов можно судить о биосинтезе этих гормонов в организме. Белковый гормон *хориогонадотропин* (ХГ, М 36 кДа), образующийся в период беременности, попадает в кровь и обнаруживается в моче иммунологическими методами. Присутствие гормона служит *показателем беременности*.

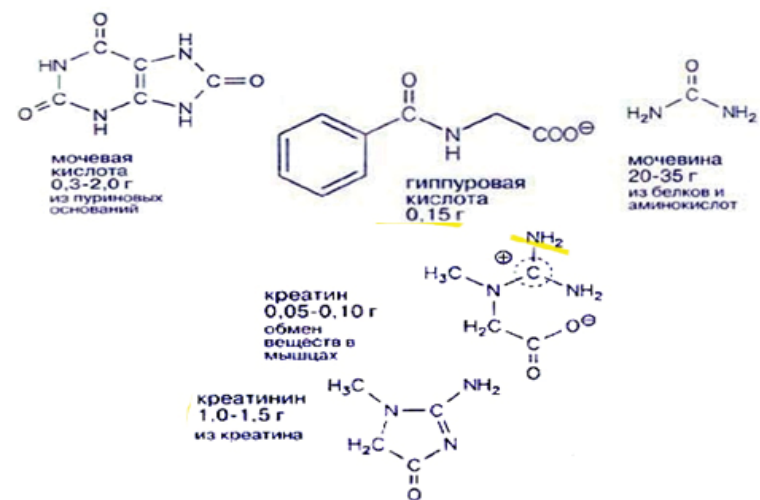


Рисунок 39 – Органические компоненты мочи

Желтую окраску моче придают урохромы – производные желчных пигментов, образующихся при деградации гемоглобина. Моча темнеет при хранении за счет окисления урохромов.

Неорганические составляющие мочи. В моче присутствуют катионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и NH_4^+ , анионы Cl^- , SO_4^{2-} и HPO_4^{2-} и в следовых количествах другие ионы (рисунок 40). Содержание кальция и магния в фекалиях существенно выше, чем в моче. Количество неорганических веществ в значительной степени зависит от характера питания. При *ацидозе* может сильно повыситься экскреция аммиака. Выведение многих ионов регулируется гормонами.

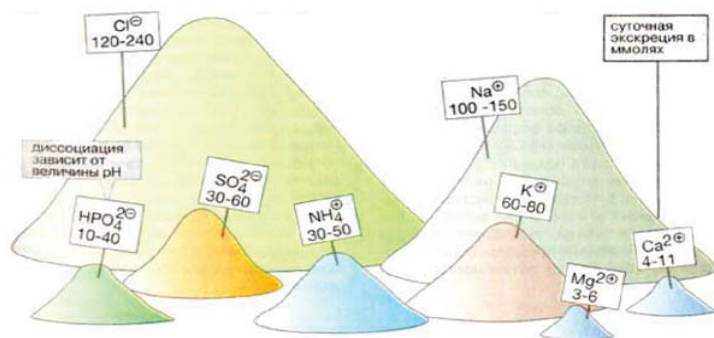


Рисунок 40 – Неорганические компоненты мочи

Изменения концентрации *физиологических компонентов* и появление *патологических составляющих мочи* используются для диагностики заболеваний. Например, при диабете в моче присутствуют глюкоза и кетоновые тела.

Цвет мочи в норме янтарный или соломенно-желтый, обусловлен пигментами урохромом, уробилиногеном и др.

Красный цвет мочи – при гематурии, гемоглобинурии (камни в почках, нефрит, травмы, гемолиз, употребление некоторых лекарственных веществ).

Коричневый цвет – при высокой концентрации уробилиногена и билирубина в моче (при заболеваниях печени), а также гомогентизиновой кислоты (алкаптонурия при нарушении обмена тирозина).

Зеленый цвет – при употреблении некоторых лекарственных препаратов, при повышении концентрации индоксилсерной кислоты, которая разлагается с образованием индиго (усиление процессов гниения белков в кишечнике).

Прозрачность мочи – в норме полная. Мутность может быть обусловлена наличием в моче белка, клеточных элементов, бактерий, слизи, осадка.

Плотность мочи в норме колеблется в довольно широких пределах – от 1,002 до 1,035 в течение суток (в среднем 1012–1020). Это означает, что в сутки с мочой выделяется от 50 до 70 г плотных веществ. Приблизительный расчет плотности остатка: $35 \times 2,6 = 71$ г, где 35 – две последние цифры из определенной относительной плотности, 2,6 – коэффициент. Повышение и понижение плотности мочи в течение суток, то есть ее концентрирование и разведение, необходимы для поддержания постоянства осмотического давления крови.

Изостенурия – выделение мочи с постоянно низкой плотностью, равной плотности первичной мочи (около 1010), что наблюдается при тяжелой недостаточности почек, при сахарном диабете.

Высокая плотность (более 1035) наблюдается при сахарном диабете из-за высокой концентрации глюкозы в моче, при остром нефрите (олигурия).

Нормальные осадки мочи образуются при ее стоянии, *хлопьевидные* – из белков, мукопротеидов, эпителиальных клеток мочевыводящих путей

Состоящий из оксалатов и уратов (солей щавелевой и мочевой кислот), которые растворяются при подкислении.

Гормональная регуляция мочеобразования. Объем мочи и содержание ионов в ней регулируется благодаря сочетанному действию гормонов и особенностям строения почки. На объем суточной мочи оказывают влияние гормоны: вазопрессин и альдостерон.

Антидиуретический гормон (вазопрессин). Этот гормон представляет собой нонапептид. Вазопрессин синтезируется в нейронах гипоталамуса, по аксонам транспортируется в заднюю долю гипофиза и секретируется из окончаний этих аксонов в кровь. Осморорецепторы гипоталамуса при повышении осмотического давления тканевой жидкости стимулируют освобождение вазопрессина из секреторных гранул. Вазопрессин увеличивает скорость реабсорбции воды из первичной мочи и тем самым уменьшает диурез. Моча при этом становится более концентрированной. Таким путем АДГ сохраняет необходимый объем жидкости в организме, не влияя на количество выделяемого NaCl. Осмотическое давление внеклеточной жидкости при этом уменьшается, т. е. ликвидируется стимул, который вызвал выделение вазопрессина.

При некоторых болезнях, повреждающих гипоталамус или гипофиз (опухоль, травмы, инфекции), синтез и секреции вазопрессина уменьшаются, и развивается *несахарный диабет*. Характерным проявлением этой болезни – резкое увеличение выделения мочи, даже до 10 л в сутки; соответственно увеличивается и потребление воды.

Кроме снижения диуреза вазопрессин вызывает также сужение артериол и капилляров, а следовательно, и повышение кровяного давления.

Альдостерон – стероидный гормон, который вырабатывается в коре надпочечников из холестерина; он содержит альдегидную группу.

Синтез и секрецию альдостерона клетками клубочковой зоны стимулируют ангиотензин II, АКТГ, простагландин E. Эти процессы также активируются при высокой концентрации K^+ и низкой концентрации Na^+ .

Гормон проникает внутрь клетки-мишени и взаимодействует со специфическим рецептором, расположенным как в цитозоле, так и в ядре. В клетках почечных канальцев альдостерон стимулирует синтез белков, которые выполняют разные функции. Эти белки могут: а) увеличивать активность натриевых каналов в мем-

бране клеток дистальных почечных канальцев, способствуя тем самым транспорту ионов натрия из мочи в клетки; б) являться ферментами ЦТК и, следовательно, увеличивать способность цикла Кребса генерировать молекулы АТФ, необходимые для активного транспорта ионов; в) активировать работу насоса K^+ , Na^+ -АТФазы и стимулировать синтез новых насосов. Суммарным результатом действия белков, которые индуцируются альдостероном, является увеличение реабсорбции ионов натрия в канальцах нефронов, что вызывает задержку NaCl в организме. Избыточная секреция альдостерона (*гиперальдостеронизм*) приводит, соответственно, к избыточной задержке NaCl и повышению осмотического давления внеклеточного давления внеклеточной жидкости. А это служит сигналом освобождения вазопрессина, который ускоряет реабсорбцию воды в почках. В результате в организме накапливается и NaCl, и вода; объем внеклеточной жидкости увеличивается при сохранении нормального осмотического давления.

Паратгормон – гормон парашитовидной железы белково-пептидной природы (мембранный механизм действия, через цАМФ). Он также влияет на удаление солей из организма. В почках он усиливает канальцевую реабсорбцию Ca^{+2} и Mg^{+2} , увеличивает экскрецию K^+ , фосфата, HCO_3^- и уменьшает экскрецию H^+ и NH_4^+ . В основном это происходит благодаря снижению канальцевой реабсорбции фосфата. Одновременно в плазме крови увеличивается концентрация кальция. Гипосекреция паратгормона приводит к обратным явлениям – увеличению содержания фосфатов в плазме крови и к снижению содержания Ca^{+2} в плазме.

Эстрадиол – женский половой гормон. Стимулирует синтез 1,25-диоксивитамина D_3 , усиливает реабсорбцию кальция и фосфора в почечных канальцах.

Регуляция водно-солевого обмена. Роль вазопрессина, альдостерона и ренин-ангиотензиновой системы

Основными параметрами водно-солевого гомеостаза являются осмотическое давление, рН и объем внутриклеточной и вне-

клеточной жидкости. Изменение этих параметров может привести к изменению артериального давления, ацидозу или алкалозу, дегидратации и отекам. Основными гормонами, участвующими в регуляции водно-солевого баланса, являются **АДГ, альдостерон и предсердный натрий-уретический фактор (ПНФ)**.

АДГ, или вазопрессин, – пептид, содержащий 9 аминокислот, соединенных одним дисульфидным мостиком. Синтезируется в виде прогормона в гипоталамусе, затем переносится в нервные окончания задней доли гипофиза, из которых секретруется в кровоток при соответствующей стимуляции. Перемещение по аксону связано со специфическим белком-переносчиком (нейрофизинном).

Стимулом, вызывающим секрецию АДГ, служит повышение концентрации ионов натрия и увеличение осмотического давления внеклеточной жидкости.

Наиболее важные клетки-мишени для АДГ – клетки дистальных канальцев и собирательные трубочки почек. Клетки этих протоков относительно непроницаемы для воды, и в отсутствие АДГ моча не концентрируется и может выделяться в количествах, превышающих 20 л в сутки (норма 1–1,5 л в сутки).

Для АДГ существуют два типа рецепторов – V_1 и V_2 . **Рецептор V_2** обнаружен только на поверхности эпителиальных клеток почек. Связывание АДГ с V_2 сопряжено с аденилатциклазной системой и стимулирует активацию протеинкиназы А (ПКА). ПКА фосфорилирует белки, которые стимулируют экспрессию гена мембранного белка – аквапорина-2. Аквапорин 2 перемещается к апикальной мембране, встраивается в нее и образует водные каналы. Эти обеспечивают селективную проницаемость мембраны клеток для воды. Молекулы воды свободно диффундируют в клетки почечных канальцев, а затем поступают в интерстициальное пространство. В результате происходит реабсорбция воды из почечных канальцев. Рецепторы типа V_1 локализованы в мембранах гладких мышц. Взаимодействие АДГ с рецептором V_1 приводит к активации фосфолипазы С, которая гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат с образованием ИФ-3 ИФ-3

вызывает высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума. Результатом действия гормона через рецепторы V_1 является сокращение гладкомышечного слоя сосудов.

Дефицит АДГ, вызванный дисфункцией задней доли гипофиза, а также нарушением в системе передачи гормонального сигнала может приводить к развитию **несахарного диабета**. Основным проявлением несахарного диабета является полиурия, т. е. выделение большого количества мочи низкой плотности.

Альдостерон – наиболее активный минералокортикостероид, который синтезируется в коре надпочечников из холестерина.

Главным механизмом регуляции синтеза и секреции альдостерона служит ренин-ангиотензиновая система (**рисунок 41**).

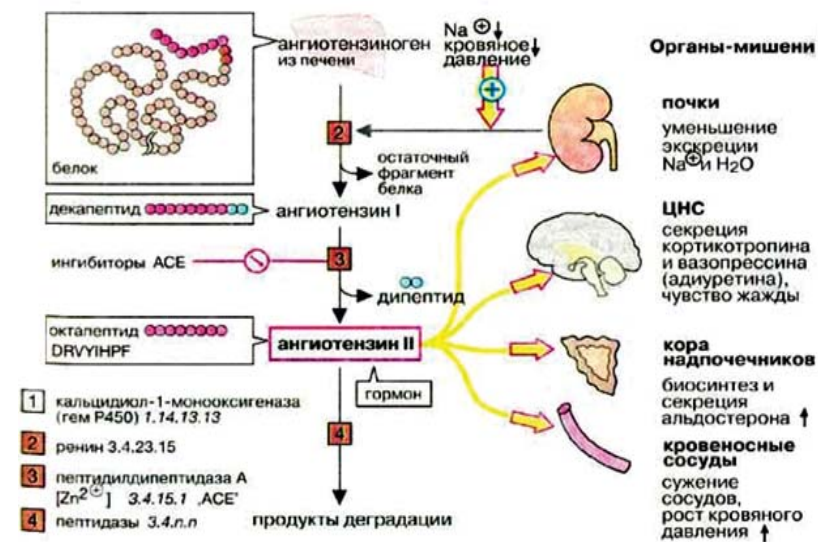


Рисунок 41 – Система ренин-ангиотензин

Ренин – фермент, продуцируемый юкстагломерулярными клетками почечных афферентных артериол. Локализация этих клеток делает их особенно чувствительными к изменению артериального давления. Снижение артериального давления, по-

теря жидкости или крови, уменьшение концентрации NaCl стимулируют высвобождение ренина.

Ангиотензиноген – α_2 -глобулин, образующийся в печени. Он служит субстратом для ренина. Ренин гидролизует пептидную связь в молекуле ангиотензиногена и отщепляет N-концевой декапептид (ангиотензин I).

Ангиотензин I служит субстратом для ангиотензинпревращающего фермента карбоксидипептидилпептидазы, выявленного в эндотелиальных клетках и плазме крови. От ангиотензина I отщепляются 2 терминальные аминокислоты с образованием октапептида – ангиотензина II.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, вызывает сужение артериол, вследствие чего повышается артериальное давление и появляется жажда. Ангиотензин II активирует синтез и секрецию альдостерона через инозитолфосфатную систему.

Предсердный натрий-уретический фактор (ПНП) – пептид, содержащий 28 аминокислот с единственным дисульфидным мостиком. ПНП синтезируется и хранится в виде препрогормона (состоящего из 126 аминокислотных остатков) в кардиоцитах.

Основной фактор, регулирующий секрецию ПНП, – повышение артериального давления. Другие стимулы: увеличение осмолярности плазмы, повышение частоты сердцебиения, повышенный уровень катехоламинов в крови и глюкокортикоидов.

Основные органы-мишени ПНП – почки, периферические артерии. Механизм действия ПНП имеет ряд особенностей. Рецептор ПНП плазматической мембраны является белком, обладающим активностью гуанилатциклазы. Рецептор имеет доменное строение. Домен, связывающийся с лигандом, локализован во внеклеточном пространстве. В отсутствие ПНП внутриклеточный домен рецептора ПНП находится в фосфорилированном состоянии и неактивен. В результате связывания ПНП с рецептором гуанилатциклазная активность рецептора возрастает и происходит образование циклического ГМФ из ГТФ. В результате действия ПНП ингибируются образование и секреция ренина и альдостерона. Суммар-

ным эффектом действия ПНП является увеличение экскреции Na^+ и воды и понижение артериального давления (**рисунок 42**).



Рисунок 42 – Предсердный натрий-уретический фактор (ПНП)

ПНП обычно рассматривают как физиологический антагонист ангиотензина II, поскольку под его влиянием возникает не сужение просвета сосудов и (через регуляцию секреции альдостерона) задержка натрия, а, наоборот, расширение сосудов и потеря солей.

БИОХИМИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Соединительная ткань составляет до 50 % массы человеческого организма. Рыхлая соединительная ткань подкожной клетчатки, компактная кость и зубы, сухожилия и межмышечные фасциальные прослойки, кожа и внутриорганный строма паренхиматозных органов, нейроглия и брюшина – все это соединительная ткань. Соединительная ткань – это связующее звено между всеми тканями организма. Различают 3 вида соединительной ткани:

- собственно соединительная ткань;
- хрящевая соединительная ткань;
- костная соединительная ткань.

Особенности соединительной ткани:

а) как и всякая ткань, содержит клетки, однако по сравнению с другими тканями их мало. В результате межклеточное вещество занимает больше места, чем клеточные элементы;

б) характерно наличие своеобразных волокнистых (фибрилярных) структур – коллагеновых, эластических и ретикулиновых волокон, расположенных в окружении межклеточной субстанции;

в) богата межклеточным веществом, который имеет очень сложный химический состав.

Функции соединительной ткани

1. Структурная.
2. Обеспечение постоянства тканевой проницаемости.
3. Обеспечение водно-солевого равновесия.
4. Участие в иммунной защите организма.

Состав и строение соединительной ткани

В соединительной ткани различают: **клеточные элементы, межклеточное (основное вещество) (рисунок 43).**

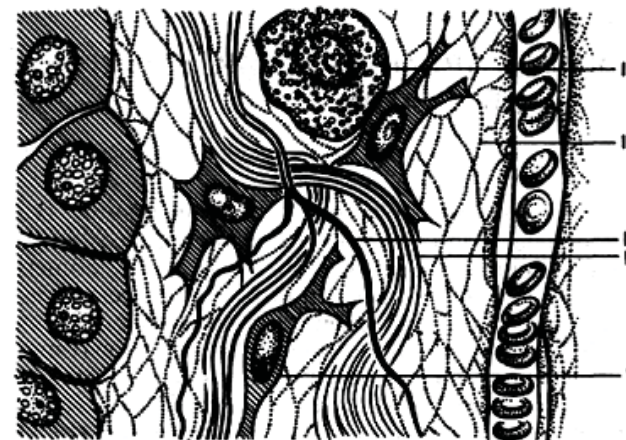


Рисунок 43 – Строение соединительной ткани (по А.И. Слущкому). I – тучная клетка, II – ретикулиновые волокна, III – эластическое волокно, IV – коллагеновые волокна, V – фибробласт

Клеточные элементы соединительной ткани, их характеристика

Основными клетками соединительной ткани являются фибробласты (семейство фибриллообразующих клеток), макрофаги, тучные клетки, адвентициальные клетки, плазматические клетки, перициты, жировые клетки, а также лейкоциты, мигрирующие из крови; иногда встречаются пигментные клетки.

Фибробласты (фибробластоциты) (от лат. fibra – волокно, греч. blastos – росток, зачаток) – клетки, синтезирующие компоненты межклеточного вещества: белки – например, коллаген, эластин, протеогликаны, гликопротеины.

В зрелых фибробластах осуществляется интенсивно биосинтез коллагеновых, эластиновых белков, протеогликанов, которые необходимы для формирования основного вещества и волокон. Эти процессы усиливаются в условиях пониженной концентрации кислорода. Стимулирующими факторами биосинтеза коллагена являются также ионы железа, меди, хрома, аскорбиновая

кислота. Один из гидролитических ферментов – **коллагеназа** – расщепляет внутри клеток незрелый коллаген, что регулирует на клеточном уровне интенсивность секреции коллагена.

Фибробласты – это подвижные клетки. В их цитоплазме, особенно в периферическом слое, располагаются микрофиламенты, содержащие белки типа актина и миозина. Движение фибробластов становится возможным только после их связывания с опорными фибриллярными структурами с помощью **фибронектина** – гликопротеина, синтезируемого фибробластами и другими клетками, обеспечивающего адгезию клеток и неклеточных структур. Во время движения фибробласт уплощается, а его поверхность может увеличиться в 10 раз.

Плазмолемма фибробластов является важной рецепторной зоной, которая опосредует воздействие различных регуляторных факторов. Активизация фибробластов обычно сопровождается накоплением гликогена и повышенной активностью гидролитических ферментов. Энергия, образуемая при метаболизме гликогена, используется для синтеза полипептидов и других компонентов, секретируемых клеткой.

По способности синтезировать фибриллярные белки к семейству фибробластов можно отнести ретикулярные клетки ретикулярной соединительной ткани кроветворных органов, а также хондробласты и остеобласты скелетной разновидности соединительной ткани.

Макрофаги (или макрофагоциты) (от греч. makros – большой, длинный, fagos – пожирающий) – это гетерогенная специализированная клеточная популяция защитной системы организма.

Макрофаги образуются из моноцитов крови. Размер и форма макрофагов варьируют в зависимости от их функционального состояния. Обычно макрофаги, за исключением некоторых их видов, имеют одно ядро, содержатся крупные глыбки хроматина. Цитоплазма базофильна богата лизосомами, фагосомами (что является их отличительным признаком) и пиноцитозными пузырьками, содержит умеренное количество митохондрий, гранулярную эндоплазматическую сеть, аппарат Гольджи, включения

гликогена, липидов и др. Макрофаги имеют органеллы, синтезирующие ферменты для внутриклеточного и внеклеточного расщепления чужеродного материала, антибактериальные и другие биологически активные вещества (например: протеазы, кислые гидролазы, пироген, интерферон, лизоцим и др.).

Тучные клетки (или тканевые базофилы, или же лаброциты). В их цитоплазме находится специфическая зернистость, напоминающая гранулы базофильных лейкоцитов крови.

Тучные клетки образуются из специального костномозгового предшественника; крупные клетки, цитоплазма заполнена базофильными гранулами; гранулы содержат гистамин, гепарин, серотонин, химазу, триптазу; функции клеток связаны с высвобождением содержимого гранул и функциями этих веществ, с вторичным поглощением веществ гранул, с синтезом ряда биологически-активных веществ. Тучные клетки являются регуляторами местного гомеостаза соединительной ткани. Они принимают участие в понижении свертываемости крови, повышении проницаемости гематотканевого барьера, в процессах воспаления и иммуногенеза. Большинство гранул тучных клеток отличается метакромазией, содержит гепарин, хондроитинсульфаты, гиалуроновую кислоту, гистамин. Органеллы тучных клеток (митохондрии, аппарат Гольджи, цитоплазматическая сеть) развиты слабо. В цитоплазме обнаружены различные ферменты: протеазы, липазы, кислая и щелочная фосфатазы, пероксидаза, цитохромоксидаза, АТФаза и др. Маркерным ферментом цитоплазмы тучных клеток следует считать **гистидиндекарбоксилазу**, с помощью которой осуществляется синтез гистамина из гистидина. Тучные клетки способны к секреции и выбросу своих гранул. Дегрануляция тучных клеток может происходить в ответ на любое изменение физиологических условий и действие патогенов. Выброс гранул, содержащих биологически активные вещества, изменяет местный или общий гомеостаз. Но выход биогенных аминов из тучной клетки может происходить и путем секреции растворимых компонентов через поры клеточных мембран с запустеванием гранул, таким образом, секретируется гистамин, вызывает расширение кровеносных капилляров и повышает их проницаемость, что

проявляется в локальных отеках. Он обладает также выраженным гипотензивным действием и является важным медиатором воспаления. Гепарин снижает проницаемость межклеточного вещества и свертываемость крови, оказывает противовоспалительное влияние. Гистамин же выступает как его антагонист.

Плазматические клетки (или плазмоциты) плазматические клетки образуются из В-лимфоцитов продуцируют антитела, в цитоплазме много гранулярного эндоплазматического ретикулума, хорошо развит комплекс Гольджи.

Эти клетки обеспечивают выработку **антител** – гамма-глобулинов при появлении в организме антигена. Они образуются в лимфоидных органах из В-лимфоцитов, обычно встречаются в рыхлой волокнистой соединительной ткани собственного слоя слизистых оболочек полых органов, сальнике, интерстициальной соединительной ткани различных желез, лимфатических узлах, селезенке, костном мозге.

Для плазмоцитов характерно выраженное развитие гранулярной эндоплазматической сети, что обуславливает резкую базофилию их цитоплазмы.

Для плазматических клеток характерна высокая скорость синтеза и секреции антител, что отличает их от своих предшественников – В-лимфоцитов. Хорошо развитый секреторный аппарат позволяет синтезировать и секретировать несколько тысяч молекул иммуноглобулинов в секунду. Количество плазмоцитов увеличивается при различных инфекционно-аллергических и воспалительных заболеваниях.

Эндотелиальные клетки образуются из малодифференцированных клеток мезенхимы, покрывают изнутри все кровеносные и лимфатические сосуды, вырабатывают много биологически-активных веществ.

Адиipoциты (или жировые клетки). Так называют клетки, которые обладают способностью накапливать в больших количествах резервный жир, принимающий участие в трофике, энергообразовании и метаболизме воды. Адиipoциты располагаются группами, реже поодиночке и, как правило, около

кровеносных сосудов. Накапливаясь в больших количествах, эти клетки образуют жировую ткань – разновидность соединительной ткани со специальными свойствами. Форма одиночно расположенных жировых клеток – шаровидная. Зрелая жировая клетка обычно содержит одну большую каплю нейтрального жира, занимающую всю центральную часть клетки и окруженную тонким цитоплазматическим ободком, в утолщенной части которого лежит ядро. Кроме того, в цитоплазме адиipoцитов имеется небольшое количество других липидов: холестерина, фосфолипидов, свободных жирных кислот. Адиipoциты обладают большой способностью к метаболизму. На периферии клетки встречаются многочисленные пиноцитозные пузырьки. Подвержено значительным колебаниям как количество жировых включений в адиipoцитах, так и число самих жировых клеток в рыхлой волокнистой соединительной ткани. Расходование жира, депонированного в адиipoцитах, регулируется гормонами (т. к. адреналин, инсулин) и происходит под действием тканевого липолитического фермента (липазы), расщепляющего триглицериды до глицерина и жирных кислот, которые в крови связываются с альбумином и переносятся в другие ткани, нуждающиеся в питательных веществах.

Среди клеток собственно соединительной ткани следует назвать также адвентициальные клетки сосудов, перициты капилляров, а также пигментные клетки.

Адвентициальные клетки образуются из мезенхимы, являются малодифференцированными клетками, клетками отростчатой формы. Это малоспециализированные клетки, сопровождающие кровеносные сосуды. Они имеют уплощенную или веретенообразную форму со слабобазофильной цитоплазмой, овальным ядром и небольшим числом органелл. В процессе дифференцировки эти клетки могут, по-видимому, превращаться, в фибробласты, миофибробласты и адиipoциты.

Перициты. Клетки Руже образуются из малодифференцированных клеток мезенхимы; окружают кровеносные капилляры и входят в состав базального слоя их стенок.

Пигментные клетки (пигментоциты, меланоциты) образуются из нервного гребня. Эти клетки содержат в своей цитоплазме пигмент меланин. Их много в родимых пятнах, а также в соединительной ткани людей черной и желтой рас. Пигментоциты имеют короткие, непостоянной формы отростки, большое количество меланосом (содержащих гранулы меланина) и рибосом. В цитоплазме меланоцитов содержатся также биологически активные амины, которые могут принимать участие вместе с тучными клетками в регуляции тонуса стенок сосудов.

Лейкоциты – клетки, мигрирующие в соединительную ткань из крови.

Межклеточное (основное) вещество

Особенность: межклеточного вещества гораздо больше, чем клеточных элементов.

В интерстициальном внутритканевом пространстве между животными клетками находится сложное межклеточное вещество, **экстрацеллюлярный матрикс**. У многих тканей, например в мышцах и печени, матрикс заполняет только тонкие промежутки между клетками, тогда как в других тканях, таких, как соединительная, хрящевая и костная ткани, на межклеточный матрикс приходится большой объем и именно он выполняет основные функции. Существуют три главных молекулярных компонента **межклеточного матрикса**: **прочные коллагены, сетчатые адгезивные белки** и основное вещество, **протеогликаны**.

Межклеточный матрикс выполняет разнообразные функции. Он обеспечивает механические контакты между клетками, образует механически прочные структуры, такие, как кости, хрящ, сухожилия и суставы, составляет основу фильтрующих мембран (например, в почках), изолирует клетки и ткани друг от друга (например, обеспечивает скольжение в суставах и движение клеток), формирует пути миграции клеток, вдоль которых они могут перемещаться, например, при эмбриональном развитии. Таким образом, межклеточный матрикс чрезвычайно вариабелен как по химическому составу, так и по выполняемым функциям.

Коллаген является основным структурным белком межклеточного матрикса. Коллаген составляет 25–33 % от всего количества белка организма взрослого человека или 6 % от массы тела. Название «коллаген» объединяет семейство близкородственных белков, которые являются основным белковым элементом *кожи, костей, сухожилий, хряща, кровеносных сосудов, зубов*. В разных тканях преобладают разные типы коллагена, а это, в свою очередь, определяется той ролью, которую коллаген играет в конкретном органе или ткани. Например, в сухожилиях коллаген образует плотные параллельные волокна, которые дают возможность этим структурам выдерживать большие механические нагрузки. В хрящевом матриксе коллаген образует фибриллярную сеть, которая придает хрящу прочность, а в роговице глаза коллаген участвует в образовании гексагенальных решеток десцементовых мембран, что обеспечивает прозрачность роговицы, а также участие этих структур в преломлении световых лучей. В дерме фибриллы коллагена ориентированы таким образом, что формируют сеть, особенно хорошо развитую в участках кожи, которые испытывают сильное давление (кожи подошв, локтей, ладоней, а в заживающей ране они агрегированы весьма хаотично).

Свойства коллагена. При кипячении в воде волокнистый, нерастворимый и непереваримый коллаген превращается в *желатину* – растворимую смесь полипептидов. В ходе этого превращения происходит гидролиз некоторых ковалентных связей коллагена.

Коллаген – сложный фибриллярный белок, относится к группе гликопротеинов, имеет четвертичную структуру, его молекулярная масса составляет 300 000 Да. Коллаген содержит моносахаридные (галактозилные) и дисахаридные (галактозил-глюкозилные) остатки, соединенные и с гидроксильными группами некоторых остатков оксилизина. Молекулы коллагена, соединяясь «бок о бок», образуют микрофибриллы, а из микрофибрилл формируются более толстые фибриллы, а из них – волокна и пучки волокон, так называемые **тропоколлагеном**. Связи между молекулами коллагена в фибриллах ковалентные, они

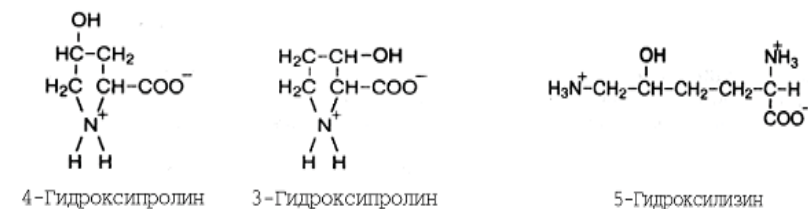
возникают за счет взаимодействия оксипрозиновых остатков. Коллагеновые волокна вместе с другими полимерными веществами межклеточного матрикса составляют основу соединительной ткани, обеспечивающую ее опорную функцию.

Тропоколлаген представляет собой палочкообразную молекулу длиной 300 нм и толщиной всего 1,5 нм. Три полипептидные цепи имеют равную длину, и в каждой из них содержится около 1000 аминокислотных остатков.

Тропоколлаген практически нерастяжим вследствие очень плотной скрученности его тройных спиралей, а также из-за наличия поперечных связей.

По мере того как мы становимся старше, в тропоколлагеновых субъединицах и между ними образуется все большее число поперечных связей, что делает фибриллы коллагена в соединительной ткани более жесткими и хрупкими. При старении изменяются механические свойства хрящей и сухожилий, делаются более ломкими кости и понижается прозрачность роговицы глаза.

Необычен аминокислотный состав коллагена: каждая третья аминокислота – это глицин (т. е. 30 %), 20 % составляют остатки пролина и гидроксипролина, 10 % – аланина, и остальные 40 % представлены всеми другими аминокислотами. Коллаген – единственный белок, в котором содержится гидроксипролин. Эта аминокислота получается путем гидроксирования части остатков пролина уже после образования пептидных цепей. Гидроксится также некоторая часть остатков лизина с превращением в гидроксизина.



Типы коллагена

Известно 19 типов коллагена, которые отличаются друг от друга по первичной структуре пептидных цепей, функциям и локализации в организме. Коллагены входят в состав фибрилл (фибриллообразующие коллагены – I, II, III, V и XI типы), миофибрилл (коллаген VI типа), являются структурным компонентом базальных мембран (коллаген IV типа) и т. д. (таблица 6). Основа фибрилл – ступенчато расположенные параллельные ряды молекул тропоколлагена, которые сдвинуты на 1/4 относительно друг друга (рисунок 44).

Основа фибрилл – ступенчато расположенные параллельные ряды молекул тропоколлагена, которые сдвинуты на 1/4 относительно друг друга (рисунок 44).

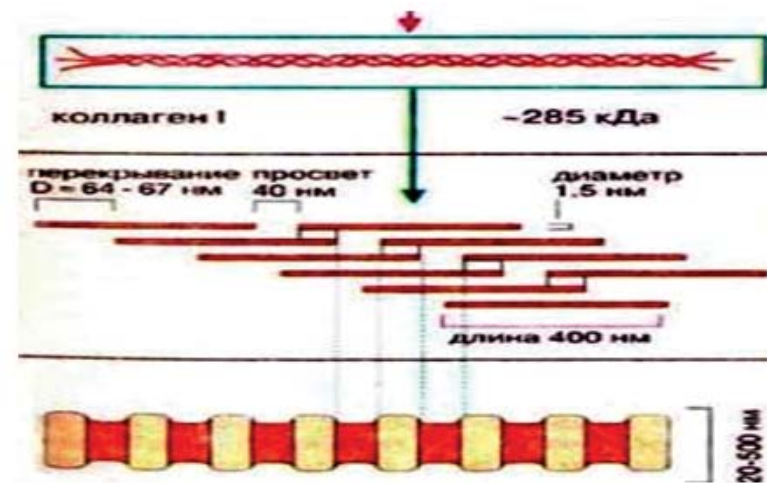


Рисунок 44 – Фибрилла коллагена (фрагмент)

Синтез и созревание коллагена

Синтез и созревание коллагена – сложный многоэтапный процесс, который начинается в клетке, а завершается во внеклеточном пространстве. Он включает в себя ряд посттрансляционных изменений:

- Гидроксирование пролина и лизина (рисунок 45);

Таблица 6 – Типы коллагенов и некоторые их свойства

Тип	Ткань	Тип цепи	Характерные свойства
I	Кожа, кости, сухожилия.	$[\alpha 1(I)]_2, \alpha 2$	<10 остатков гидроксипролина на цепь; низкое содержание углеводов
II	Хрящ	$[\alpha 1(II)]_3$	>10 остатков гидроксипролина на цепь; 10% углеводов
III	Кровеносные сосуды, кожа плода	$[\alpha 1(III)]_3$	Слишком высокое содержание гидроксипролина и глицина
IV	Соединительная мембрана	$[\alpha 1(IV)]_3$	Высокое содержание 3-гидроксипролина и низкое содержание аланина

- Гликозилирование гидроксипролина;
- Отщепление N- и C-концевых пептидов.

Коллаген синтезируют и секретируют в межклеточную среду многие клетки, но в количественном отношении главными продуцентами коллагена являются клетки фибробластного ряда соединительной ткани из свободных аминокислот. Однако аминокислотные остатки, специфичные для молекулы коллагена, гидроксипролин и гидроксипролин, не образуются из соответствующих свободных аминокислот. Образование этих аминокислотных остатков происходит после включения пролина и лизина в полипептидную цепь с участием ферментов пролингидроксилазы или лизингидроксилазы и кофактора – аскорбиновой кислоты.

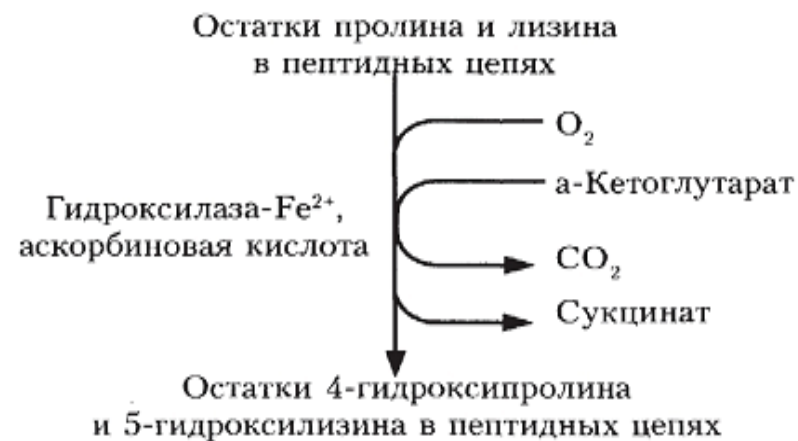


Рисунок 45 – Гидроксилирование пролина и лизина

Синтез коллагена включает стадии трансляции, внутриклеточной посттрансляционной модификации пептидных цепей, трансмембранного переноса и внеклеточной модификации, завершающейся образованием коллагеновых волокон (рисунок 46).

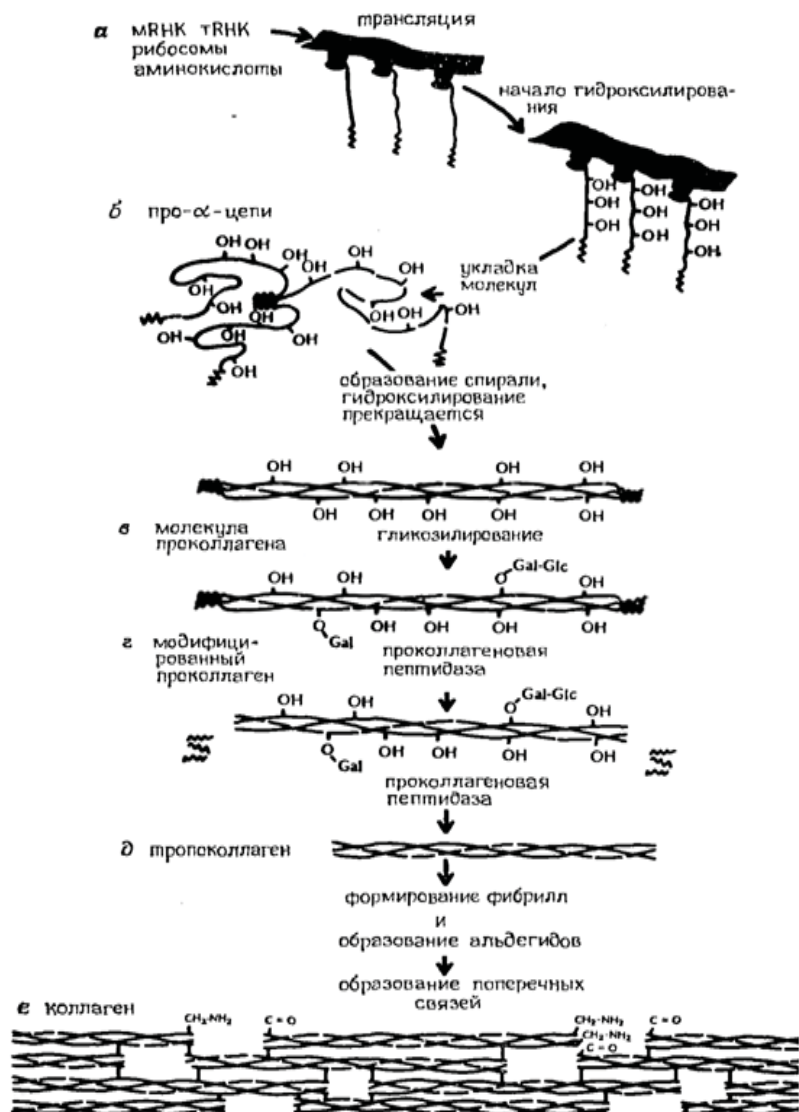


Рисунок 46 – Биосинтез коллагена

Фибрилlogenезу предшествует модификация лизина. Внеклеточный медь-содержащий фермент лизилоксидаза осуществляет окислительное дезаминирование лизина и гидроксизина с образованием реактивных альдегидов (рисунок 47).

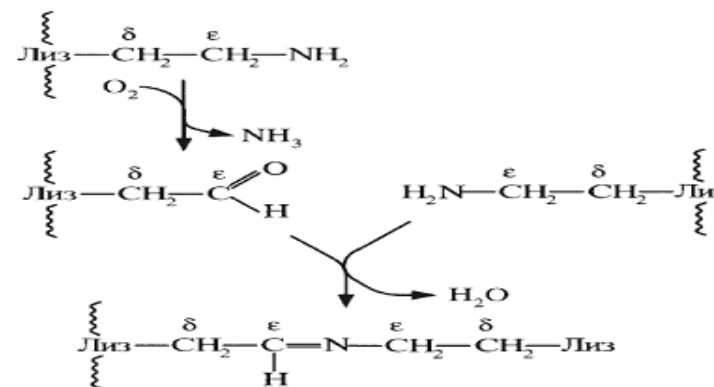


Рисунок 47 – Дезаминирование остатков лизина коллагена и образование межмолекулярных сшивок

Для этих реакций необходимо присутствие витаминов РР и В6. Эти группы принимают участие в формировании поперечных ковалентных связей между молекулами тропоколлагена

При недостатке меди в организме происходит уменьшение прочности соединительной ткани из-за значительного повышения количества растворимого коллагена (тропоколлагена).

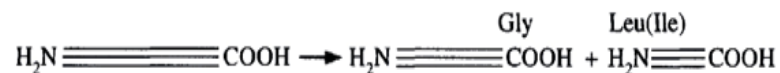
Катаболизм коллагена

Нативный коллаген не гидролизуется обычными пептидгидролазами, основной фермент катаболизма коллагена – коллагеназа. Коллаген – медленно обменивающийся белок, о скорости его обмена судят по содержанию оксипролина в крови и моче. Катаболизм коллагена более активен в молодом возрасте (до 20 лет) и при некоторых заболеваниях (коллагенозы, гиперпаратиреозидизм, некоторые инфекционные заболевания).

Как и любой белок, коллаген функционирует в организме определенное время. Полуразпад коллагена составляет недели или месяцы. Разрушение коллагеновых волокон осуществляется активными формами кислорода и/или ферментативно (гидролитически).

Коллагеназы, особенности их функционирования. Нативный коллаген не гидролизуется обычными пептидгидролазами. Основной фермент его катаболизма – коллагеназа, которая расщепляет пептидные связи в определенных участках спирализованных областей коллагена. Известно два типа коллагеназ – *тканевая и бактериальная*.

Тканевая коллагеназа присутствует у человека в различных органах и тканях. В норме она синтезируется клетками соединительной ткани, прежде всего, фибробластами и макрофагами. Тканевая коллагеназа – металло-зависимый фермент, который содержит Zn^{2+} в активном центре. Известны 4 изоформы этого фермента. Среди активаторов особую роль играют плазмин, калликрин и катепсин. Тканевая коллагеназа обладает высокой специфичностью, она перерезает тройную спираль коллагена в определенном месте, примерно на $\frac{1}{4}$ расстояния от С-конца, между остатками глицина и лейцина (или изолейцина).



Образующиеся фрагменты коллагена растворимы в воде, при температуре тела они спонтанно денатурируются и становятся доступными для действия других протеолитических ферментов. Нарушение катаболизма коллагена ведет к фиброзу органов и тканей (в основном печени и легких). Усиление распада коллагена происходит при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите и системной красной волчанке) в результате избыточного синтеза коллагеназы при иммунном ответе.

Бактериальная коллагеназа синтезируется некоторыми микроорганизмами. Например, возбудитель газовой гангрены вы-

деляет коллагеназу, расщепляющую пептидную цепь коллагена более чем в 200 местах.

Таким образом, разрушаются соединительно-тканевые барьеры в организме человека, что обеспечивает проникновение этого микроорганизма и способствует возникновению и развитию газовой гангрены. Сам возбудитель не содержит коллагена и поэтому не подвержен действию коллагеназы.

Применение коллагеназ в медицине. Коллагеназа используется в медицинской практике для лечения ожоговой болезни в хирургии и для лечения гнойных заболеваний глаз в офтальмологии.

Регуляция обмена коллагена. Синтез коллагена регулируется разными способами. Прежде всего, сам коллаген и N-пропептиды после своего отщепления тормозят трансляцию коллагена по принципу отрицательной обратной связи. Аскорбиновая кислота стимулирует синтез коллагена и протеогликанов, а также пролиферацию фибробластов.

Особую роль в регуляции синтеза коллагена играют гормоны. Глюкокортикоиды тормозят синтез коллагена, во-первых, путем снижения уровня мРНК проколлагена, а во-вторых – ингибированием активности ферментов пролилгидроксилазы и лизилгидроксилазы. Недостаточное гидроксирование остатков пролина и лизина повышает чувствительности коллагена к действию коллагеназы и неспецифических протеаз. Макроскопически угнетающее действие глюкокортикоидов на синтез коллагена проявляется уменьшением толщины дермы, а также атрофией кожи в местах продолжительного парентерального введения этих гормонов.

На синтез коллагена влияют также половые гормоны, рецепторы которых обнаружены и в фибробластах других органов и тканей. Обмен коллагена в матке находится под контролем половых гормонов. Синтез коллагена кожи зависит от содержания эстрогенов, что подтверждает тот факт, что у женщин в менопаузе снижается содержание коллагена в дерме.

Заболевания, связанные с нарушением синтеза и созревания коллагена. Существует ряд заболеваний, связанных с нарушением структуры или синтеза коллагена. Основная причина – мутации

в генах коллагена, которые широко представлены в разных хромосомах. При многих заболеваниях наблюдают не только костно-суставную патологию или изменения со стороны кожи, но ярко выраженные висцеральные проявления (поражения кишечника, почек, легких, сердца, сосудов).

К настоящему времени описано много наследственных заболеваний, причинами которых являются дефекты коллагенов разных типов.

Эластин – основной структурный компонент эластических волокон, которые содержатся в тканях, обладающих значительной эластичностью (кровеносные сосуды, связки, легкие). Эти ткани обладают очень важными свойствами: они могут растягиваться в несколько раз по сравнению с исходной длиной, сохраняя при этом высокую прочность на разрыв, и возвращаться в первоначальное состояние после снятия нагрузки. Резиноподобные свойства названных тканей обеспечиваются особенностями состава и строения эластина – гликопротеина с молекулярной массой 70 кД.

Эластин содержит в составе около 800 аминокислотных остатков, среди которых преобладают аминокислоты глицин, валин, аланин. Эластин содержит довольно много пролина и лизина, но лишь немного гидроксипролина, полностью отсутствует гидроксизин. Эластин – основной компонент эластических волокон соединительной ткани.

В отличие от большинства белков пептидные цепи эластина не приобретают характерную третичную структуру, а сохраняют гибкую случайную конформацию (**рисунок 48**).

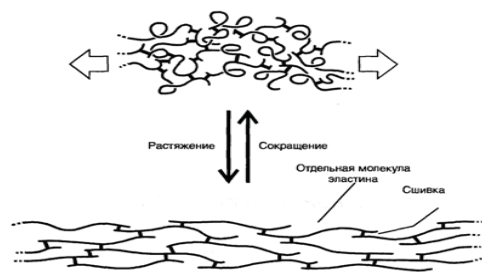
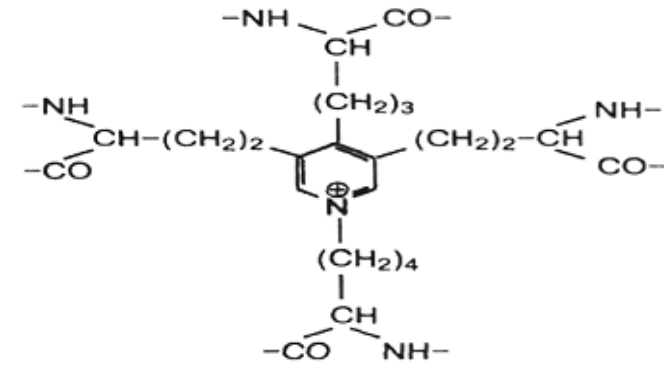


Рисунок 48 – Растяжение и сокращение эластина

В межклеточном матриксе молекулы эластина образуют волокна, сети, слои, в которых отдельные молекулы связаны множеством швов. При этом образуются такие структуры как десмозин (4 остатка Лиз) и лизиннорлейцин (образован 2 остатками Лиз).



Десмозин

Наличие гибкой случайной конформации молекул эластина и большого количества поперечных швов позволяет эластическим волокнам проявлять свои резиноподобные свойства.

Нарушения структуры эластина и их последствия. При снижении образования десмозинов или их отсутствии поперечные швы образуются в недостаточном количестве или не образуются вообще. (Десмозин – структура, образованная из двух, трех или четырех пептидных цепей остатков лизина). Вследствие этого у эластических тканей снижается предел прочности на разрыв, и появляются такие нарушения, как истонченность, вялость, растяжимость, т.е. утрачиваются их резиноподобные свойства. Клинически такие нарушения могут проявляться кардиоваскулярными изменениями (аневризмы, разрывы аорты, дефект клапанов сердца), частыми пневмониями и эмфиземой легких.

Причины нарушений структуры эластина:

- снижение активности лизилоксидазы, вызванное дефицитом меди или пиридоксина;
- дефицит лизилоксидазы при наследственных заболеваниях;
- синдром Менкеса – нарушение всасывания меди.

Переваривание эластина. Нативный эластин, содержащийся в пище, не гидролизуется трипсином и химотрипсином, но медленно расщепляется пепсином при pH 2,0. Эластаза поджелудочной железы гидролизует эластин. Это пептидаза расщепляет связи, образованные карбоксильными группами алифатических аминокислот.

Разрушение эластина. Катаболизм эластина происходит при участии эластазы нейтрофилов. Это очень активная протеаза, которая выделяется во внеклеточное пространство нейтрофилами, и разрушает эластин и другие структурные белки. Особое значение это имеет в легких. Поскольку легочная ткань не регенерирует, разрушение эластина в альвеолярных стенках ведет к потере эластичных свойств, разрушению альвеол и развитию эмфиземы легких (растяжение легких воздухом или образовавшимся в тканях газом).

В норме этого не происходит, так как эластазу нейтрофилов и других протеаз ингибирует белок, называемый α_1 -антитрипсином (α_1 -AT). Основное количество α_1 -AT синтезируется печенью, и находится в крови. В лёгких α_1 -AT синтезируется альвеолярными макрофагами, что и обеспечивает защиту альвеол от действия эластазы. При дефиците α_1 -AT, который может быть следствием различных мутаций гена этого белка, повышается риск развития эмфиземы легких.

Адгезивные белки связывают различные составные компоненты межклеточного матрикса. Наиболее важными представителями являются **ламелин** и **фибронектин**. Эти полифункциональные белки характеризуются свойством связывать ряд других компонентов матрикса. Адгезивные белки обеспечивают фиксацию клеток в межклеточном матриксе за счет взаимодействия с мембранными рецепторами.

Молекулы фибронектинов представляют собой димеры сходных между собой полипептидных цепей (250 кДа), связанных

дисульфидными связями. Субъединицы подразделяются на ряд различных **доменов**, способных связываться с клеточными рецепторами, коллагенами, фибрином и протеогликанами. Такая особенность строения фибронектинов придает им свойство «молекулярного клея» (рисунок 49).

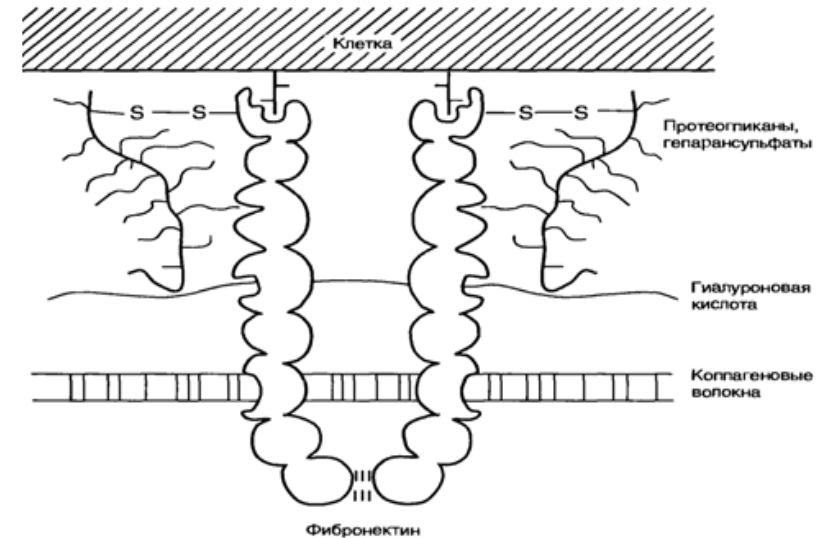


Рисунок 49 – Строение фибронектина

Протеогликаны выполняют функцию наполнителя (основного вещества). Благодаря полярной природе и сильному отрицательному заряду, они связывают катионы и основную часть воды. Протеогликаны – одни из наиболее крупных молекул ($M > 2 \cdot 10^6$ Да); они включают белковую (5 %) и углеводную (95 %) составляющие и по форме напоминают ершик для мытья бутылок. Полисахариды, обнаруженные в протеогликанах, обычно содержат ацетилированные аминокислоты и, следовательно, относятся к **гликозамино-гликанам (ГАГ)**.

Гликозаминогликаны и протеогликаны

Гликозаминогликаны (мукополисахариды) – линейные отрицательно заряженные гетерополисахариды, построенные из по-

вторяющихся дисахаридных единиц. Гликозаминогликаны (ГАГ) в организме не встречаются в свободном состоянии, т. е. в виде «чистых» углеводов. Они всегда связаны с большим или меньшим количеством белка. В их состав обязательно входят остатки мономера либо глюкозамина, либо галактозамина. Второй главный мономер дисахаридных единиц также представлен двумя разновидностями: D-глюкуроновой или L-идиуроновой кислотой.

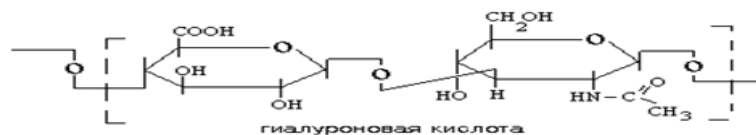
Строение и классы гликозаминогликанов. По строению мономеров различают 7 типов ГАГ:

1. Гиалурионовая кислота.
2. Хондроитин-4-сульфат.
3. Хондроитин-6-сульфат.
4. Дерматансульфат.
5. Кератансульфат.
6. Гепарансульфат.
7. Гепарин.

Гиалурионовая кислота – самый большой гликозамингликан межклеточного вещества, его молекулярная масса достигает более 100 тыс. Д. Построена из *глюкуроновой кислоты* и *N-ацетилглюкозамина*.

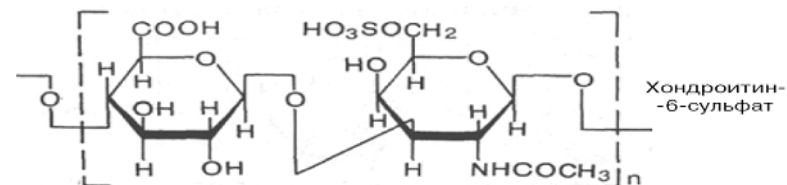
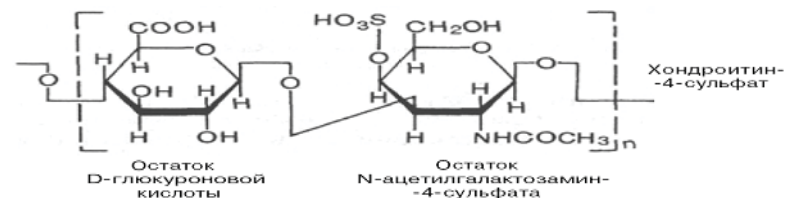
В каждом дисахариде имеется отрицательно заряженная карбоксильная группа, а так как таких мономеров в молекуле гиалурионовой кислоты очень много, то она является *полианионом* – связывает большие количества воды, в результате чего межклеточное вещество приобретает характер желеобразного матрикса.

Гиалурионовая кислота (как и все гликозаминогликаны) способна связывать ионы Na^+ и Ca^{2+} , что определяет участие межклеточного вещества в регуляции водно-солевого обмена. Может находиться и в свободном виде, и в составе сложных агрегатов. Это единственный представитель ГАГ, который не сульфатирован.



Гиалурионовая кислота находится во многих органах и тканях. В хряще она связана с белком и участвует в образовании протеогликановых агрегатов, в некоторых органах (стекловидное тело глаза, пупочный канатик, суставная жидкость) встречается и в свободном виде. Предполагаются, что в суставной жидкости гиалурионовая кислота выполняет роль смазочного вещества, уменьшая трение между суставными поверхностями.

Хондроитинсульфаты. В организме человека встречаются два вида хондроитинсульфатов: хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Они построены одинаковым образом, отличие касается только положения сульфатной группы в молекуле N-ацетилгалактозамина. Хондроитин-сульфаты содержатся в хряще, коже, связках, артериях, роговице глаза. Молекулярная масса хондроитинсульфатов лежит в пределах 10–60 тыс.



Кератансульфаты – наиболее гетерогенные гликозаминогликаны – отличаются друг от друга по суммарному содержанию углеводов и распределению в разных тканях. Кератансульфат I находится в роговице глаза и содержит, кроме повторяющейся дисахаридной единицы, L-фукозу, D-маннозу и сиаловую кислоту. Кератансульфат II был обнаружен в хрящевой ткани, костях,

межпозвоночных дисках. В его состав помимо сахаров дисахаридной единицы входит N-ацетилгалактозамин, L-фукоза, D-манноза и сиаловая кислота.

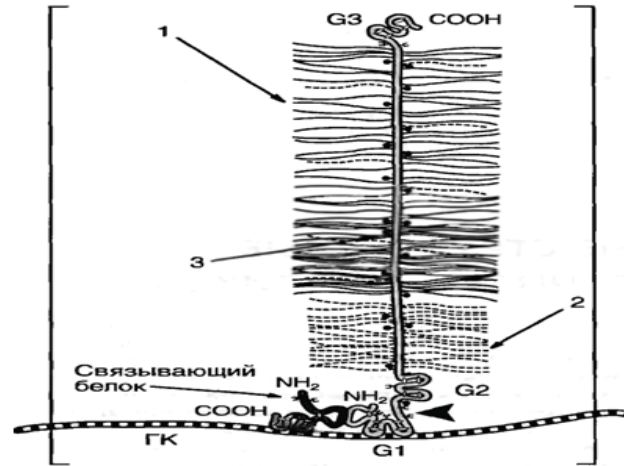
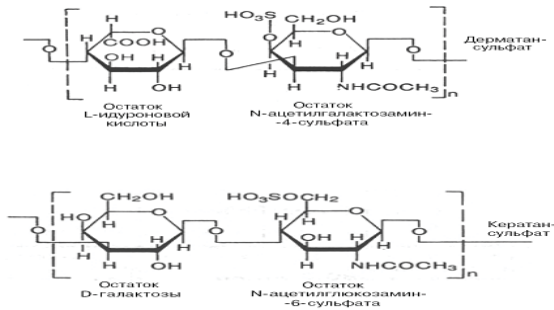
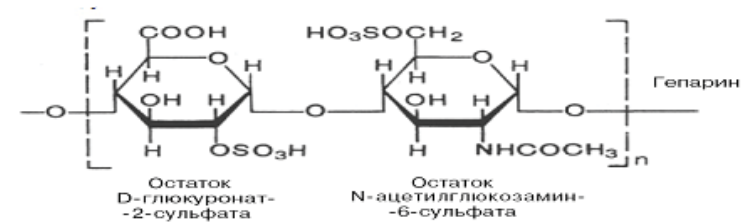


Рисунок 50 – Агрекин, связанный с гиалуроновой кислотой ГК – гиалуроновая кислота; 1 – хондроитин сульфат; 2 – кератансульфат; 3 – серцевинный белок

Установлено, что кератансульфат выделенный из роговицы глаза (I) и кератансульфат, полученный из хрящевой ткани (II), отличаются по степени сульфатированности и строению связи между кератансульфатом и пептидной частью протеогликана.



Гепарин – известен прежде всего как антикоагулянт. Однако его следует относить к гликламиногликанам, так как он синтезируется тучными клетками, которые являются разновидностью клеточных элементов соединительной ткани. Наибольшее количество гепарина обнаруживаются в легких, печени и коже. Дисахаридная единица гепарина похожа на дисахаридную единицу гепарансульфата. Отличие этих гликозаминогликанов заключается в том, что в гепарине больше N-сульфатных групп, а в гепарансульфате больше N-ацетильных групп.



Гепарансульфат находится во многих органах и тканях. Гепаринсульфат в отличие от гепарина в дисахаридных единицах чаще содержит N-ацетильные группы, чем N-сульфат. Кроме того, степень O-сульфатирования гепаринсульфата ниже, чем гепарина. Гепарансульфат является постоянным компонентом клеточной поверхности.

Дерматансульфат особенно характерен для кожи, кровеносных сосудов, сердечных клапанов. Дерматансульфат резистентен к действию гиалуронидаз (тестикулярной и бактериальной). В этом одно из его отличий от хондроитинсульфатов. Кроме того, в состав дисахаридной единицы дерматансульфата входит L-идуроновая, а не D-глюкуроновая кислота.

Биосинтез гликозаминогликанов

Синтез глюкозамина и глюкуроновой кислоты, входящих в состав гиалуроновой кислоты, происходит из D-глюкозы. Непосредственными же предшественниками гиалуроновой кислоты служат нуклеотидные (уридиндифосфонуклеотидные) производные N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты.

Предшественником углеводов остатков сульфатированных глюкозаминогликанов является молекула D-глюкозы. Далее происходит эпимеризация глюкозамина в галактозамин, а глюкуроновой кислоты при синтезе дерматансульфата в идуруновой кислоты. Нуклеотидные производные этих соединений утилизируются при биосинтезе сульфатированных глюкозаминогликанов, при этом сульфат включается в биосинтез глюкозаминогликанов в виде 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфата (ФАФС).

Реакции синтеза гликозаминогликанов катализируют ферменты семейства трансфераз, обладающие абсолютной специфичностью. Эти трансферазы локализованы на мембранах аппарата Гольджи. Сюда по каналам ЭР поступает коровый белок, синтезированный на полирибосомах, к которому присоединяются моносахариды, связывающие области и затем наращивается вся полисахаридная цепь. Сульфатирование углеводной части происходит здесь с помощью сульфотрансферазы, донором сульфатной группы выступает ФАФС.

Аминосахара синтезируются из глюкозы; в соединительной ткани – 20 % глюкозы используется таким образом. Аминосахар далее ацетируется с помощью ацетил-КоА. Активированными формами этих аминосахаров служат их УДФ-производные.

Протеогликианы – одни из наиболее крупных молекул ($M > 2 \cdot 10^6$ Д); они включают белковую (5 %) и углеводную (95 %) составляющие и по форме напоминают ершик для мытья бутылок (**рисунки 50**). Полисахариды, обнаруженные в протеогликах, обычно содержат ацетилированные аминосахара и, следовательно, относятся к *гликозаминогликанам* (ГАГ). В клетке протеогликианы связаны с гиалуриновой кислотой. Образуется сложный надмолекулярный комплекс: гиалуриновая кислота, особые связывающие белки, а также протеогликианы. Больше всего протеогликанов содержится в межклеточном веществе хрящей, межпозвоночных дисков, сухожилий, связок, менисков, кожи.

Гликозаминогликианы и протеогликианы, являясь обязательными компонентами межклеточного матрикса, играют важную роль

в межклеточных взаимодействиях, формировании и поддержании формы клеток и органов, образовании каркаса при формировании тканей.

Благодаря особенностям своей структуры и физико-химическим свойствам, протеогликианы и гликозаминогликианы могут выполнять в организме человека следующие функции:

- 1) они являются структурными компонентами межклеточного матрикса;
- 2) протеогликианы и гликозаминогликианы специфически взаимодействуют с коллагеном, эластином, фибронектином, ламинином и другими белками межклеточного матрикса;
- 3) все протеогликианы и гликозаминогликианы, являясь полианионами, могут присоединять, кроме воды, большое количество катионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) и, таким образом, участвовать в формировании тургора различных тканей;
- 4) протеогликианы и гликозаминогликианы играют роль молекулярного сита в межклеточном матриксе, они препятствуют распространению патогенных микроорганизмов;
- 5) гиалуриновая кислота и протеогликианы выполняют рессорную функцию в суставных хрящах;
- 6) гепаринсульфат, содержащий протеогликианы способствуют созданию фильтрационного барьера в почках;
- 7) кератансульфаты и дерматансульфаты обеспечивают прозрачность роговицы;
- 8) гепарин – антикоагулянт;
- 9) гепаринсульфаты – компоненты плазматических мембран клеток, где могут функционировать как рецепторы и участвовать в клеточной адгезии и межклеточных взаимодействиях. Они также выступают компонентами синаптических и других пузырьков.

В межклеточном матриксе присутствуют разные протеогликианы. Различают крупные (агрекан и версикан) и малые (декорин, бигликан, фибромодулин, люмикан, перлекан) протеогликианы.

Роль гормонов и витаминов в регуляции метаболизма соединительной ткани. К факторам, оказывающим регулирующие

действие на метаболизм соединительной ткани, следует, прежде всего, отнести ферменты, гормоны и витамины и др.

Под влиянием ряда глюкокортикоидных гормонов угнетается биосинтез коллагена фибробластами; тормозится и другая важнейшая метаболическая функция фибробластов – биосинтез гликозаминогликанов. Под влиянием глюкокортикоидов происходит активация ферментного катаболизма коллагена.

Минералокортикоидные гормоны надпочечников, напротив, стимулируют пролиферацию фибробластов с одновременным усилением биосинтеза «основного вещества» соединительной ткани. Тироксин усиливает деполимеризацию гиалуроновой кислоты, а самотропный гормон передней доли гипофиза стимулирует включение пролина в полипептидную цепь тропоколлагена.

Биохимические изменения соединительной ткани при старении и некоторых патологических процессах

Общие изменения с возрастом, которое свойственно всем видам соединительной ткани, является уменьшение воды и соотношения основное вещество/волокон. Уменьшение этого коэффициента происходит как за счет нарастания содержания коллагена, так и в результате снижения концентрации гликозаминогликанов. В первую очередь значительно уменьшается содержание гиалуроновой кислоты. Однако не только уменьшается общее количество кислых гликозаминогликанов, но изменяются и количественные соотношения между отдельными гликанами. Одновременно происходит также изменение физико-химических свойств коллагена (снижение содержания растворимых фракций коллагена, увеличение числа и прочности интра- и интермолекулярных поперечных связей, снижение эластичности и способности к набуханию, развитие резистентности к коллагеназе и т. д.), повышается структурная стабильность коллагеновых волокон, или, прогрессирующее процесс «созревания» фибриллярных структур соединительной ткани.

Среди многих поражений соединительной ткани особое место занимают коллагенозы. Для них характерно повреждение всех структурных составных частей соединительной ткани – во-

локон, клеток и межклеточного основного вещества. К коллагенозам обычно относят ревматизм, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, системную склеродермию, дерматомиозит и узелковый периартериит.

БИОХИМИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Кости – очень плотная, специализированная форма соединительной ткани, развивающаяся из мезодермы и состоящая из клеток, межклеточного неминерализованного органического матрикса (остеоид) и основного минерализованного межклеточного вещества. Основные особенности кости – твердость, упругость, механическая прочность.

Состав и строение костной ткани. Химический состав костной ткани (в %): 20 % – органический компонент, 70 % – минеральные вещества, 10 % – вода. Губчатое вещество: 35–40 % – минеральных веществ, до 50 % – органические соединения, содержание воды – 10 %.

Поверхность кости покрыта *надкостницей (периост)*, образованной преимущественно плотной волокнистой соединительной тканью, в которой различают 2 слоя: наружный – волокнистый и внутренний – остеогенный, содержащий остеобласты.

Клеточный состав костной ткани. Клетки занимают всего лишь 1–5 % общего объема костной ткани скелета взрослого человека. Различают 4 типа клеток костной ткани.

Мезенхимальные недифференцированные клетки кости входят главным образом в составе внутреннего слоя надкостницы, покрывающей поверхность кости снаружи – периоста, а также в составе эндоста, выстилающего контуры всех внутренних полостей кости, внутренние поверхности кости. Их называют *выстилающими*, или *контурными*, клетками. Из этих клеток могут образовываться новые клетки кости – остеобласты и остеокласты. В соответствии с этой их функцией их также называют *остеогенными* клетками.

Остеобласты – клетки, находящиеся в зонах костеобразования на внешних и внутренних поверхностях кости. Остеобласты содержат достаточно большое количество гликогена и глюкозы. С возрастом это количество уменьшается в 2–3 раза. Синтез АТФ на 60 % связан с реакциями гликолиза. По

мере старения остеобластов реакции гликолиза активируются. В клетках протекают реакции цитратного цикла, и наибольшей активностью обладает цитратсинтаза. Синтезируемый цитрат используется в дальнейшем на связывание Ca^{2+} , необходимого для процессов минерализации. Поскольку функцией остеобластов является создание органического межклеточного матрикса кости, эти клетки содержат большое количество РНК, необходимых для синтеза белков. Остеобласты активно синтезируют и выделяют во внеклеточное пространство значительное количество глицерофосфолипидов, которые способны связывать Ca^{2+} и участвовать в процессах минерализации. Клетки сообщаются между собой через десмосомы, которые позволяют проходить Ca^{2+} и цАМФ. Остеобласты синтезируют и выделяют в окружающую среду фибриллы коллагена, протеогликаны и гликозаминогликаны. Они также обеспечивают непрерывный рост кристаллов гидроксиапатитов и выступают в качестве посредников при связывании минеральных кристаллов с белковой матрицей. По мере старения остеобласты превращаются в остеоциты.

Остеоциты – древовидные клетки костной ткани, включенные в органический межклеточный матрикс, которые контактируют друг с другом через отростки. Остеоциты взаимодействуют и с другими клетками костной ткани: остеокластами и остеобластами, а также с мезенхимальными клетками кости.

Остеокласты – клетки, выполняющие функцию разрушения кости; образуются из макрофагов. Они осуществляют непрерывный управляемый процесс реконструкции и обновления костной ткани, обеспечивая необходимый рост и развитие скелета, структуру, прочность и упругость костей.

Межклеточное и основное вещество костной ткани

Межклеточное вещество представлено органическим межклеточным матриксом, построенным из коллагеновых волокон (90–95 %) и основным минерализованным веществом (5–10 %). Коллагеновые волокна в основном расположены параллельно на-

правлению уровня наиболее вероятных механических нагрузок на кость и обеспечивают упругость и эластичность кости.

Основное вещество межклеточного матрикса состоит главным образом из внеклеточной жидкости, гликопротеинов и протеогликанов, участвующих в перемещении и распределении неорганических ионов. Минеральные вещества, размещенные в составе основного вещества в органическом матриксе кости представлены кристаллами, главным образом гидроксиапатитом $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Соотношение кальция/фосфор в норме составляет 1,3–2,0. Кроме того, в кости обнаружены ионы Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , SO_4^{2-} , HCO_3^- , гидроксильные и другие ионы, которые могут принимать участие в образовании кристаллов. Минерализация кости связана с особенностями гликопротеинов костной ткани и активностью остеобластов.

Основными белками внеклеточного матрикса костной ткани являются коллагеновые белки I типа, которые составляют около 90 % органического матрикса кости. Наряду с коллагеном I типа присутствуют следы других типов коллагена, таких как V, XI, XII. В костной ткани коллаген I типа содержит производные моносахаридов, имеет меньшее количество поперечных связей, чем в других видах соединительной ткани, и эти связи формируются посредством аллизина. Еще одним возможным отличием является то, что N-концевой пропептид коллагена I типа фосфорилирован и этот пептид частично сохраняется в минерализованном матриксе.

Неколлагеновые белки костной ткани. В костной ткани содержится около 10 % неколлагеновых белков. Они представлены гликопротеинами и протеогликанами (**рисунок 51**).

Из общего количества неколлагеновых белков 10 % приходится на долю протеогликанов. Вначале синтезируется большой хондроитинсодержащий протеогликан, который по мере формирования костной ткани разрушается и замещается двумя малыми протеогликанами: декорином и бигликаном. Малые протеогликаны внедряются в минерализованный матрикс. Декорин и бигликан активируют процессы дифференцировки и пролиферации клеток, а также вовлечены в регуляцию отложения минералов, морфологию кристалла и объединение элементов органическо-

го матрикса. Первым синтезируется бигликан, содержащий дерматансульфат; он влияет на процессы клеточной пролиферации. В фазу минерализации появляется бигликан, связанный с хондроитинсульфатом. Декорин синтезируется позднее, чем бигликан, в стадию отложения белков для формирования межклеточного матрикса; он остается и в фазе минерализации. В ходе формирования кости оба белка продуцируются остеокластами, но когда эти клетки становятся остеоцитами, они синтезируют только бигликан. В костной ткани также присутствует гиалуроновая кислота.



Рисунок 51 – Содержание неколлагеновых белков в межклеточном матриксе костной ткани (по Ghepon R.P., 1992)

Помимо протеогликанов в кости определяется большое количество разнообразных белков, относящихся к гликопротеинам.

Как правило, эти белки синтезируются остеобластами и способны связывать фосфаты или кальций; таким образом, они принимают участие в формировании минерализованного матрикса. Связываясь с клетками, коллагенами и протеогликанами, они обеспечивают образование надмолекулярных комплексов матрикса костной ткани (**рисунок 52**).

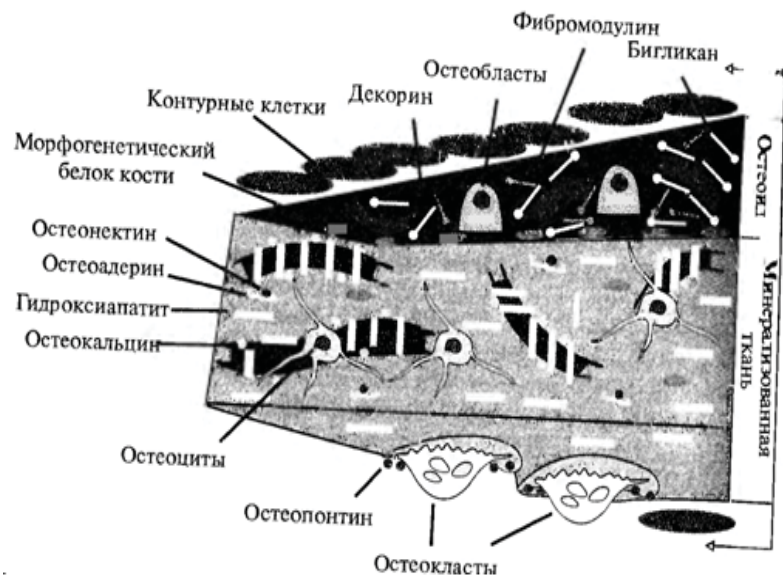


Рисунок 52 – Участие различных белков в образовании матрикса костной ткани

В остеоиде присутствуют протеогликаны: фибромодулин, бигликан, декорин, коллагеновые белки и морфогенетический белок кости. В минерализованном матриксе замурованы остеоциты, которые связаны с коллагенами. На коллагенах фиксированы гидроксиапатиты, остеокальцин, остеоадерин. В минерализованном межклеточном матриксе остеоадерин связывается с остонектином, а остеокальцин с коллагеном. Морфогенетический белок кости располагается в приграничной зоне между минерализованным и неминерализованным матриксом. Остеопонтин регулирует активность остеокластов. Свойства и функции белков костной ткани представлены в **таблице 7**.

Функции костной ткани. Наряду с выполнением опорных функций кости служат местом депонирования кальция и неорганического фосфата, защищают и поддерживают внутренние органы, а в костном мозге образуются клетки кроветворной системы и созревают клетки иммунной системы.

Кость выполняет функции лабильного (изменчивого) депо натрия, который выделяется из кости при ацидозе и, наоборот, при избытке поступления натрия с пищей, чтобы предотвратить алкалоз, натрий депонируется в кости. В ходе роста и развития организма количество аморфного фосфата кальция уменьшается, потому что кальций связывается с гидроксилатапатитом.

Минерализация костной ткани. В зрелом организме процессы минерализации и резорбции кости находятся в состоянии динамического равновесия. Минерализация – это формирование кристаллических структур минеральных солей костной ткани. Активное участие в минерализации принимают остеобласты. Для минерализации требуется много энергии (в форме АТФ).

Этапы минерализации костной ткани. Этап 1. Остеобласты синтезируют коллаген первого типа, снабжены рецепторами паратормона, их основная функция – формирование органического остеоида и его минерализацию. В процессе минерализации также участвуют неколлагеновые кальций – связывающие белки остеобластов. К ним относятся остеокальцин и матриксный карбоксиглютамин-содержащий белок. Карбоксиглютаминирование обоих белков зависит от витамина К. Остеокальцин уникален для костей и зубов, и его уровень в крови отражает скорость остеогенеза. Параллельно, через тромбоспондин, остонектин и остеопонтин, эти фиксаторы кальция (и магния) закрепляются на коллагеновой матрице.

Этап 2. В зоне минерализации усиливаются окислительные процессы, распадается гликоген, синтезируется необходимое количество АТФ. Кроме того, в остеобластах увеличивается количество цитрата, необходимого для синтеза аморфного фосфата кальция. Одновременно из лизосом остеобластов выделяются кислые гидролазы, которые взаимодействуют с белками органического компонента и приводят к образованию ионов аммония и гидроксид-ионов, которые соединены с фосфатом. Так формируются ядра кристаллизации. Ионы кальция и фосфора, которые были связаны с белково-углеводным комплексом, переходят в растворимое состояние и формируют кристаллы гидроксилатапатита. По

Таблица 7 – Неколлагеновые белки костной ткани

Белок	Свойства и функции
1	2
Остеонектин	Гликофосфопротеин, способный связывать Ca^{2+}
Щелочная фосфатаза	Отщепляет фосфат от органических соединений при щелочных значениях рН среды
Тромбоспондин	Белок с мол. массой 145 кДа, состоящий из трех идентичных субъединиц, связанных друг с другом дисульфидными связями. Каждая субъединица имеет несколько различных доменов, которые придают белку способность связываться с другими белками костного матрикса – гепарансодержащими протеогликанами, фибронектином, ламинином, коллагеном I и V типов и остеоонектином. В N-концевой области тромбоспондина содержится последовательность аминокислот, обеспечивающая прикрепление клеток. На связывание тромбоспондина с рецепторами на поверхности клетки влияет концентрация Ca^{2+} . В костной ткани тромбоспондин синтезируется остеобластами
Фибронектин	Связывается с поверхностью клеток, фибрином, геларином, бактериями, коллагеном. В костной ткани фибронектин синтезируется на ранних стадиях остеогенеза и сохраняется в минерализованном матриксе
Остеопонтин	Гликофосфопротеин, содержащий N- и O-связанные олигосахариды; участвует в адгезии клеток

1	2
Костный кислый гликопротеин-75	Белок с мол. массой 75 кДа, содержит сиаловые кислоты и остатки фосфата. Способен связывать ионы Ca^{2+} , присутствующие в кости, дентину и хрящевой ростковой пластинке. Ингибирует процессы резорбции костной ткани
Костный сиалопротеин	Адгезивный гликопротеин, содержащий до 50 % углеводов
Матриксный С1а-белок	Белок, содержащий 5 остатков γ -карбокситглютаминной кислоты; способен связываться с гидроксиапатитом. Появляется на ранних стадиях развития костной ткани; белок обнаружен также в легких, сердце, почках, хряще

мере роста кристаллы гидроксилапатита вытесняют протеогликаны и даже воду до такой степени, что плотная ткань становится практически обезвоженной. Окружая себя минерализованным остеоидом, остеобласты превращаются в *остеоциты*, цитоплазма которых образует отростки, связанные с соседними остеоцитами.

Регуляция метаболизма костной ткани.

Ремоделирование костной ткани регулируется системными (гормоны) и местными факторами, которые обеспечивают взаимодействие между остеобластами и остеокластами.

Системные факторы. Образование кости в известной степени зависит от числа и активности остеобластов. На процесс образования остеобластов влияют паратгормон (паратирин), соматотропин (гормон роста), эстрогены, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, которые стимулируют деление остеобластов и превращение преостеобластов в остеобласты. Глюкокортикоиды, напротив, подавляют деление остеобластов (таблица 8).

Паратириин (*паратгормон* – ПТГ) синтезируется в виде предшественника – препрогормона, содержащего 115 аминокислотных остатков. Во время переноса в секреторные пузырьки (везикулы) препрогормон превращается в зрелый гормон, включающий 84 аминокислотных остатка. Интактный ПТГ может расщепляться на короткие пептиды. N-концевые пептиды, содержащие 34 аминокислотных остатка, обладают полной биологической активностью и секретируются железами наряду со зрелым ПТГ. Скорость распада гормона уменьшается при низкой концентрации ионов кальция и увеличивается, если концентрация ионов кальция высока (рисунок 53).

Паратирины активирует пролиферацию клеток-предшественников остеобластов, продлевает время их полужизни и ингибирует апоптоз остеобластов. В костной ткани рецепторы для паратирина присутствуют в мембранах остеобластов и остеоцитов. Остеокласты лишены рецепторов для данного гормона. Гормон связывается с рецепторами остеобластов и активирует аденилатциклазу, что сопровождается увеличением количества

Таблица 8 – Факторы, регулирующие процессы ремоделирования кости

Факторы	Резорбция	Остеогенез
Системные	Паратириин $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Тироксин и кортизол (повышенная концентрация)	Соматотропин Кальцитонин $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Тироксин и кортизол (физиологическая концентрация) Инсулин Эстрогены Андрогены
Локальные	Интерлейкины Интегрины, витамин А (повышенная концентрация)	γ -Интерферон ОстеопроTEGERИН Лактоферрин Парогин

3'5' цАМФ. Такое повышение содержания цАМФ способствует интенсивному поступлению ионов Ca^{2+} из внеклеточной жидкости. Поступивший кальций образует комплекс с кальмодулином и далее происходит активация кальцийзависимой протеинкиназы с последующим фосфорилированием белков.

Кальцитонин – полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков. Секретируется парафолликулярными К-клетками щитовидной железы или С-клетками паращитовидных желез в виде высокомолекулярного белка-предшественника. Секреция кальцитонина возрастает при увеличении концентрации ионов Ca^{2+} и уменьшается при понижении концентрации ионов Ca^{2+} в крови. Она также зависит от уровня эстрогенов. При недостатке эстрогенов секреция кальцитонина снижается. Это вызывает усиление мобилизации кальция в костной ткани и способствует развитию остеопороза. Кальцитонин связывается с специфическими рецепторами остеокластов и клеток почечных канальцев, что сопровождается активацией аденилатциклазы и повышением образования цАМФ. Кальцитонин влияет на транспорт ионов Ca^{2+} через клеточные мембраны. Он стимулирует поглощение ионов Ca^{2+} митохондриями и тем самым задерживает отток ионов Ca^{2+} из клетки. Этот зависит от количества АТФ и соотношения ионов Na^+ и K^+ в клетке. Кальцитонин угнетает распад коллагена, что проявляется уменьшением экскреции с мочой гидроксипролина. В клетках почечных канальцев кальцитонин ингибирует гидроксирование $25(\text{OH})\text{D}_3$.

Таким образом, кальцитонин подавляет активность остеокластов и ингибирует освобождение ионов Ca^{2+} из костной ткани, а также уменьшает реабсорбцию ионов Ca^{2+} в почках. В результате тормозится резорбция костной ткани, стимулируются процессы минерализации, что проявляется понижением уровня кальция и фосфора в плазме крови.

Йодсодержащие гормоны щитовидной железы – тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) обеспечивают оптимальный рост костной ткани. Тиреоидные гормоны способны стимулировать секрецию гормонов роста. Они повышают как синтез мРНК инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), так и продукцию самого

ИФР-1 в печени. При гипертиреозе подавляется дифференцировка остеогенных клеток и синтез белка в этих клетках, снижается активность щелочной фосфатазы. За счет усиленной секреции остеокальцина активируется хемотаксис остеокластов, что ведет к резорбции костной ткани.

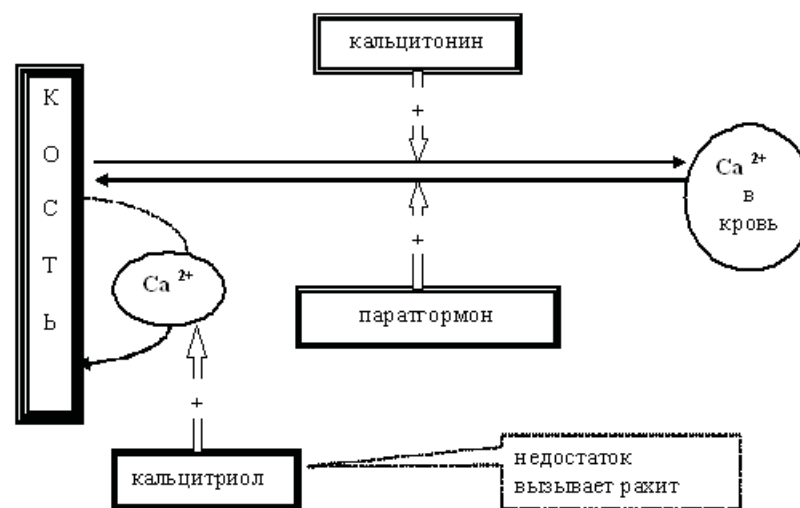


Рисунок 53 – Схема регуляции метаболизма ионов кальция в костной ткани

Половые стероидные гормоны участвуют в процессах ремоделирования костной ткани. Воздействие эстрогенов на костную ткань проявляется в активации остеобластов (прямое и опосредованное действие), угнетении остеокластов. Они также способствуют всасыванию ионов Ca^{2+} в желудочно-кишечном тракте и его отложению в костной ткани.

Женские половые гормоны стимулируют продукцию кальцитонина щитовидной железой и снижают чувствительность костной ткани к паратирину. Они также вытесняют на конкурентной основе кортикостероиды из их рецепторов в костной ткани. Андрогены, оказывая анаболическое действие на костную ткань,

стимулируют биосинтез белка в остеобластах, а также ароматизируются в жировой ткани в эстрогены.

В условиях дефицита половых стероидов, который имеет место в менопаузе, процессы костной резорбции начинают преобладать над процессами ремоделирования костной ткани, что и приводит к развитию остеопении и остеопороза.

Глюкокортикоиды синтезируются в коре надпочечников. Основной глюкокортикоид человека – кортизол. Глюкокортикоиды скоординировано действуют на разные ткани и разные процессы – как анаболические, так и катаболические. В костной ткани кортизол тормозит синтез коллагена I типа, некоторых неколлагеновых белков, про-теогликанов и остеопонтинина. Глюкокортикоиды также уменьшают количество тучных клеток, являющихся местом образования гиалуроновой кислоты. Под влиянием глюкокортикоидов ускоряется распад белков. Глюкокортикоиды подавляют всасывание ионов Ca^{2+} в кишечнике, что сопровождается снижением его в сыворотке крови. Это понижение приводит к выбросу паратирина, который стимулирует образование остеокластов и резорбцию кости (рисунок 54). Кроме того, кортизол в мышцах и костях стимулирует распад белков, что также нарушает формирование костной ткани. В конечном итоге действия глюкокортикоидов приводят к убыли костной ткани.

Витамин D₃ (холекальциферол) поступает с пищей, а также образуется из предшественника 7-дегидрохолестерола под влиянием ультрафиолетовых лучей. В печени холекальциферол превращается в $25(OH)D_3$, а в почках происходит дальнейшее гидроксилирование $25(OH)D_3$ и образуются 2 гидроксилированных метаболита – $1,25(OH)_2D_3$ и $24,25(OH)_2D_3$. Метаболиты витамина D₃ регулируют хондрогенез и остеогенез уже в процессе эмбрионального развития. В отсутствии витамина D₃ невозможна минерализация органического матрикса, при этом не образуется сосудистая сеть, а метафизарная кость не способна сформироваться должным образом. $1,25(OH)_2D_3$ связывается с хондробластами, находящимся в активном состоянии, а $24,25(OH)_2D_3$ – с клетками в состоянии покоя. $1,25(OH)_2D_3$ регулирует зоны ро-

ста через образование комплекса с ядерным рецептором для этого витамина. Также показано, что $1,25(OH)_2D_3$ способен связываться с мембранно-ядерным рецептором, что приводит к активации фосфолипазы C и образованию инозитол-3-фосфата. Кроме того, образующийся комплекс активируется фосфолипазой A₂. Из освобождающейся арахидоновой кислоты синтезируется простагландин E₂, который также влияет на ответ хондробластов при их связывании с $1,25(OH)_2D_3$. Напротив, после связывания $24,25(OH)_2D_3$ со своим мембранно-связывающимся рецептором, активируется фосфолипаза C, а затем протеинкиназа C.



Рисунок 54 – Схема влияния глюкокортикоидов на обменные процессы, приводящие к убыли костной ткани

В хрящевой зоне роста эпифизов костной ткани $24,25(OH)_2D_3$ стимулирует дифференцировку и пролиферацию прехондробластов, которые содержат специфические рецепторы к данному метаболиту. Метаболиты витамина D₃ оказывают влияние на формирование и функциональное состояние височно-нижнечелюстного сустава.

Витамин С. При недостатке аскорбиновой кислоты в мезенхимальных клетках не происходит гидроксирование остатков лизина и пролина, что приводит к нарушению образования зрелого коллагена. Образующийся незрелый коллаген не способен связывать ионы Ca^{2+} и таким образом нарушаются процессы минерализации.

Витамин Е. При дефиците витамина Е в печени не образуется $25(\text{OH})\text{D}_3$ – предшественник активных форм витамина D_3 . Дефицит витамина Е также может привести к снижению уровня магния в костной ткани.

Локальные факторы. *Простагландины* ускоряют выход ионов Ca^{2+} из кости. Экзогенные простагландины увеличивают генерацию остеокластов, которые разрушают кость. Оказывают катаболическое воздействие на обмен белков в костной ткани и ингибируют их синтез.

Лактоферрин – железосодержащий гликопротеин, в физиологической концентрации стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов, а также ингибирует остеокластогенез. Митогенный эффект лактоферрина на остеобластоподобные клетки осуществляется через специфические рецепторы. Образовавшийся комплекс путем эндоцитоза поступает в клетку, и лактоферрин фосфорилирует митоген – активирующие протеинкиназы. Таким образом, лактоферрин выполняет роль фактора роста кости и ее здоровья. Может применяться в качестве анаболического фактора при остеопорозе.

Витамин А. При недостатке и избыточном поступлении витамина А в организм детей нарушается рост костей и происходит их деформация. Вероятно, эти явления обусловлены деполимеризацией и гидролизом хондроитинсульфата, входящего в состав хряща.

Щелочная фосфатаза находится в остеобластах, **кислая фосфатаза** локализована в остеокластах. Оба фермента служат маркерами клеток костной ткани.

Обмен кальция и фосфора

В организме взрослого человека содержится около 1,5 кг кальция и более 1 кг фосфора. Из данного количества 98 % каль-

ция и 85 % фосфора связано в костях и зубах. Другой фонд – ионы кальция, растворенные в жидкостях или соединенные с белками жидкостей и тканей. Концентрация кальция внутри клеток зависит от его концентрации во внеклеточной жидкости.

Пределы колебаний концентрации Ca^{2+} в крови здоровых людей 2,12–2,6 ммоль/л (9–11 мг/дл).

Уровень ионизированного кальция в плазме регулируется взаимодействующими гормонами паратиреокальцитонином и кальцитонином, а также витамином D. Под их контролем приблизительно 0,5 г кальция в сутки у взрослого индивида обменивается между скелетом и плазмой крови.

Метаболизм кальция в организме тесно переплетен с обменом фосфатов, связывающих большую часть внеклеточного кальция в виде кристаллов гидроксиапатита в композитных минерализованных структурах – костях.

В дополнение к 85 % фосфора, депонированным в костях и зубах, мягкие ткани содержат существенную часть связанного фосфора и фосфат-аниона (до 14 %). Всего 1 % фосфора находится во внеклеточной жидкости. Макроэргические фосфатные соединения и фосфорилированные активные метаболиты в норме не могут свободно покидать клетки. Поэтому, только 12 % фосфатов плазмы связано с белками, остальные представлены свободными фосфат-анионами. Уровень фосфора в плазме зависит от факторов, регулирующих обмен кальция.

Процессы депонирования кальция и фосфора в костях и их абсорбции/эксcreции в кишечнике и почках взаимно сбалансированы так, что концентрация этих ионов в крови изменяется в весьма узких пределах.

Концентрация Ca^{2+} в плазме регулируется с высокой точностью; изменение ее всего на 1 % приводит в действие гомеостатические механизмы, восстанавливающие равновесие. Основными регуляторами обмена Ca^{2+} в крови являются **паратгормон, кальцитриол и кальцитонин (рисунки 55, 56)**.

Паратгормон (ПТГ) синтезируется в виде предшественника – препаратгормона, содержащего 115 аминокислотных остатков. Во

время переноса в секреторные пузырьки (везикулы) препрогормон превращается в зрелый гормон, включающий 84 аминокислотных остатка. Интактный ПТГ может расщепляться на короткие пептиды. N-концевые пептиды, содержащие 34 аминокислотных остатка, обладают полной биологической активностью и секретируются железами наряду со зрелым ПТГ. Скорость распада гормона уменьшается при низкой концентрации ионов кальция и увеличивается, если концентрация ионов кальция высока.

Секреция ПТГ регулируется уровнем ионов кальция в плазме: гормон секретируется в ответ на снижение концентрации кальция в крови.

Органами-мишенями для ПТГ являются кости и почки, а также кишечник (опосредованное действие). В клетках почек и кости локализованы специфические рецепторы, которые взаимодействуют с паратгормоном, в результате чего инициируется каскад событий, связанный с аденилатциклазой. ПТГ восстанавливает нормальный уровень ионов кальция во внеклеточной жидкости путем как **прямого** воздействия на кости (активация аденилатциклазы стимулирует метаболическую активность остеокластов, в результате чего происходит мобилизация Ca^{2+} из кости (рисунк 55) и поступление фосфатов в кровь и почки (стимулирует реабсорбцию Ca^{2+} дистальными канальцами почек, так и **опосредованного** (через стимуляцию синтеза кальцитриола) воздействия на слизистую оболочку кишечника, увеличивая в этом случае эффективность всасывания Ca^{2+} в кишечнике. В почках ПТГ также уменьшает реабсорбцию фосфатов.

Кальцитриол, как и другие стероидные гормоны, синтезируется из холестерина. Непосредственным предшественником кальциферола является холекальциферол (витамин D_3). Небольшое количество витамина D_3 содержится в продуктах питания, но большая часть витамина, используемого в синтезе кальцитриола, образуется в коже из 7-дегидрохолестерола в ходе ферментативной реакции под действием ультрафиолетового света. Образование кальцитриола начинается в печени и заканчивается в почках (рисунк 56).

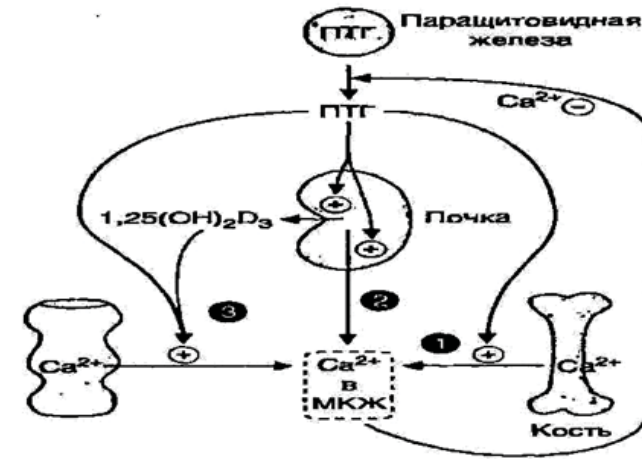


Рисунок 55 – Эффекты действия ПТГ. 1 – ПТГ стимулирует мобилизацию кальция из кости; 2 – стимулирует реабсорбцию ионов кальция в дистальных канальцах почек; 3 – ПТГ активирует образование $1,25(OH)_2D_3$ в почках, что приводит к стимуляции всасывания Ca^{2+} в кишечнике. МКЖ – межклеточная жидкость

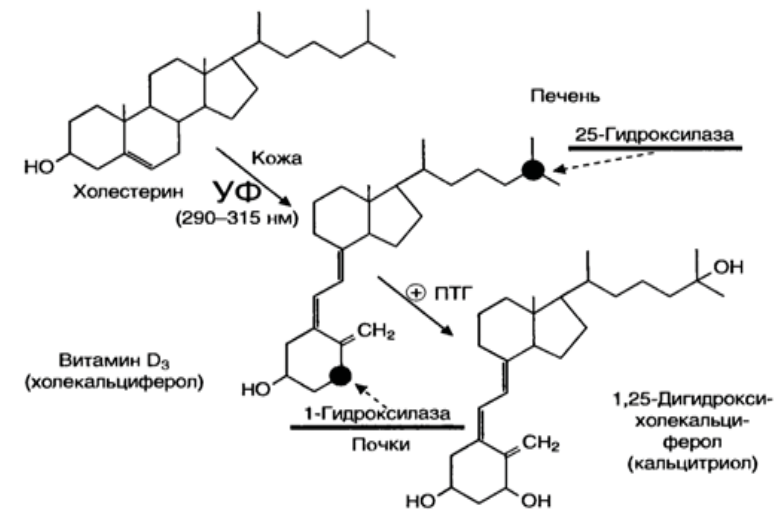


Рисунок 56 – Образование кальцитриола

В печени холекальциферол гидроксилируется по 25-му атому углерода с образованием 25-гидроксихолекальциферола.

Гидроксилирование, протекающее в почках, является скоростью лимитирующей стадией. Именно $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ представляет собой активную форму витамина D_3 . Эта реакция стимулируется низкой концентрацией ионов Ca^{2+} в крови и паратгормоном. Повышение уровня кальцитриола тормозит 1α -гидроксилазу почек.

Кальцитриол, подобно другим стероидным гормонам, связываясь с внутриклеточным рецептором, взаимодействует с хроматином, изменяет скорость синтеза определенных белков. В результате стимулируются всасывание кальция и фосфатов в кишечнике и мобилизация кальция из кости.

Кальцитонин – полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков с одной дисульфидной связью. Гормон секретируется парафолликулярными К-клетками щитовидной железы или С-клетками паращитовидной железы в виде высокомолекулярного белка-предшественника. Секреция кальцитонина возрастает при увеличении концентрации Ca^{2+} и уменьшается при снижении концентрации Ca^{2+} в крови. Кальцитонин ингибирует высвобождение Ca^{2+} из кости и стимулирует его экскрецию почками с мочой.

Недостаток кальцитриола у детей приводит к заболеванию *рахитом*, а у взрослых может вызвать нарушение обмена веществ в костной ткани. Отрицательный баланс между процессами отложения и вымывания кальция, особенно в пожилом возрасте, вызывает заболевание *остеопорозом*.

Основную остеолитическую функцию в единицах ремоделирования кости выполняют остеокласты. Остеокласты перемещаются и образуют в участках резорбируемой кости активный слой, прикрепляясь через специальный адаптер – *интегрин* – к остеопонтину. Они выделяют на своей активной гофрированной каемке коллагеназу и маркерный фермент – кислую фосфатазу, лизируя минерализованный остеоид и растворяя кристаллы гидроксиапатита. Для этого, с помощью специального протонного АТФазного насоса и карбоангидразы II типа, ими локально создается зона кислого $\text{pH}=4$.

При нарушении процессов минерализации, например, при заболевании оссифицирующим миозитом, кристаллы гидроксиапатита могут появляться в сухожилиях, связках, стенках сосудов. Вместо кальция в костную ткань могут включаться другие элементы: стронций, магний, железо, уран и т. д. После формирования гидроксиапатита такое включение уже не происходит. На поверхности кристаллов может накапливаться много натрия в форме цитрата натрия.

Кость выполняет функции лабильного (изменчивого) депо натрия, который выделяется из кости при ацидозе и, наоборот, при избытке поступления натрия с пищей, чтобы предотвратить алкалоз – натрий депонируется в кости. В ходе роста и развития организма количество аморфного фосфата кальция уменьшается, потому что кальций связывается с гидроксиапатитом.

БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Мышечная ткань занимает первое место по объему среди других тканей человека; на ее долю при рождении приходится чуть меньше 25 %, у людей среднего возраста – более 40 %, а у пожилых – чуть меньше 30 % от массы тела.

Основная функция мышц – это обеспечение подвижности организма путем их сокращения и расслабления. Мышцы принимают участие в важнейших функциях организма: в процессах акта стояния, передвижения тела и его частей, внешнего дыхания, кровообращения, механического движения желудочно-кишечного тракта, мочевыделения, движения глазного яблока и т. д. Сокращение вызывается нервным импульсом в процессе чего в системе уникального типа химического двигателя – актин – миозин – тропонин, происходит преобразование химической энергии (АТФ) в механическую.

Эффективное преобразование химической энергии в механическую возможно при соблюдении ряда условий:

- 1) должно быть обеспечено постоянное снабжение химической энергией, которая в мышцах позвоночных заключена в молекулах АТФ и креатинфосфата;
- 2) должны существовать средства регуляции механической активности мышц – скорости, длительности и силы сокращения;
- 3) процесс преобразования должен находиться под контролем нейрогормональной системы;
- 4) для того, чтобы механизм преобразования энергии мог использоваться многократно, необходима система возврата ее в исходное состояние.

Мышцы обладают высоким коэффициентом полезного действия (КПД) – 70–80 %. Во время мышечного сокращения в мышцах синхронно протекают разнообразные процессы: изменение проницаемости мембран, работа ионных насосов, изменение активности ферментов, скорости энергообеспечения, электроста-

тическое взаимодействие. В связи с тем, что мышцы составляют около половины массы тела, обмен веществ, протекающих в них, отражается на обмене веществ всего организма и зависит от тех биохимических процессов, которые протекают в мышечной ткани.

В организме человека имеется три типа мышечной ткани: *скелетные, сердечные, гладкие*. Скелетные и сердечные мышцы имеют поперечнополосатую исчерченность, в гладких мышцах такая исчерченность отсутствует. К поперечнополосатым мышцам помимо скелетных и сердечных относятся мышцы языка и верхней трети пищевода, внешние мышцы глазного яблока и некоторые другие.

Гладкие мышцы составляют основную часть кровеносных сосудов, дыхательных путей, стенки матки, желудка, желчного пузыря, кишечника, пронизывают ткани внутренних органов и кожу.

Сердечные мышцы, основу которых составляют поперечнополосатые мышцы, функционально и структурно имеют свои особенности и по содержанию ряда химических соединений занимают промежуточное положение между скелетными и гладкими мышцами.

Структурной единицей мышцы является мышечное волокно. Поперечнополосатые мышечные волокна бывают трех типов: белые, быстро сокращающиеся, промежуточные и красные медленно сокращающиеся (**таблица 9**). **ФУНКЦИОНАЛЬНО** они различаются главным образом механизмами энергообеспечения мышечного сокращения.

Таким образом, красные и белые мышцы различаются по функциональным возможностям. Красные мышцы более приспособлены к продолжительной работе, в то время как белые мышцы быстрее переходят от состояния покоя к максимальной активности, сокращаются энергично, но в них скоро истощаются запасы гликогена, а поступление глюкозы из крови и ее использование в клетках белых мышц происходит медленно. В отличие от птиц и кроликов в теле человека нет целиком белых или целиком красных мышц.

Мышцы человека содержат и красные и белые мышечные волокна: их относительное количество в разных мышцах неодина-

Таблица 9 – Биохимические особенности типов мышечных волокон

Тип I	Красные (медленные, аэробные, медленнотомляемые) Много миоглобина и митохондрий, развиты системы аэробного ресинтеза АТФ, обладают высокой способностью к аэробному окислению глюкозы, жирных кислот, кетоновых тел Меньше АТФазная активность миозина, креатинфосфата
Тип II а Промежуточные волоконна	Красные (быстрые, аэробные, гликолитические, медленнотомляемые) Большее миоглобина, чем в белых мышцах; высокоактивная АТФаза миозина, окислительная способность близка к волокнам I типа
Тип II б	Белые (быстрые, анаэробные, быстротомляемые) Мало миоглобина и митохондрий, высокое содержание миофибрилл Много гликогена, креатинфосфата, хорошо развиты гликолитические системы ресинтеза АТФ, высокая миокиазная активность

наково. Имеются также и индивидуальное различие, что, возможно, обусловлено образом жизни, характером тренировок. Так, у спортсменов-спринтеров можно ожидать наличие большого содержания белых волокон с преобладанием анаэробных процессов энергообразования, в то же время как у спортсменов-стайеров преобладание красных волокон с высоким содержанием миоглобина и преобладанием наличия аэробных ферментных систем, окисления жирных кислот, углеводов и других соединений.

Особенности химического состава и строения клеток мышечной ткани

Мышца состоит из несколько тысяч мышечных волокон, которые представляют собой мышечные клетки. Мышечная клетка представляет собой многоядерную клетку (100–200 ядер) гигантских размеров, покрытую эластичной электровозбудимой мембраной – сарколеммой, к которой подходит несколько нервных окончаний и пронизывается сосудами. Толщина мышечной клетки равна 10–100 мкм, а длина соответствует длине мышц. Сарколемма ограничивает внутреннее содержимое от омываемой межклеточной жидкости.

Сарколемма обладает свойством избирательной проницаемости, через нее не проникают высокомолекулярные соединения, но проникают низкомолекулярные соединения (глюкоза α-аминокислоты, пировиноградная кислота, короткие пептиды). Перенос веществ через мембрану носит активный характер с затратой АТФ и это позволяет увеличивать концентрацию веществ в клетке, изменение интенсивности обмена, что приводит к изменению рН среды, увеличению проницаемости для низкомолекулярных соединений. Избирательная проницаемость играет роль в возбуждении, которое обусловлено мембранным потенциалом. Мембранный потенциал определяется ионной асимметрией Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , что обеспечивается работой ионных насосов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} -зависимых АТФаз). Ионная асимметрия приводит к возникновению на мембране зарядов: внутри – отрицательного, на внешней стороне – положительного.

Мембранный потенциал в состоянии покоя равен 90–100 мВ, что является необходимым условием для возникновения и проведения возбуждения. Внутреннее пространство, отгороженное мембраной, занято саркоплазмой.

В саркоплазме мышечных клеток содержатся те же химические соединения, что и в клетках других тканей организма, но только в других соотношениях, кроме того имеется много ядер, большое количество митохондрий, микросом, рибосом, сети саркоплазматического ретикулума с обилием кальциевых цистерн, вакуолей с включениями липидов и глыбок гликогена, играющих роль резервных энергетических материалов.

Саркоплазматические белки составляют 35 % белков клеток мышечных тканей. Являясь структурными компонентами мембран клеточных органелл, белки выполняют многообразные регуляторные и ферментативные функции синтеза и расщепление гликогена, β -окисление жирных кислот и кетоновых тел, реакции гликолиза, окислительного дезаминирования аминокислот, реакции окислительного фосфорилирования и синтеза макроэргических соединений в форме креатинфосфата, АТФ, ГТФ и других нуклеозит-полифосфатов, регулируют потоки ионного транспорта Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , обеспечивая образование мембранных потенциалов и активацию ферментов и процессов мышечного сокращения.

Саркоплазматический белок миоглобин выполняет специфические функции резервирования кислорода в миоцитах и транспорта кислорода в митохондриях. Сродство миоглобина к кислороду больше, чем у гемоглобина: при парциальном давлении кислорода равном 30 мм рт. ст. миоглобин насыщается кислородом на 100 %, а гемоглобин всего на 30 %, что способствует эффективной передаче кислорода от оксигемоглобина на миоглобин.

Кроме того, в мышечных клетках, в отличие от других тканей, содержатся **миофибрилярные** белки, обладающие сократительной способностью. На долю этих белков приходится 45 % белков мышечной ткани. К миофибрильным белкам миоцитов относятся сократительные белки миозин, актин, актомиозин, а также регуляторные белки тропомиозин, тропонин, альфа- и бета-

актин, образующие в мышечной клетке с актомиозином единый комплекс. Сократительный аппарат гладких мышц не содержит тропониновой системы, а содержит белок кальмодулин (кальдесмон), который выполняет функцию тропина.

Третья группа белков – **белки стромы** – представлены в основном коллагеном и эластином, которые составляют около 10 % общего количества мышечной ткани и относятся к группе внеклеточных белков.

Имеются некоторые особенности химического состава скелетных, сердечных и гладких мышц (**таблицы 10, 11**).

В **гладких мышцах** много воды и белков, актина, миозина, кальмодулина и тропомиозина, но мало гликогена, азотистых экстрактивных веществ.

В **сердечной мышце** содержание воды 78–79 %, много глутамината и глутамата, аспарагиновой кислоты, фосфатидов, но содержание креатина и АТФ меньше, чем в скелетных мышцах. Содержание гликогена – 0,5 % и не подвергается большим колебаниям.

В составе мышечной ткани имеются сравнительно небольшие количества липидов. Так, например, содержание нейтрального жира в скелетных мышцах в среднем составляет 0,6 %. По содержанию липидов скелетная мышца отличается от гладкой и сердечной.

Фосфолипидов в сердечной мышце содержится в два раза больше, чем в гладких и скелетных мышцах. Установлено, что сфингомиелин присутствует только в сердечной мышце, а содержание кардиолипидов в мембранах митохондрий кардиомиоцитов в два и более раза превышает их содержание в митохондриях скелетных и гладких мышц, что, очевидно, связано с обеспечением транспорта электронов дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий и высокой активностью процессов окислительного фосфорилирования. Существует взаимосвязь между работоспособностью и содержанием в мышцах фосфолипидов. Физические нагрузки увеличивают содержание фосфолипидов в мышечной ткани. Общее содержание белкового азота в скелетных мышцах значительно

Таблица 10 – Химический состав скелетных мышц млекопитающих (усредненные значения)

Компонент	% на сырую массу	Компонент	% на сырую массу
Вода	72–80	АТФ	0,25–0,40
Сухой остаток:	20–28	карнозин	0,20–0,30
белки	16,50–20,90	карнитин	0,02–0,05
гликоген	0,30–3,00	ансерин	0,09–0,15
фосфолипиды	0,40–1,00	свободные аминокислоты	0,10–0,70
холестерин	0,06–0,20	молочная кислота	0,01–0,02
креатинфосфат	0,20–0,55	зола	1,00–1,50
креатин	0,003–0,005		

Таблица 11 – Содержание липидов в различных мышцах (% на сырую массу)

Тип мышечной ткани	Фосфагиды	Холестерол
Скелетная	0,85	0,06
Сердечная	1,50	0,12
Гладкая (миометрий)	0,75	0,21

выше, чем в сердечных и особенно в гладких. В сердечной мышце, и, особенно, в гладкой мускулатуре значительно меньше миофибриллярных белков, чем в скелетной мышце. Общее содержание миофибриллярных белков в гладкой мускулатуре желудка в два раза ниже, чем в скелетных мышцах. Концентрация белков стромы (коллагена и эластина) в гладкой мышце и миокарде выше, чем в скелетной мускулатуре. Миозин, тропомиозин и тропонин сердечной мышцы и гладкой мускулатуры существенно отличается по своим физико-химическим свойствам от соответствующих белков скелетной мускулатуры. Содержание АТФ в сердечной мышце на один грамм ткани (2,60 мкмоль) ниже, чем в скелетной (4,43 мкмоль) и выше, чем в гладкой мускулатуре (1,38 мкмоль).

В мышечных клетках, особенно в скелетных и сердечных, большую роль в энергетике играют экстрактивные вещества – креатинфосфат, креатин, креатинин, карнозин, ансерин, УДФ, АДФ, АДФ, ГДФ, ГТФ, ЦТФ, ЦДФ и другие.

Азотистые экстрактивные вещества – ансерин и карнозин как в сердечной, так и в гладкой мускулатуре обнаруживаются лишь в следовых количествах (не более 0,1 г на 1 кг сырой массы. С.Е. Северин).

Карнозин и **ансерин** – физиологически активные дипептиды скелетных мышц, в состав которых входят гистидин и β-аланин. Карнозин и ансерин активируют ансерин-Na-зависимую-АТФазу, увеличивают мембранный потенциал, что обеспечивает активацию трансмембранного переноса веществ. Они, стимулируя работу ионных насосов мышечной клетки, увеличивают сниженную утомлением амплитуду мышечного сокращения. Фосфорилирование карнозина в скелетных мышцах приводит к образованию фосфокарнозина – соединения с макроэргической фосфоамидной связью. Активные дипептиды принимают участие в регулировании процессов, протекающих в нервномышечных синапсах, повышают чувствительность рецепторной зоны к ацетилхолину, стабилизируют структуру миозина.

В мышцах на долю небелкового азота приходится 60 % в виде **креатина** и **креатинфосфата**. В синтезе креатина принимает участие 3 аминокислоты: *аргинин*, *глицин* и *метионин*. Синтез креатина происходит в почках и печени. В почках из аргинина и глицина образуется гуанидинуксусная кислота. В печени гуанидинацетат с участием S-аденозинметионина превращается в креатин (**рисунок 57**).

Креатин в форме креатинфосфата выполняет важную роль в обеспечении ресинтеза АТФ в работающей мышце.



Рисунок 57 – Синтез креатина и креатинфосфата

Особенности метаболизма и энергообразования в мышечной ткани

Белки саркоплазмы мышечных клеток – регуляторный и ферментативный аппарат, определяют процессы энергообразования и функции мышечной ткани:

- в мышцах преобладают процессы катаболизма углеводов, жирных кислот, кетоновых тел, а также аминокислот;

- в красных мышцах большое содержание митохондрий способствует высокой активности ферментов окислительного фосфорилирования и высокому потреблению кислорода, а большое содержание миоглобина обеспечивает резервирование кислорода;
- на фоне высокого содержания глюкозы в условиях кислородной достаточности идет полное окисление глюкозы, в условиях гипогликемии в аэробных условиях усиливается окисление жирных кислот, продукт гликолиза пируват используется для синтеза оксалоацетата, ключевого метаболита цикла Кребса, обеспечивающего включение ацетил-коэнзима-А в цикл трикарбоновых кислот;
- активны все этапы синтеза гликогена, но расщепление гликогена идет до образования глюкозо-6-фосфата, т. к. в мышечных клетках нет фермента глюкозо-6-фосфатазы (автономность энергообеспечения мышечной ткани);
- в скелетных мышечных клетках отсутствует окислительная ветвь глюкозо-6-фосфатного цикла; образование НАДФН₂ обеспечивается НАДФ-зависимой малат-дегидрогеназой;
- в мембране митохондрий транспорт жирных кислот обеспечивается карнитином;
- в миоцитах отсутствует синтез жирных кислот, но активны процессы β-окисления и окисление кетоновых тел;
- в мышечных клетках отсутствуют процессы глюконеогенеза;
- миокиназная реакция, характерная для клеток скелетной мышечной ткани, в условиях недостатка синтеза АТФ обеспечивает регенерацию АТФ за счет трансфосфорилирования двух молекул АДФ с участием аденилат-киназы;
- наличие экстрактивных веществ фосфокреатина, карнозина, ансерина и других активирует процессы мышечного сокращения.

Источниками энергии мышечной ткани являются гликоген, жирные кислоты, аминокислоты, кетоновые тела.

В **скелетных мышцах** содержание гликогена составляет от 0,3 до 3,0 % и выше. При усиленной работе его содержание рез-

ко снижается. Содержание липидов составляет 1 %, но при голодании организма протоплазматический жир не тратится. Существует взаимосвязь между работоспособностью и содержанием в мембранах мышечных клеток фосфолипидов. При тренировке мышц содержание фосфолипидов увеличивается.

Для **сердечной мышцы** характерен аэробный тип обмена, имеют место все основные пути обмена углеводов, липидов и белков, однако эта ткань имеет ряд особенностей метаболизма. Во-первых, скорость метаболических процессов в сердечной мышце выше, чем в большинстве других тканей. Так, скорость обновления миозина превышает таковую в скелетных мышцах в 15–20 раз, синтеза креатинфосфата – в 3 раза. Это хорошо согласуется с высокой интенсивностью энергетических процессов. Потребление кислорода сердечной мышцей и артериовенозная разница в его содержании в коронарном синусе в два раза превышает средние величины этого показателя для всего организма и составляет 24–30 мл кислорода в минуту (около 10 % всего потребляемого организмом кислорода). При этом основными субстратами поставщиками энергии служат жирные кислоты: около 70 % потребляемого сердечной мышцей кислорода расходуется на окисление жирных кислот. Кроме того используется молочная и пировиноградные кислоты, что существенно влияет на рН крови. После приема пищи использование глюкозы в энергетике увеличивается, а жирных кислот – уменьшается, при физической работе в обеспечении сердца энергией возрастает доля молочной кислоты.

Второй особенностью метаболизма является то, что сердце не депонирует значительных количеств гликогена и АТФ. АТФ является непосредственным источником энергии для сокращения сердечной мышцы, концентрация этого макроэргического вещества в миокарде составляет 4–6 мкмоль/г ткани. Другим источником энергии для метаболического ресинтеза АТФ служит креатинфосфат (КФ), содержание которого несколько выше – до 7–8 мкмоль/г ткани сердечной мышцы.

Метаболизм гликогена

Гликоген хранится в цитозоле клетки в виде гранул, с которыми связаны и некоторые ферменты, участвующие в метаболизме гликогена. Запас гликогена в мышцах составляет около 1 %, однако его в 2 раза больше, чем в печени из-за большой мышечной массы. Гликоген мышц служит резервом глюкозы – источника энергии при мышечном сокращении. В мышечных клетках нет фермента глюкозо-6-фосфатазы, поэтому из гликогена образование свободной глюкозы невозможно. Распад гликогена зависит от физической нагрузки. Распад гликогена в мышцах происходит во время физической работы путем отщепления глюкозо-1-фосфат с участием фермента гликоген-фосфорилазы. Глюкозо-1-фосфат под действием фермента фосфоглюкомутазы изомеризуется в глюкозо-6-фосфат и вступает в процесс гликолитического окисления.

При интенсивной мышечной работе и в состоянии покоя энергообеспечение мышечного сокращения осуществляется за счет расщепления гликогена, которое регулируется глюкагоном и адреналином по аденилатциклазному механизму.

Синтез гликогена в мышцах происходит под влиянием инсулина, который активирует гликогенсинтазу и ингибирует гликогенфосфорилазу.

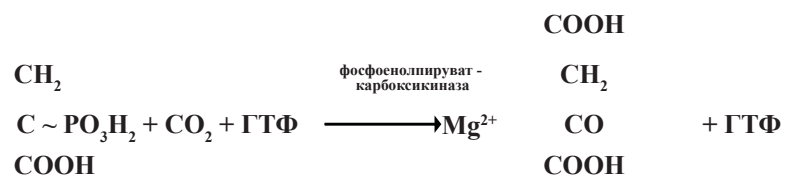
Катаболизм глюкозы

При высоком уровне содержания глюкозы в крови в условиях кислородной достаточности в мышцах глюкозо-6-фосфат окисляется до CO_2 и воды с образованием 38 молекул АТФ. В условиях ограниченного поступления глюкозы в мышцы на фоне кислородной достаточности в мышечных клетках активируются процессы бета-окисления жирных кислот и образования ацетил-коэнзима-А. Повышение концентрации ацетил-коэнзима-А в митохондриях за счет бета-окисления жирных кислот блокирует окислительное декарбоксилирование пирувата и стимулирует пируваткарбоксилазные реакции и образование оксалоацетата из пирувата.



Оксалоацетат способствует включению в цикл Кребса и окислению ацетил-коэнзима-А, образованного из жирных кислот.

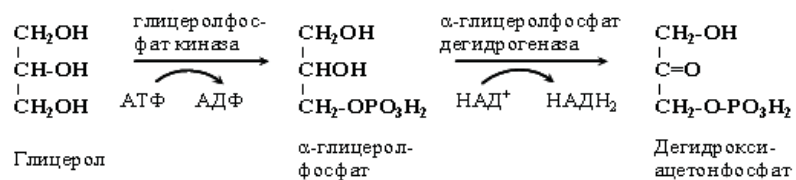
В миокарде и скелетных мышцах протекают и другие анаэробные (дополняющие) реакции синтеза оксалоацетата. Одна из таких реакций катализируется фосфоенолпируваткарбоксикиназой.



Фосфоенолпируват – сверхвысокоэнергетическое фосфорилированное соединение, образующиеся в процессе гликолитического расщепления глюкозо-6-фосфата. Энергия, высвобождаемая в реакции карбокси-лирования фосфоенолпирувата, используется для образования оксалоацетата и запасается в форме ГТФ.

Окисление глицерина

Глицерин, как энергетический субстрат, используется и мышечными клетками. Окисление глицерина тесно связано с гликолизом.



Дигидроксиацетонфосфат под действием изомеразы превращается в глицеральдегидфосфат, который включается во второй этап гликолиза и в аэробных условиях окисляется до CO_2 и H_2O с образованием 17 молекул АТФ.

β-окисление жирных кислот

Свободные жирные кислоты в цитозоле миоцитов под действием АТФ и фермента ацил-КоА-синтетазы (тиолазы) превращаются в активную форму – ацил-КоА. Окисление активированной жирной кислоты происходит в матриксе митохондрий. Транспорт жирной кислоты из саркоплазмы в митохондрии осуществляется с участием карнитина под действием ε-транслоказы.

Ферменты β-окисления жирных кислот находятся в матриксе митохондрий в близости от дыхательной цепи. Ферментная система β-окисления жирных кислот катализирует реакции окисления ацил-КоА до ацетил-КоА, которые сопряжены с фосфорилированием АДФ до АТФ. В результате этих реакций при окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты получаем 129 АТФ или 3935 кДж.

Окисление кетоновых тел

При длительной физической нагрузке, когда клетки не получают достаточного количества глюкозы, жирные кислоты используются как источник энергии. В печени часть жирных кислот превращается в кетоновые тела, которые окисляются в мышцах с образованием энергии АТФ. К кетоновым телам относятся β-гидроксималсяная, ацетоуксусная кислоты и ацетон. β-гидроксипируват и ацетоацетат окисляются в мышечной ткани с образованием энергии АТФ (рисунок 58).

При длительном голодании кетоновые тела становятся основным источником энергии для скелетных мышц.

β-гидроксималсяная кислота в клетке под действием НАД-зависимой дегидрогеназы превращается в ацетоуксусную кислоту, которая включается в обменный процесс с участием ε-сукцинил-КоА-трансферазой.

При окислении одной молекулы β-гидроксималсяной кислоты до CO_2 и H_2O синтезируется 27 молекул АТФ.

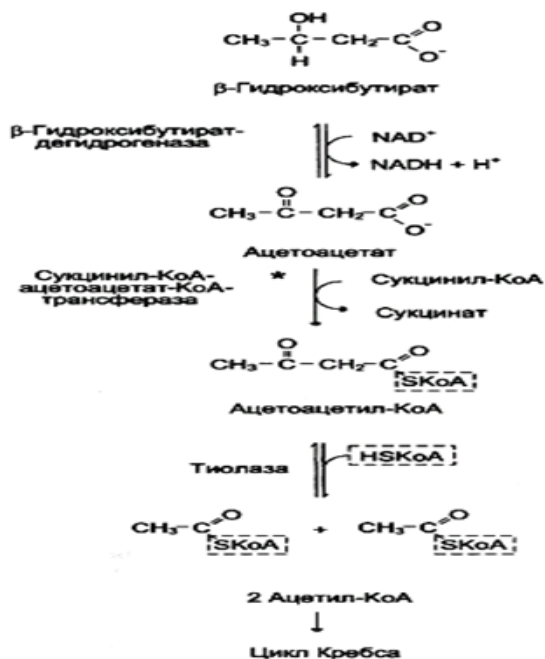


Рисунок 58 – Схема метаболизма кетоновых тел

Роль аминокислот в энергетике мышечной клетки

В процессе реакций окислительного трансдезаминирования аминокислоты превращаются в альфа-кетокислоты, которые используются как источник энергии в процессе их окисления в цикле Кребса и тканевого дыхания.

Так как в скелетных мышцах нет глутаматдегидрогеназы и нет возможности производить прямое дезаминирование аминокислот, то для этого существует особый путь (рисунок 59).

В мышечных клетках при интенсивной работе, когда идет распад мышечных белков, активируется альтернативный способ дезаминирования аминокислот – цикл АМФ-ИМФ. Образовавшийся при трансаминировании глутамат при участии аспаргатаминотрансферазы реагирует с оксалоацетатом и образуется аспарагиновая кислота. Аспаргатам далее передает свою аминогруппу

на инозинмонофосфат (ИМФ) с образованием АМФ, который в свою очередь подвергается дезаминированию с образованием свободного аммиака.



Рисунок 59 – Реакции непрямого дезаминирования аминокислот в мышечной ткани

Процесс носит защитный характер, так как при мышечной работе в процессе гликолиза выделяется молочная кислота, что сдвигает pH среды в саркоплазме мышечной ткани в кислую сторону. Аммиак, связывая ионы H^+ , предотвращает закисление цитозоля миоцитов. В ходе реакции образуется аланин, который транспортирует аммиак в печень (глюкозо-аланиновый цикл).

Источники энергии и механизмы энергообеспечения мышечной работы

Работающие поперечнополосатые и гладкие мышцы нуждаются в постоянном притоке большого количества энергии. Источником синтеза АТФ являются реакции окисления глюкозо-6-фосфата, образовавшегося при расщеплении гликогена и глюконеогенеза (цикл Кори и глюкозо-аланиновый цикл), а также окисление жирных кислот и кетоновых тел в мышцах, что связано с большим потреблением кислорода, усилением скорости кровотока транспорта и резервированием кислорода в миоглобине.

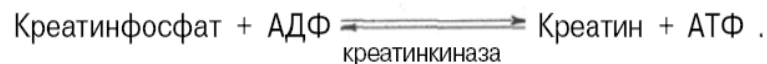
Пути ресинтеза АТФ в работающей мышце:

1. В работающей мышце увеличивается скорость оборота цикла АТФ-АДФ. В покое концентрация АТФ высокая, а АДФ – низкая, в результате чего тормозится активность ключевых ферментов гликолиза, цикла Кребса и работа дыхательной цепи. С началом работы мышц концентрация АТФ падает, а АДФ возрастает, что приводит к активации процессов гликолиза, цикла Кребса и тканевого дыхания.

2. Основная масса АТФ, которая необходима для мышечной деятельности, синтезируется в митохондриях, а используется в цитозоле. Энергия АТФ, синтезированная в матриксе митохондрий, с участием митохондриального фермента креатинфосфаткиназы обеспечивает превращение креатина в креатинфосфат. Покоящиеся мышцы содержат в 10–20 раз больше КФ, чем АТФ, но КФ, в отличие от АТФ, не может использоваться мышцами для сокращения. Роль КФ заключается в том, что он является не только транспортной формой энергии в мышцах, но и отдает свою богатую энергией связь АДФ для образования АТФ, который и расходуется при сокращении. Это система быстрого реагирования: она включается первой при нехватке АТФ в мышцах. Запаса КФ хватает только на 10 с. Особенно эта система важна для миокарда, так как он очень чувствителен к недостатку кислорода и имеет исключительно аэробный характер обмена в отличие от скелетной мускулатуры.



В цитозоле под действием цитозольной креатинфосфокиназы осуществляется обратимая реакция переноса фосфата от креатинфосфата на АДФ, образовавшейся молекулы АТФ используются в мышечном сокращении.



3. В работающей мышце лимитирующим фактором становится снабжение митохондрий кислородом, и важное значение в этот момент приобретает энергетически малоэффективный анаэробный распад глюкозы. Вследствие интенсивного расщепления АТФ в работающей мышце увеличивается концентрация АДФ. На фоне дефицита АТФ и высокой концентрации АДФ активируется аденилаткиназа (миокиназа). В результате реакции образуется АТФ и аденозинмонофосфат (АМФ):



4. Повышенная концентрация АМФ, служит аллостерическим модулятором ключевого фермента гликолиза – фосфофруктокиназы и гликогенфосфорилазы. Накапливающийся при работе мышц лактат поступает из крови в печень, где путем глюконеогенеза превращается в глюкозу, которая поступает сначала в кровь, а затем в мышцы, где восстанавливает запас гликогена.

5. При мышечной работе максимальной интенсивности на фоне ограниченного запаса углеводов в энергетике мышечного сокращения используются аминокислоты, что ведет к образованию аммиака. В обезвреживании и транспорте аммиака в печень участвует пируват (глюкозоаланиловый цикл).

Зависимость изменения метаболизма от интенсивности мышечной работы:

- если мышечная работа длительная и небольшой интенсивности, то в дальнейшем клетка получает энергию путем окислительного фосфорилирования – это работа в «аэробной зоне»;
- если мышечная работа субмаксимальной интенсивности, то дополнительно к окислительному фосфорилированию включается гликолиз – это наиболее тяжелая мышечная работа – возникает «кислородная задолженность», это – работа «в смешанной зоне»;
- если мышечная работа максимальной интенсивности, но непродолжительна, то механизм окислительного фосфорили-

рования не успевает включаться. Работа идет исключительно за счет гликолиза. После окончания максимальной нагрузки лактат поступает из крови в печень, где идут реакции глюконеогенеза, или лактат превращается в пируват, который дальше окисляется в митохондриях (ГДФ-путь). Для окисления пирувата нужен кислород, поэтому после мышечной работы максимальной и субмаксимальной интенсивности потребление кислорода мышечными клетками повышено – возвращается кислородная задолженность.

При умеренной интенсивной работе мышц энергия поставляется за счет аэробного распада веществ.

При кратковременной интенсивной работе большое значение имеет анаэробный гликолиз, когда в течение 30–50 с используемой энергии АТФ обеспечивается за счет гликогенолиза гликогена и гликолиза. Через 4–5 мин скорость анаэробного гликолиза уменьшается вдвое, а аэробный распад увеличивается. И уже через 30 мин энергия в клетках поставляется почти целиком за счет аэробного процесса, в основном окисления жирных кислот, пируват используется для синтеза оксалоацетата – ключевого регулятора цикла Кребса.

Сердечная мышца по структуре и свойствам схожа с красными скелетными мышцами, однако содержание АТФ и креатинфосфата ниже, чем в скелетной мускулатуре, а расход АТФ велик. В связи с этим ресинтез АТФ в миокарде должен происходить намного интенсивнее, чем в скелетной мускулатуре.

Для сердечной мышцы теплокровных животных и человека аэробный кислородзависимый путь окислительного фосфорилирования является преобладающим. Анаэробный ресинтез АТФ за счет гликолиза в сердце человека практически значение не имеет. Поэтому сердечная мышца очень чувствительна к недостатку кислорода. Характерной особенностью сердечной мышцы является высокий уровень окисления жирных кислот, на их окисление используется 65–70 % потребляемого кислорода, тогда как на окисление углеводов 30–35 %. При дефиците углеводов в кардиомиоцитах как субстрат окисления используется пировиноградная

кислота, а при физической работе на фоне кислородной недостаточности в энергообеспечении сердца возрастает доля молочной кислоты.

Структурная организация аппарата мышечного сокращения и расслабления

Структурной единицей мышечного волокна являются **миофибриллы** – особым образом организованные пучки белков, располагающиеся вдоль клеток. Миофибриллы в свою очередь построены из белковых нитей (филаментов) двух типов – толстых и тонких. Основным белком толстых нитей является **миозин**, а тонких – **актин**. Миозиновые и актиновые нити – главный компонент всех сократительных систем в организме.

Функциональной единицей миофибриллы является саркомер (в миофибрилле их 1000–1200). Саркомер представляет собой участок миофибриллы ограниченной с двух сторон Z-пластинками (**рисунок 60**).

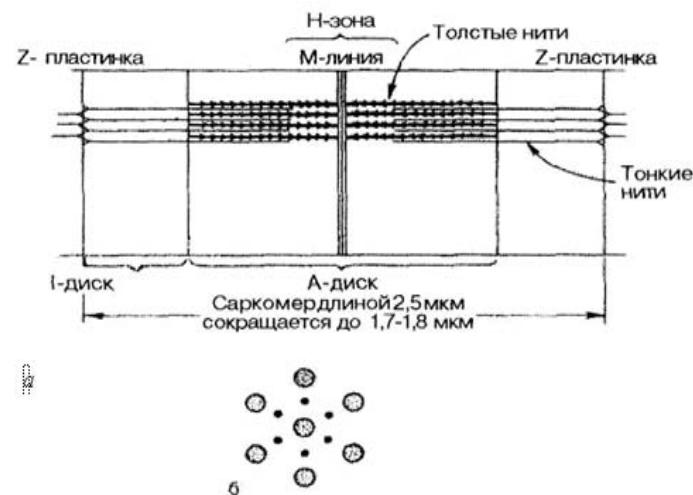


Рисунок 60 – Строение саркомера скелетной мышцы. а – схематическое изображение структуры саркомера; б – расположение толстых и тонких нитей (поперечное сечение)

В саркомере регулярно чередуются темная полоса – диск А и светлая полоса – диск I. Длина саркомера 2,5–3,0 мкм. Середина А-диска называется зоной Н (более светлая полоса, отличается меньшей электронной плотностью). По центру зоны Н проходит темная М-линия (пластина). В зоне Н диска А присутствуют только толстые миозиновые нити, которые прикреплены к М-пластине. I-диск пересекается узкой Z-пластиной с высокой электронной плотностью.

Тонкие (актиновые) нити начинаются в пределах каждого саркомера у Z-линии, при сокращении мышц они тянутся через диск I, проникают в диск А и прерываются в области зоны Н. При сокращении мышцы диск I в ней почти исчезает, а область перекрывания толстых и тонких нитей увеличивается. Концы толстых нитей приближаются к Z-пластинкам, а тонких нитей к М-линии, т. е. сокращение происходит путем скольжения тонких и толстых нитей навстречу друг другу. Длина как толстых, так и тонких нитей в ходе мышечного сокращения не меняется. При сокращении саркомер укорачивается на 25–50 % за счет взаимного перекрывания толстых и тонких нитей (рисунок 61).

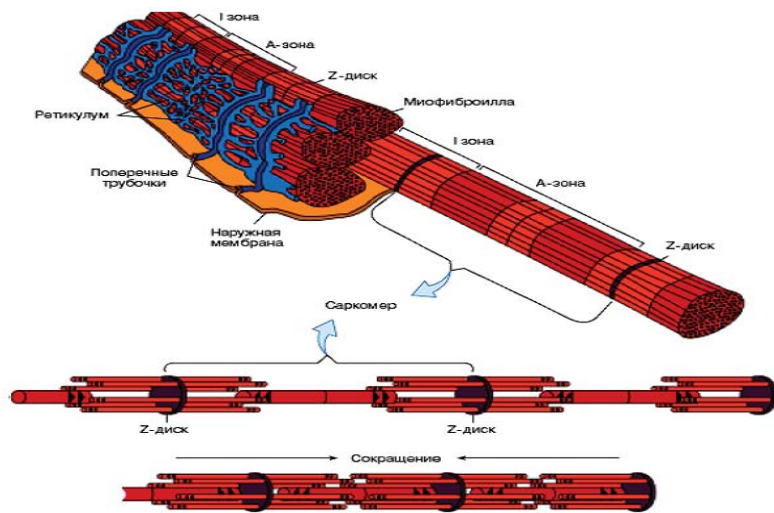


Рисунок 61 – Строение мышечного волокна

Группу миофибрилярных белков составляют миозин, актин и актомиозин, а также регуляторные белки: тропомиозин, тропонин, альфа- и бета-актинин, образующие в мышце с актомиозином единый комплекс.

Миозин составляет 50–55 % от сухой массы миофибрилл. Молекула миозина содержит две идентичные тяжелые полипептидные цепи с молекулярной массой 205000–210000 и четыре легкие цепи с молекулярной массой 20000. Миозин образует толстые нити миофибрилл (рисунок 62).

Каждая тяжелая цепь образует с С-конца закрученную α -спираль. Обе спирали закручены между собой и образуют «хвост» в виде палочки. N-концевая часть тяжелой цепи имеет глобулярную форму, образуя «головки» молекулы. К каждой головке нековалентно присоединены две легкие цепи. Миозин обладает АТФазной активностью, т. е. способен катализировать расщепление АТФ на АДФ и H_3PO_4 . Этим свойством обладают легкие цепи, находящиеся в «головке» миозина. Химическая энергия АТФ, освобождающаяся в ходе реакции, превращается в механическую энергию сокращающейся мышцы.



Рисунок 62 – Схема строения миозина

Палочкообразные хвосты молекул миозина могут соединяться друг с другом продольно, образуя пучки, а головки выступают на поверхности.

В состав тонких нитей входят: сократительный белок актин, регуляторный белок тропомиозин и регуляторный белок тропонин.

Актин – составляет 20 % от сухой массы миофибрилл. Известны 2 формы актина: 1) глобулярный актин – G-актин с мо-

лекулярной массой 42000–43000, состоящий из одной полипептидной цепи в виде шара диаметром 5 нм, в образовании которой принимает участие 374 аминокислоты. G-актин содержится также во многих немышечных клетках. Молекулы G-актина могут полимеризоваться в F-актин фибриллярный актин, который имеет структуру двухцепочной спирали (**рисунок 63**).

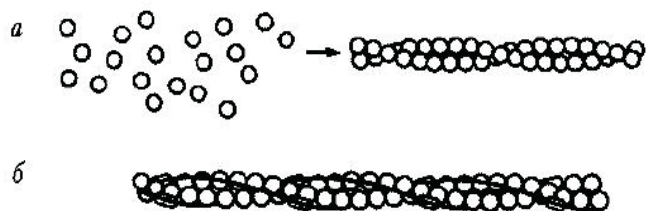


Рисунок 63 – Строение G-актина и F-актина (а) и актиновой нити саркомера (б)

Форма молекулы F-актина представляет собой две полипептидные цепи в форме бус, скрученные друг с другом.

В составе G-актина имеется простетическая группа АТФ, а в составе F-актина – АДФ.

Актомиозин. В F-актине имеются центры связывания с миозином. Актомиозин образуется в момент соединения миозина с F-актином, в результате в сотни раз увеличивается АТФазная активность миозина. Фермент актомиозин активируется ионами Mg^{2+} и ингибируется высокой концентрацией АТФ и этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). Миозиновая АТФаза ингибируется ионами Mg^{2+} , активируется ЭДТА и АТФ.

Тропомиозин. Его молекула имеет форму стержня длиной 40 нм и состоит из двух α -спиралей, его молекулярная масса 65000. Из всех белков миофибрилл на долю тропомиозина приходится 4–7 %. Молекулы тропомиозина располагаются рядом с F-актином, вдоль нее. Одна его молекула соединяется с семью молекулами G-актина и примыкает концами к соседним молекулам тропомиозина (**рисунок 64**).

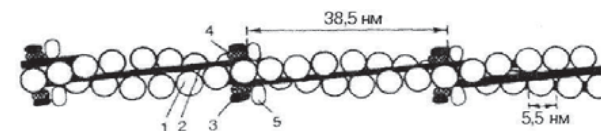


Рисунок 64 – Структура тонкого филамента. 1 – актин; 2 – тропомиозин; 3 – тропонин С; 4 – тропонин I; 5 – тропонин Т

Тропонин – глобулярный белок, его молекулярная масса 80000 дальтонов. В скелетных мышцах человека он составляет 2–4 % от всех миофибриллярных белков. Тропонин построен из трех разных субъединиц: Тн-И (ингибирующей) – ингибирует АТФазную активность; Тн-С (кальцийсвязывающий) обладает сродством к ионам кальция; Тн-Т (тропомиозинсвязывающий) – одна его молекула связывается с одной молекулой тропомиозина. Тропонин, соединяясь с тропомиозином, образует тропомиозиновый комплекс, который прикрепляется к актиновым филаментам и придает актомиозину мышц чувствительность к ионам Ca^{2+} . Субъединицы тропонина Тн-Т, Тн-И могут фосфорилироваться при участии цАМФ-зависимых протеинкиназ.

Молекулярные механизмы мышечного сокращения и расслабления

Сокращение мышц связано с движением актиновых нитей между миозиновыми нитями в направлении М-линии. Максимальное сближение имеет место тогда, когда Z-пластинки вплотную приближаются к миозиновым нитям.

Движение актиновых нитей – это результат взаимодействия четырех основных белков миофибрилл – миозина, актина, тропомиозина и тропонина, сопровождается гидролизом АТФ и регулируется ионами кальция.

Биохимический цикл мышечного сокращения и расслабления состоит из пяти стадий (**рисунок 65**):

1. АТФазные центры головок миозина отличаются высоким сродством к АТФ. Миозиновая головка может ги-

дролить АТФ до АДФ и H_3PO_4 . Головки миозиновые содержат связанный АТФ. В присутствии ионов Ca^{2+} на актиновых нитях открываются центры связывания миозиновых головок. Это происходит в результате присоединения Ca^{2+} к Ca^{2+} -связывающей субъединице тропонина. С-субъединица тропонина по свойствам близка кальмодулину. Связывание ионов Ca^{2+} вызывает конформационную перестройку в тропонине, тропомиозиновый комплекс разрушается и освобождает на молекуле актина центры связывания с миозином.

2. Миозиновая головка, содержащая АДФ и H_3PO_4 , свободно вращается под большим углом и связывается с F-актином, образуя с осью фибриллы угол примерно 90° , таким путем происходит сцепление актиновых и миозиновых нитей.
3. Присоединение головки к актину активирует АТФазный центр и освобождается АДФ и H_3PO_4 путем гидролиза, что приводит к изменению конформации миозина. Изменяется угол миозина с осью миофибриллы с 90 на 45° , т. е. наклоняет головку в сторону М-линии. Происходит продвижение актина в центр саркомер.
4. АТФазный центр может присоединять новую молекулу АТФ. АТФ связывается с комплексом миозин-Ф-актин.
5. Присоединение АТФ к миозину уменьшает сродство к актину и происходит отделение миозиновой головки от F-актина. Происходит расслабление мышц, и начинается новый цикл взаимодействия с актином.

Физиологическим регулятором мышечного сокращения служат ионы Ca^{2+} . В саркоплазме покоящихся мышечных клетках концентрация Ca^{2+} очень незначительна, менее 10^{-7} М. В саркоплазматическом ретикулуме уровень ионов Ca^{2+} выше – 10^{-3} М. Это обеспечивается Ca^{2+} -зависимой АТФазой. В саркоплазматическом ретикулуме имеется специальный белок кальсеквестрин, который прочно связывает ионы Ca^{2+} из-за наличия в нем кислых аминокислот. Сокращением мышечного волокна управляют двигательные нейроны, которые выделяют нейромедиатор ацетилхолин в нерв-

но-мышечные соединения. Ацетилхолин проходит через синаптическую щель и взаимодействует с ацетилхолиновыми рецепторами плазматической мембраны мышечных волокон. Деполаризация плазматической мембраны передается на потенциал управляемый мембранный белок прилегающей мембраны саркоплазматического ретикулума, который открывает Ca^{2+} -каналы. Происходит выброс ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в пространство между актином и миозином и концентрация ионов Ca^{2+} становится 10^{-3} М. Ca^{2+} связывается с ТnC-компонентом тропонинового комплекса, состоящего из трех полипептидных цепей ТnC, ТnI, ТnT, что вызывает конформационные сдвиги, передающиеся на тропомиозин, а затем на актин.

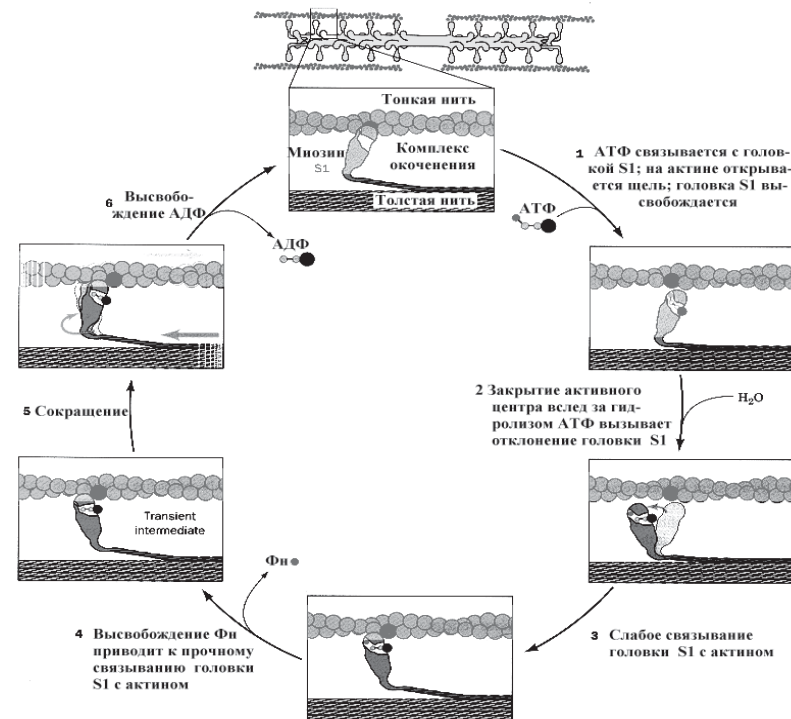


Рисунок 65 – Стадии мышечного сокращения

Происходит взаимодействие Si-головки с актиновыми единицами тонких нитей, гидролизуется АТФ и одновременно возникает сила сокращения. Далее кальций удаляется, и тропомиозин вновь блокирует доступ актина к Si-головке миозина, наступает фаза расслабления.

В сердечной мышце основным источником ионов Ca^{2+} для возбуждения служит внеклеточная жидкость. Если Ca^{2+} во внеклеточной жидкости отсутствует, сокращения сердечной мышцы прекращаются в течение одной минуты; скелетная мышца в таких условиях может сокращаться часами, что можно объяснить более высоким содержанием ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме.

Субъединица тропонина TnI и пептидный компонент Ca^{2+} -зависимой АТФазы саркоплазматического ретикулума в сердечной мышце могут фосфорилироваться ц-АМФ-зависимой протинкиназой. Между фосфорилированием TnI и усилением сокращений сердечной мышцы вызываемым катехоламинами, имеется некоторая корреляция. Этот механизм может обуславливать инотропный эффект (повышение сократимости) β -адреноэргических соединений на сердце (норадреналин, адреналин).

Сердечная мышца, в отличие от скелетной, работает автоматически. Автоматизм сердца имеет миогенную природу и обусловлен спонтанной активностью части клеток его атипической ткани. Клетки атипической ткани образуют скопления в определенных участках миокарда. Наиболее важным в функциональном отношении из них является синусный или синоатриальный узел, расположенный между местом впадения верхней полой вены и ушком правого предсердия. В нижней части межпредсердной перегородки располагается атриовенткулярный узел. От него отходит пучок атипических мышечных волокон, которые пронизывают фиброзную перегородку между предсердиями и переходит в длинный тяж – пучок Гиса. Пучок Гиса разветвляется, образуя две ножки, от которых отходят волокна Пуркинью, также образованные атипической тканью и формирующие субэндокардиальную сеть в стенках обеих желудочков. Синусный и атриовенти-

кулярный узлы обеспечивают ритмику сокращения сердечной мышцы. Функция проводимости в сердце имеет электротоническую природу. Она обеспечивается низким электрическим сопротивлением щелевидных контактов между элементами атипического и рабочего миокарда. В результате сверхпороговое раздражение любого участка этой системы вызывает генерализованное возбуждение всего миокарда. Способность сердца сокращаться в течение всей жизни, не обнаруживая признаков утомления, является следствием отличия структуры мышц сердца от структуры скелетных мышц.

Мышечные волокна в сердце связаны друг с другом в виде сита и раздражение, возникающее в одном месте сердечной мышцы, ритмически передается на соседние участки. В отличие от скелетных и сердечных мышц, где кальций активирует сокращение, соединяясь с тропонином, который входит в состав тонких мышечных волокон, в гладких мышцах сократительный аппарат не содержит тропониновой системы, а содержит специальный белок кальмодулин, который выполняет функцию тропонина (рисунок 66).

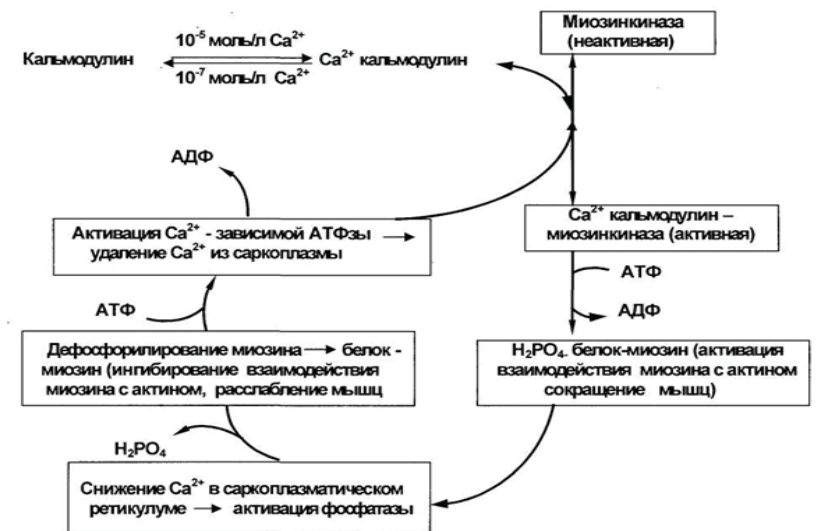


Рисунок 66 – Регуляция сокращения гладких мышц

В гладких мышцах Ca^{2+} соединяется с кальмодулином. Комплекс Ca^{2+} -кальмодулин активирует киназу легких цепей миозина. Фосфорилирование этих цепей придает миозиновым фибриллам способность взаимодействовать с актином, который активирует миозиновую АТФазу и мышца сокращается.

Повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле и сокращение мышцы происходит в результате открытия потенциал-чувствительных ионных каналов саркоплазматического ретикулума, а также через инозитолфосфатный механизм. Информацией о конце сокращения служит снижение концентрации ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме. Активируется Ca^{2+} -зависимая АТФаза, и из саркоплазмы удаляет Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум.

Расслабление гладких мышц происходит после снижения концентрации Ca^{2+} до 10^{-7} моль/л; при этом комплекс Са-кальмодулин-киназа диссоциирует и фосфорная кислота отщепляется от миозина при действии фосфатазы. Этот механизм включения и выключения сокращения мышцы срабатывает не столь быстро, как тот, который имеется в поперечнополосатых мышцах. Система регуляции сокращения гладкой мышцы зависит также и от аденилатциклазной системы. Киназа, фосфорилирующая миозин, и сама может быть фосфорилирована при действии цАМФ-зависимой протеинкиназы, что свидетельствует о гормон-чувствительном механизме регуляции мышечного сокращения в гладких и сердечных мышцах.

Расслабление гладких мышц обеспечивается не только снижением концентрации Ca^{2+} в цитозоле в результате действия Ca^{2+} -АТФазы, но и при действии внешних сигналов, включающих гуанилатциклазную систему – мембранную и цитозольные формы (рисунок 67).

Мембранная форма активируется пептидными гормонами (брадикинин), а цитозольная форма оксидом азота (NO), участием Е-нитроксидсинтазы (NO-нитроксид), коферментом является ФМН, ФАД, гем и тетрагидробиоптерин с участием НАДФН₂ и кислорода.

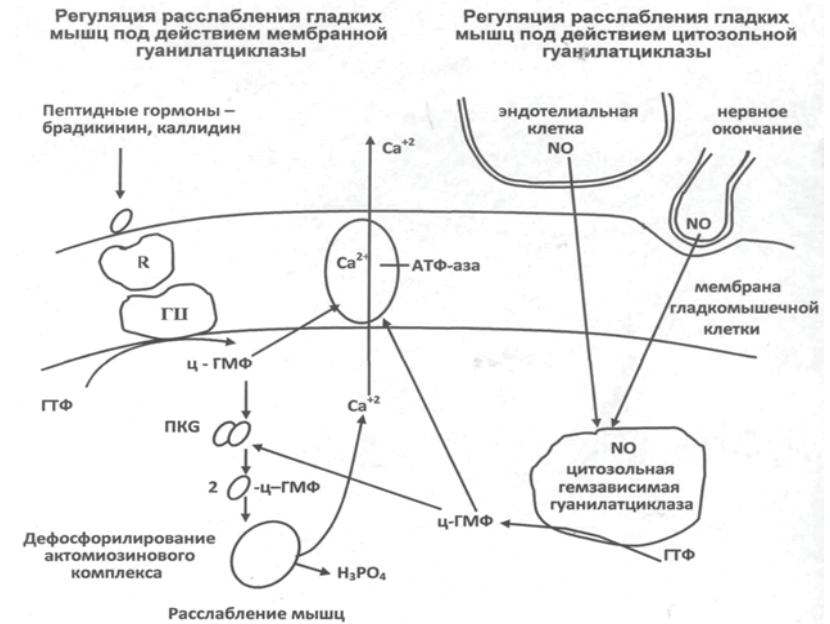


Рисунок 67 – Регуляция расслабления гладких мышц

Биохимические изменения в мышечной ткани при патологии

Биохимические изменения в мышечной ткани при атрофии мышц в результате их денервации, прогрессирующей мышечной дистрофии, полимиозите, тетонии, некоторых авитаминозах характеризуется снижением содержания миофибрилярных белков, возрастанием концентрации белков стромы и некоторых саркоплазматических белков. Изменение состава функциональных мышечных белков при мышечных поражениях сопровождаются изменением энергетического обмена; нарушением активности цикла трикарбоновых кислот и тканевого дыхания, что ведет к уменьшению уровня АТФ и креатинфосфата. При тяжелом наследственном заболевании мышечной дистрофии, связанном с распадом мышечной ткани

и замещением ее соединительной тканью, происходит изменение в фосфолипидном составе мембран мышечных клеток – снижается уровень фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, повышается содержание сфингомиелина и лизофосфатидилхолина. Увеличение концентрации лизофосфатидилхолина в мембранах миоцитов свидетельствует об активации фосфолипазы A_2 и усилении процессов перекисного окисления.

При мышечных дистрофиях нейрогенного происхождения и при первичных миопатиях количество актомиозина и миоглобина уменьшается. Мышцы истончаются, увеличено количество соединительной ткани. Нередкой причиной атрофии мышц является авитаминоз Е, который имеет прямое отношение к обмену креатина и убихинона в митохондриях.

При мышечной дистрофии наступает расстройство метаболизма креатина – нарушается процесс перехода креатина в фосфокреатин и креатинин. При этом количество креатинфосфата снижается почти вдвое, возникает креатинурия, снижается содержание креатинина в моче, при миопатиях наиболее часто и резко нарушается креатинин – креатиновый обмен.

Известно, что активность гликолитических ферментов: фосфоорилазы, фосфоглюкомутазы и альдозы – в мышечной ткани при миопатиях отчетливо снижается. При миопатиях уменьшается активность сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы. При миопатиях резко падает содержание миоглобина, при нейрогенных атрофиях содержание миоглобина снижается умеренно. Как при миопатиях, так и при атрофиях наблюдается увеличение активности протеиназ и дипептидаз, что связано с деструкцией мышечной ткани у больных. Снижается АТФазная активность миозина, снижается количество имидазолсодержащих дипептидов карнозина и ансерина.

При авитаминозе Е снижена активность актомиозинового комплекса, снижена способность актина к полимеризации, снижается содержание актомиозина, нарушается креатининовый обмен, нарушается способность скелетных мышц фосфорилировать креатин, удерживать креатинфосфат в клетках, повышается

выделение креатина с мочой, одновременно с этим уменьшается выделение с мочой креатинина.

Значительные сдвиги при недостаточности витамина Е отмечаются в углеводно-фосфатном обмене. Е-авитаминоз сопровождается уменьшением содержания гликогена в мышцах и печени. В мышцах при авитаминозе снижена активность фосфокиназы, фосфоклюкомутазы и альдозазы. Резкое снижение активности ферментов обмена гликогена особенно характерно для поздней стадии дистрофического процесса.

Нарушение метаболизма сердечной мышцы при недостаточности кровообращения

Снижение сократительной способности сердца развивается вследствие следующих причин: гипоксии (коронаросклероз, инфаркт миокарда), хронической перегрузки сердца давлением и объемом, при миокардите, отравлениях ядами – антагонистами ионов кальция и рядом других. Для ишемизированного миокарда характерно снижение окислительного фосфорилирования в митохондриях и повышение анаэробного гликолиза, в результате чего в клетках-кардиомиоцитах резко снижается содержание АТФ и креатинфосфата. Снижение содержания АТФ и креатинфосфата вызывает повышение внутриклеточной концентрации катехоламинов и активацию аденилатциклазной системы, и, как следствие, активацию гликогенолиза и гликолиза. Однако этот процесс ограничен во времени из-за низкого уровня запасов гликогена в сердечной мышцах. Анаэробный гликолиз – это временный приспособительный механизм энергообеспечения в условиях кислородной недостаточности. При длительной хронической гипоксии имеет место развитие внутриклеточного ацидоза, развитие перекисного окисления, нарушения мембранной проницаемости. Нарушение целостности мембран способствует выходу из клеток ионов, в том числе ионов калия, а также ферментов. Дефицит энергетических ресурсов и нарушение ионного состава, дисбаланс внутриклеточного содержания кальция обуславливают торможение функциональной активности мышечных клеток

и их постепенную гибель, с чем связано изменение состава белков миокарда – резкое снижение содержания миофибриллярных белков и накопление белков стромы. Изменение проницаемости мембран кардиомиоцитов и гибель клеток является причиной повышенного содержания в крови изоферментов креатинкиназы, АСТ, ЛДГ, а также миокардиальноспецифических белков – миоглобина, тропонина Т.

Одним из наиболее частых заболеваний человека с выраженной генетической предрасположенностью является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП).

В настоящее время идентифицировано 11 генов, мутации в которых приводят к ГКМП. Причиной заболевания на молекулярном уровне является нарушение функции белков, входящих в состав саркомера. Гипертрофия является компенсаторным ответом миокарда на снижение сократительной способности. Мутации саркомерных белков по-разному влияют на сократительную функцию кардиомиоцитов. В результате часто образуются стабильные, но неактивные белки, которые встраиваются в саркомер и нарушают его функцию, т. е. оказывают доминантно-негативное действие. В отличие от этого мутации со сдвигом рамки приводят к образованию неактивных укороченных белков, подверженных ускоренной деградации. В обоих случаях сократительная активность падает и развивается компенсаторная гипертрофическая реакция.

Клинически заболевание проявляется в виде гипертрофии левого и/или правого желудочка и увеличения размеров предсердия. Гипертрофия обычно является асимметричной и затрагивает межжелудочковую перегородку. Гистологически в мышце сердца наблюдаются гипертрофия и неупорядоченное расположение кардиомиоцитов, а также интерстициальный фиброз. Заболевание приводит к аритмиям, сердечной недостаточности и внезапной смерти.

ГЛОССАРИЙ

Аденозинтрифосфат (АТФ) – аденозинтрифосфорная кислота, аденилпирофосфорная кислота. Универсальный источник энергии для всех биохимических процессов, протекающих в живых системах, макроэрг.

Азотистые основания – гетероциклические органические соединения, производные пиримидина и пурина, входящие в состав нуклеиновых кислот. К ним относят аденин, гуанин, тимин, цитозин и урацил. Аденин и гуанин являются производными пурина, а цитозин, урацил и тимин – производные пиримидина. Тимин присутствует только в ДНК, в рибонуклеиновых кислотах его заменяет урацил, который отличается от тимина отсутствием метильной группы у 5 атома углерода. Азотистые основания, соединяясь с молекулой рибозы или дезоксирибозы, образуют нуклеозиды. Нуклеозиды, в которых к 5'-углероду сахара присоединены одна или несколько фосфатных групп, называются нуклеотидами, которые и являются строительными блоками молекул нуклеиновых кислот – ДНК и РНК.

Активный центр фермента – комбинация аминокислотных остатков в молекуле фермента, обеспечивающая непосредственное связывание ее с молекулой субстрата и прямое участие в акте катализа.

Аллостерический центр (или центры) (от греч. allos – другой, иной и steros – пространственный, структурный). Представляют собой участок молекулы фермента, с которым связываются определенные, обычно низкомолекулярные, вещества (эффекторы, или модификаторы), молекулы которых отличаются по структуре от субстратов. Присоединение эффектора к аллостерическому центру изменяет третичную и часто также четвертичную структуру молекулы фермента и соответственно конфигурацию активного центра, вызывая снижение или повышение энзиматической активности. Ферменты, активность каталитического центра которых подвергается изменению под влиянием аллостери-

ческих эффекторов, связывающихся с аллостерическим центром, получили название аллостерических ферментов.

Альбумин сывороточный – белок сыворотки крови с молекулярной массой (весом) около 70000; принимает участие в поддержании коллоидно-осмотического давления и pH крови, является основным резервом белка в организме. Вырабатывается печенью; неспособность вырабатывать данный белок является типичным симптомом одного из хронических заболеваний печени – цирроза.

Альбуминурия (albuminuria) – присутствие сывороточного альбумина, сывороточного глобулина или других сывороточных протеинов в моче. Может наблюдаться при некоторых заболеваниях почек или сердечно-сосудистой системы, может наблюдаться также после значительной физической нагрузки или после слишком длительного стояния (ортостатическая альбуминурия – orthostatic albuminuria).

Аминокислоты – органические соединения, в молекуле которых одновременно содержатся карбоксильные и аминные группы. *Незаменимые* аминокислоты, или «эссенциальные», не могут синтезироваться в организме человека и должны обязательно поступать с пищей. Незаменимые: метионин, треонин, лизин, лейцин, изолейцин, валин, триптофан, фенилаланин. Частично незаменимые: аргинин, гистидин. *Заменимые* (могут синтезироваться в организме человека): глутаминовая кислота, глутамин, пролин, аланин, аспарагиновая кислота, аспарагин, тирозин, цистеин, серин и глицин.

Анаболизм – совокупность химических процессов в организме, направленных на образование и обновление структурных частиц клеток и тканей. Процесс синтеза или ресинтеза новых, более сложных, соединений из более простых, протекает с расходом энергии, затратой энергии АТФ.

Антиоксиданты – ингибиторы окисления, природные или синтетические вещества, способные тормозить окисление (рассматриваются преимущественно в контексте окисления активными формами кислорода: супероксидным, перекисным и гидроксильным, синглетным кислородом).

Апофермент – апоэнзим, коллоидальная, белковая часть фермента, обуславливающая специфичность его действия. Характеризуется, как правило, в отличие от кофермента, неустойчивостью к нагреванию и другими свойствами белков.

Арахидоновая кислота – витамин F, жирная кислота, незаменимая в питании человека и животных. Является главным компонентом комплексных липидов животных тканей. В растениях арахидоновая кислота встречается редко. Это один из главных предшественников очень важных гормоноподобных веществ, известных как простагландины.

Аргинин – алифатическая аминокислота, заменимая для взрослых, но для детей является незаменимой. Входит в состав белков, особенно протаминов (до 85 %) и гистонов. Способствует ускорению синтеза гормона роста и других гормонов. В организме присутствует в свободном виде и в составе белков. Участвует в синтезе мочевины и процессах азотистого обмена. Аргинин является донором и естественным переносчиком азота. снабжает азотом систему ферментов, называемых NO-синтазами, которые синтезируют NO, медиатор миорелаксации сосудов артериального русла.

Ацетил-КоА – кофермент ацетилирования; один из важнейших коферментов; принимает участие в реакциях переноса ацильных групп. С КоА связан ряд биохимических реакций, лежащих в основе окисления и синтеза жирных кислот, биосинтеза жиров, окислительных превращений продуктов распада углеводов.

Белки (протеины, полипептиды) – высокомолекулярные органические вещества, состоящие из соединенных в цепочку пептидной связью аминокислот. В живых организмах аминокислотный состав белков определяется генетическим кодом, при синтезе в большинстве случаев используется 20 стандартных аминокислот. Множество их комбинаций дают большое разнообразие свойств молекул белков.

Билирубин – является одним из промежуточных продуктов распада гемоглобина, происходящего в макрофагах селезенки, печени и костном мозге (примерно 80 %). Билирубин содержится в небольших количествах в плазме крови позвоночных жи-

вотных и человека (концентрация у здорового человека составляет 0,2–1,4 мг %). При затруднении оттока желчи (закупорке желчных протоков) и некоторых заболеваниях печени (например, гепатит) концентрация билирубина в крови повышается (что вызывает желтуху) и он появляется в моче, окрашивая ее в характерный для нее темный цвет.

Биомолекулы – органические высокомолекулярные соединения, которые синтезируются естественным образом только в живых системах. Белки, липиды, углеводы, нуклеиновые кислоты.

Биосинтез – процесс образования необходимых организму веществ, протекающий в его клетках с участием ферментов. В процессе биосинтеза из исходных веществ образуются более сложные соединения: белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды и другие.

Буферная система – смесь слабой кислоты и соли слабого основания, реагирующая на малейшие изменения ионов в растворе, предотвращающая изменение pH.

Вазопрессин – антидиуретический гормон, пептидный нейроромон многих позвоночных, синтезируемый крупноклеточными ядрами гипоталамуса; выделяется нейрогипофизом. Один из факторов, определяющих относительное постоянство водно-солевого обмена в организме. Вазопрессин вызывает также сужение сосудов и повышение кровяного давления (прессорный эффект).

Витамины – низкомолекулярные органические вещества, обладающие разнообразным химическим составом, структурой и физико-химическими свойствами, не синтезируемые в организме человека и животных. Некоторые витамины образуются в кишечнике в результате жизнедеятельности обитающих там микроорганизмов, а некоторые в специфических условиях образуются в клетках тела из поступающих с пищей провитаминов. Витамины участвуют в регуляции метаболических процессов, выполняя каталитические функции самостоятельно или в составе коферментов различных ферментов.

Водородная связь – результат взаимодействия между молекулами, в состав которых входит атом водорода, связанный

с атомами наиболее электроотрицательных элементов – фтора, кислорода, азота. Носит частично электростатический, частично – ковалентный характер. Связь этого типа, хотя и слабее ионной и ковалентной связей, тем не менее играет очень важную роль во внутри- и межмолекулярных взаимодействиях. В частности, элементы вторичной структуры (например, α -спирали, β -складки) в молекулах белков стабилизированы водородными связями. Водородные связи во многом обуславливают физические свойства воды и многих органических жидкостей (спирты, карбоновые кислоты, амиды карбоновых кислот, сложные эфиры).

Гем – небелковая часть (т. н. простетическая группа) гемоглобина – его красящее вещество. По химической природе гем – соединение протопорфирина с двухвалентным железом. В организме позвоночных гем синтезируется из более простых азотистых соединений (глицина и сукцината) и из резервного железобелкового комплекса – ферритина, находящегося в селезенке, печени, костном мозге. Легко присоединяет и отдает молекулы кислорода, участвуя в процессе дыхания клетки. Наиболее распространенная форма – бета-гем – входит в состав гемоглобина, миоглобина, пероксидазы, цитохромов и др.

Гемоглобин – сложный железосодержащий белок эритроцитов животных и человека, способный обратимо связываться с кислородом, обеспечивая его перенос в ткани. Главная функция гемоглобина состоит в транспорте дыхательных газов. Нормальным содержанием гемоглобина в крови человека считается: у мужчин 130–170 г/л, у женщин 120–150 г/л; у детей – 120–140 г/л.

Гепарин (от греч. *hepar* – печень) – вещество, препятствующее свертыванию крови; впервые выделен из печени. Синтезируется в тучных клетках, скопления которых находятся в органах животных, особенно в печени, легких, стенках сосудов. По химической природе гепарин – серосодержащий мукополисахарид, состоящий из глюкозамина, глюкуроновой кислоты и связанных с ними остатков серной кислоты. Молярная масса около 20000. Гепарин получают из печени и легких крупного рогатого скота; применяют в медицине как антикоагулянт для профилактики и лечения тромбозов.

Гидрофобные взаимодействия – участвуют в формировании пространственной структуры биополимеров. В гидрофобные взаимодействия вступают вещества, молекулы которых состоят из неполярных групп, плохо растворимые в воде (пример: жирные кислоты).

Гипергликемия – повышение концентрации глюкозы в крови выше 5,5 ммоль/л. Временная гликемия наблюдается у здоровых людей после приема большого количества сахара, при сильных болях, эмоциональном напряжении. Реактивная гипергликемия часто выявляется при инсульте, инфаркте миокарда, травме; стойкая гипергликемия – признак сахарного диабета и некоторых других заболеваний (панкреатит, опухоль поджелудочной железы). Развивается в результате:

- 1) пониженного проникновения глюкозы в клетки;
- 2) снижения утилизации глюкозы различными тканями;
- 3) повышения образования глюкозы (глюконеогенеза) в печени.

Гистоны (от греч. histos – ткань) – группа сильноосновных простых белков (р/ 9,5–12,0), содержащихся в ядрах клеток животных и растений. Различают пять основных групп, каждую из которых составляют белки с близкими свойствами, выделенные из разных организмов. Молярная масса от 11 до 14 тыс. (так называемые низкомолекулярные гистоны). В ядре они тесно связаны с ДНК, образуя цепочку нуклеопротеидных частиц – нуклеосом, представляющих собой низший уровень упаковки ДНК в хромосоме. Группы гистонов различаются по их роли в образовании нуклеосомного и последующих уровней, чем и вызвано их подразделение на три подгруппы: аргинин-богатые (H3 и H4), умеренно лизин-богатые (H2A и H2B) и лизин-богатые (H1 и родственные ему Г).

Гликоген – полисахарид, образованный остатками глюкозы; основной запасной углевод человека и животных. Гликоген (также иногда называемый животным крахмалом, несмотря на неточность этого термина) является основной формой хранения глюкозы в животных клетках. Откладывается в виде гранул в цитоплазме во многих типах клеток (главным образом печени и мышц).

Гликолиз (греч, glykys – сладкий + lysis – разрушение, распад) – сложный энергообразующий ферментативный процесс расщепления глюкозы, протекающий в анаэробных условиях (без доступа кислорода) в тканях животных и человека. Конечными продуктами гликолитического превращения глюкозы являются молочная кислота и аденозинтрифосфорная кислота. Биологическое значение гликолиза заключается в образовании фосфорных соединений, при расщеплении которых выделяется энергия, необходимая для обеспечения процессов жизнедеятельности в условиях недостаточности кислорода (такие условия создаются, например, в энергично работающей мышце). Соединения, образующиеся как промежуточные продукты в процессе гликолиза, являются субстратами для многих ферментативных реакций и используются в пластическом обмене веществ или включаются в другой важнейший энергетический процесс – цикл трикарбоновых кислот. Гликолиз может протекать и в аэробных условиях (на воздухе или в атмосфере кислорода), это т. н. аэробный гликолиз. В этом случае он является первой стадией окислительного превращения глюкозы и других углеводов до углекислоты CO_2 и воды. В регуляции гликолиза большую роль играет гормон инсулин. Нормальное протекание гликолиза нарушается при голодании, сахарном диабете, денервации мышц, мышечной дистрофии.

Гликолипиды – вещества, образующиеся в результате соединения липидов с углеводами. Углеводные головы гликолипидных молекул полярны, и это определяет их роль: подобно фосфолипидам гликолипиды входят в состав клеточных мембран.

Гликопротеиды (мукопротеиды) – сложные белки, содержащие углеводные компоненты. К гликопротеидам относятся многие белки плазмы крови (иммуноглобулины, трансферрины и др.), некоторые ферменты и гормоны (напр., тиреотропин).

Глутаминовая кислота – алифатическая аминокислота. В живых организмах глутаминовая кислота и ее анион глутамат присутствуют в составе белков, ряда низкомолекулярных веществ и в свободном виде. Глутаминовая кислота играет важную роль

в азотистом обмене. Глутаминовая кислота также является нейромедиаторной аминокислотой.

Глутамат – аминокислота и ее соли участвуют в передаче импульсов в центральной нервной системе, оказывают возбуждающее действие и применяются в психиатрии. Поэтому исследователи считают, что пища, содержащая много глутамата (как, например, в ресторанах быстрого питания) может вызывать как физическое, так и психическое привыкание. Часто она обозначается как вкусовая добавка (Е621), улучшитель вкуса или усилитель вкуса.

Глутатион (гамма-глутамилцистеинилглицин) – трипептид. Самое распространенное сульфгидрильное соединение в клетках всех животных тканей. Восстановителем является тиольная группа цистеинового остатка. Функцией является поддержание активного состояния многих ферментов, самопроизвольное окисление которых приводит к образованию дисульфидной группы: глутатион восстанавливает сульфгидрильные формы. Главный антиоксидант эритроцитов, служит коферментом при восстановлении метгемоглобина в функционально активный гемоглобин. С помощью восстановленного глутатиона осуществляется детоксикация H_2O_2 и гидроперекисей, которые образуются при реакции активных радикалов кислорода с ненасыщенными жирными кислотами мембраны эритроцитов.

Гормоны – это сигнальные химические вещества, выделяемые эндокринными железами (но не только ими) непосредственно в кровь и оказывающие сложное и многогранное воздействие на организм в целом либо на определенные органы и системы-мишени. Гормоны служат гуморальными (переносимыми с кровью) регуляторами определенных процессов в определенных органах и системах. Все гормоны реализуют свое воздействие на организм или на отдельные органы и системы при помощи специальных рецепторов.

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) – один из двух типов нуклеиновых кислот, обеспечивающих хранение, передачу из поколения в поколение и реализацию генетической программы развития и функционирования живых организмов. Основная роль

ДНК в клетках – долговременное хранение информации о структуре РНК и белков.

Денатурация белка (от лат. de- приставка, означающая отделение, удаление и лат. nature – природа) – потеря белковыми веществами их естественных свойств (растворимости, гидрофильности и др.) вследствие нарушения структуры молекул. Любое заметное изменение внешних условий, например, нагревание или обработка белка кислотой приводит к последовательному нарушению четвертичной, третичной и вторичной структур белка. Чаще всего денатурация вызывается повышением температуры, действием сильных кислот и щелочей, солей тяжелых металлов, некоторых растворителей (спирт), радиации и др.

Дисахариды – углеводы, образованные остатками двух моносакхаридов. В животных и растительных организмах распространены дисахариды: сахароза, лактоза, мальтоза, трегалоза.

Дисульфидные мостики – поперечные дисульфидные мостики S-S. Образуются при взаимодействии остатков цистеина в белковых молекулах. Расщепляются под действием различных восстановителей, с превращением их в HS-группы. Действие окислителей (кислорода или перекиси водорода) приводит вновь к образованию дисульфидных мостиков. Дисульфидные мостики цистина играют важную роль в формировании пространственной структуры белков.

Дыхательная цепь (ферменты тканевого дыхания) – это переносчики протонов и электронов от окисляемого субстрата на кислород. В дыхательной цепи каждое последующее звено имеет более высокий потенциал, чем предыдущее. Дыхательная цепь состоит из: НАД-зависимой дегидрогеназы; ФАД-зависимой дегидрогеназы; убихинона (КоQ); Цитохромов b, c, $a+a_3$. В процессе транспорта электронов по дыхательной цепи высвобождается энергия, которая тратится на присоединение остатка фосфорной кислоты к АДФ с образованием одной молекулы АТФ и одной молекулы воды. В процессе переноса одной пары электронов по дыхательной цепи высвобождается и запасается в виде трех молекул АТФ 21,3 ккал/моль. Это составляет около 40 % высвобо-

дившейся при электронном транспорте энергии. Такой способ запасания энергии в клетке называется окислительным фосфорилированием или сопряженным фосфорилированием.

Жирные кислоты – многочисленная группа органических кислот с открытой цепью: например, уксусная CH_3COOH , масляная $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-15}$, $\text{CH}_2\text{-COOH}$ и др. В растительном и животном организме образуются жирные кислоты преимущественно как продукты углеводного и жирового обмена. Могут быть насыщенными (с одной связью между атомами углерода), ненасыщенными (с одной двойной связью между атомами углерода) и полиненасыщенными (с двумя и более двойными связями). В состав жиров входят полные сложные эфиры глицерина и одноосновных высших жирных кислот: пальмитиновой $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-COOH}$, олеиновой $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_7\text{-COOH}$ и др.

Жирные кислоты незаменимые – линолевая и линоленовая кислоты в организме млекопитающих, в том числе и человека, не могут образовываться и должны поступать в организм с пищей. Эти кислоты относятся к категории незаменимых жирных кислот. При длительном их отсутствии в пище у животных наблюдается отставание в росте, развиваются характерные поражения кожи и волосяного покрова. Нарушения, обусловленные недостатком незаменимых жирных кислот, наблюдаются также у больных, жизнедеятельность которых в течение длительного времени поддерживается только за счет внутривенного питания, почти лишённого жирных кислот. Принято считать, что во избежание этих нарушений необходимо, чтобы на долю незаменимых жирных кислот приходилось не менее 1–2 % от общей потребности в калориях. Следует отметить, что незаменимые жирные кислоты содержатся в достаточно больших количествах в растительных маслах.

Изоферменты или изоэнзимы – различные по аминокислотной последовательности изоформы или изотипы одного и того же фермента, существующие в одном организме, но, как правило, в разных его клетках, тканях или органах. Все изоферменты одного и того же фермента выполняют одну и ту же каталитическую функцию, но могут значительно различаться по степени катали-

тической активности, по особенностям регуляции или другим свойствам.

Иммуноглобулины – белки, обладающие активностью антител. Содержатся в плазме (сыворотке) крови. Синтезируются лимфатическими клетками и участвуют в создании иммунитета.

Ингибиторы ферментов – природные или синтетические вещества, угнетающие активность ферментов или полностью прекращающие их деятельность. Обратимые, вызывающие частичное (обратимое) и необратимые, вызывающие полное торможение реакций, катализируемых ферментами. Ингибиторы ферментов используются для изучения механизма действия ферментов, для лечения нарушений обмена веществ, а также в качестве пестицидов.

Инсулин (от лат. *insula* – остров) – гормон пептидной природы, образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Оказывает многогранное влияние на обмен практически во всех тканях. Основное действие инсулина заключается в снижении концентрации глюкозы в крови. Инсулин увеличивает проницаемость плазматических мембран для глюкозы, активизирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков. Кроме того, инсулин подавляет активность ферментов, расщепляющих гликоген и жиры.

Катаболизм – процесс метаболического распада, разложения на более простые вещества или окисления какого-либо вещества, обычно протекающий с высвобождением энергии в виде тепла и в виде АТФ. Примером катаболизма является процесс гликолиза – превращение глюкозы в молочную кислоту, либо пировиноградную кислоту и далее уже в дыхательном цикле – в углекислый газ и воду.

Клеточная мембрана – отделяет содержимое клетки от внешней среды или разделяет клетку на специализированные замкнутые отсеки – компартменты или органеллы, в которых поддерживаются определенные условия внутриклеточной среды. Представляет собой двойной слой (бислоем) молекул класса липидов, большинство из которых представляет собой так называемые сложные липиды – фосфолипиды. Мембраны – структуры

инвариабельные, весьма сходные у разных организмов. Толщина мембраны составляет около 10 нм. Может включать и различные протеины: интегральные (пронизывающие мембрану насквозь), полуинтегральные (погруженные одним концом во внешний или внутренний липидный слой), поверхностные (расположенные на внешней или прилегающие к внутренней сторонам мембраны). Некоторые протеины являются точками контакта клеточной мембраны с цитоскелетом внутри клетки, и клеточной стенкой снаружи или выполняют функцию ионных каналов, различных транспортеров и рецепторов.

Коллаген – фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани животных (сухожилие, кость, хрящ) и обеспечивающий ее прочность. Молекула коллагена представляет собой правозакрученную спираль из трех α -цепей. Молекулярная масса коллагена около 300 тыс. Для первичной структуры белка характерно высокое содержанием глицина, низкое содержание серосодержащих аминокислот и отсутствие триптофана.

Комплементарность – взаимное соответствие молекул биополимеров или их фрагментов, обеспечивающее образование связей между пространственно взаимодополняющими (комплементарными) фрагментами молекул или их структурных фрагментов вследствие супрамолекулярных взаимодействий (образование водородных связей, гидрофобных взаимодействий, электростатических взаимодействий заряженных функциональных групп и т. п.). Принцип комплементарности используется в синтезе ДНК. Это строгое соответствие соединения азотистых оснований, соединенными водородными связями, в котором: А-Т (Аденин соединяется с Тимином) Г-Ц (Гуанин соединяется с Цитозином)

Коферменты, или *коэнзимы* – малые молекулы небелковой природы, специфически соединяющиеся с соответствующими белками, называемыми апоферментами, и играющие роль активного центра или простетической группы молекулы фермента. Комплекс кофермента и апофермента образует целостную, биологически активную молекулу фермента. Роль коферментов нередко играют витамины или их метаболиты (чаще всего – фосфо-

рированные формы витаминов группы В). Роль коферментов могут исполнять катионы металлов в металлоферментах, однако коферментами их обычно не называют.

Липопроотеиды – липопроотеины, комплексы белков и липидов. Представлены в растительных и животных организмах в составе всех биологических мембран, пластинчатых структур (в миелиновой оболочке нервов, в хлоропластах растений, в рецепторных клетках сетчатки глаза) и в свободном виде в плазме крови (откуда впервые выделены в 1929 г.). Липопроотеиды различаются по химическому строению и соотношению липидных и белковых компонентов. По скорости оседания при центрифугировании липопроотеиды подразделяют на 4 класса:

- 1) липопроотеиды высокой плотности, ЛПВП (52 % белка и 48 % липидов, в основном фосфолипидов);
- 2) липопроотеиды низкой плотности, ЛПНП (21 % белка и 79 % липидов, главным образом холестерина);
- 3) очень низкой плотности, ЛПОНП (9 % белка и 91 % липидов, в основном триглицеридов);
- 4) хиломикроны (1 % белка и 99 % триглицеридов).

Лецитины – сложные эфиры аминок спирта холина и диглицеридфосфорных кислот; являются важнейшими представителями фосфолипидов. В молекулу лецитинов входят остатки жирных кислот (пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и др.). Лецитины содержатся во всех животных и растительных тканях. Значительные количества лецитинов содержатся в яичном желтке и эритроцитах. В организме лецитины принимают участие в обмене жирных кислот.

Макроэргическая связь (богатая энергией) – химическая связь, при разрыве которой высвобождается более 4 ккал/моль. При гидролитическом расщеплении АТФ до АДФ и фосфорной кислоты высвобождается 7,3 ккал/моль. Ровно столько же тратится для образования АТФ из АДФ и остатка фосфорной кислоты и это один из основных путей запасаания энергии в организме.

Метаболизм. В метаболизме можно выделить: пути анаболизма, которые предназначены для биосинтезов и пути катаболиз-

ма, которые ведут к расщеплению сложных молекул. Хотя катаболические и анаболические пути во многом различаются, они тесно связаны друг с другом. Связь между ними обеспечивает оптимальный уровень метаболизма. Катаболизм и анаболизм – это сопряженные взаимодополняющие процессы.

Металлопротеиды – сложные белки, в состав молекул которых входят также ионы одного или нескольких металлов. Типичными металлопротеидами являются белки, содержащие негемовое железо – трансферрин, ферритин, гемосидерин, имеющие важное значение в обмене железа в организме. Выделяют также особый подкласс металлопротеинов – металлоферменты. Это белки, обладающие ферментативной активностью и содержащие катионы металлов.

Метионин – алифатическая аминокислота; незаменимая аминокислота. Метионин входит в состав белков. Метионин также служит в организме донором метильных групп (в составе S-аденозил-метионина) при биосинтезе холина, адреналина и др., а также источником серы при биосинтезе цистеина.

Моносахариды – органические соединения, одна из основных групп углеводов; содержат гидроксильные группы и альдегидную или кетогруппу. Моносахариды подразделяют на триозы, тетрозы, пентозы, гексозы и т. д. (3, 4, 5, 6 и т. д. атомов углерода в цепи); природные моносахариды с углеродной цепью, содержащей более 9 атомов углерода, не обнаружены. Моносахариды, содержащие 5-членный цикл, называются фуранозами, 6-членный – пиранозами. Моносахариды входят в состав сложных углеводов (гликозиды, олигосахариды, полисахариды) и смешанных углеводовсодержащих биополимеров (гликопротеиды, гликолипиды и др.). При этом моносахариды связаны друг с другом и с неуглеводной частью молекулы гликозидными связями.

НАД-зависимые дегидрогеназы. В качестве кофермента содержат НАД и НАДФ. Пиримидиновое кольцо никотинамида способно присоединять электроны и протоны водорода.

Нуклеиновые кислоты (от лат. nucleus – ядро) – высокомолекулярные органические соединения, биополимеры (поли-

нуклеотиды), образованные остатками нуклеотидов. ДНК и РНК присутствуют в клетках всех живых организмов и выполняют важнейшие функции по хранению, передаче и реализации наследственной информации.

Нуклеотиды – фосфорные эфиры нуклеозидов, нуклеозидфосфаты. Свободные нуклеотиды, в частности АТФ, АДФ, играют важную роль в энергетических и информационных внутриклеточных процессах, а также являются составляющими частями нуклеиновых кислот и многих коферментов. Нуклеотид построен из пентозы, азотистого основания (пуринового или пиримидинового) и остатка фосфорной кислоты. Соединение пентозы и азотистого основания называется нуклеозидом. В зависимости от структуры пентозы различают рибонуклеотиды и дезоксирибонуклеотиды, которые являются мономерами молекул сложных биологических полимеров (полинуклеотидов) – соответственно РНК или ДНК. Соединения, состоящие из двух нуклеотидных молекул, называются динуклеотидами, из трех – тринуклеотидами, из небольшого числа – олигонуклеотидами, а из многих – полинуклеотидами, или нуклеиновыми кислотами.

Окислитель – это соединение, способное принимать электроны. Такая способность количественно характеризуется окислительно-восстановительным потенциалом по отношению к стандартному водородному электроду, рН которого равен 7,0. Чем меньше потенциал соединения, тем сильнее его восстанавливающие свойства и наоборот. Таким образом, любое соединение может отдавать электроны только соединению с более высоким окислительно-восстановительным потенциалом.

Окислительное фосфорилирование – один из важнейших компонентов клеточного дыхания, приводящего к получению энергии в виде АТФ. Субстратами окислительного фосфорилирования служат органические соединения – белки, жиры и углеводы. Однако чаще всего в качестве субстрата используются углеводы. Так, клетки головного мозга не способны использовать для дыхания никакой другой субстрат, кроме углеводов. Предварительно сложные углеводы, полученные микроорганизмами,

расщепляются до простых, вплоть до образования глюкозы. Глюкоза является универсальным субстратом в процессе клеточного дыхания. При этом гликолиз является общей фазой для аэробного и анаэробного дыхания.

Пентозы – общее родовое химическое название класса пятиуглеродных сахаров, то есть сахаров, общей формулой которых является $C_5(H_2O)_5$, или $C_5H_{10}O_5$. Широко распространены в природе, встречаются в свободном виде, входят в состав гликозидов, полисахаридов. Являются структурными компонентами нуклеиновых кислот (рибоза и дезоксирибоза).

Пепсин (греч. *pepsis* – пищеварение) – протеолитический фермент класса гидролаз, вырабатываемый главными клетками слизистой оболочки желудка, осуществляет расщепление белков пищи до пептидов.

Пепсиноген – профермент, функционально неактивная форма пепсина, отличающаяся от пепсина наличием 44 дополнительных аминокислот. Молекулярная масса пепсиногена около 40400. Продуцируется главными клетками желез желудка и активируется соляной кислотой, которую выделяют париетальные клетки желудка. Уровень секреции в просвет желудка определяется массой главных клеток желудка и контролируется гормоном гастрином. Главные клетки слизистой оболочки желудка также являются своеобразным хранилищем, где пепсиногены накапливаются до начала процесса пищеварения.

Пептиды – органические вещества, состоящие из остатков аминокислот, соединенных пептидной связью. В живых клетках пептиды синтезируются из аминокислот, либо являются продуктами обмена белков. Многие природные пептиды обладают биологической активностью. Различают дипептиды, трипептиды и т. д., а также полипептиды.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) – окислительная деградация липидов, происходящая, в основном, под действием свободных радикалов.

Пиримидины – производные пиримидина широко распространены в живой природе, где участвуют во многих важных био-

логических процессах. В частности такие производные как цитозин, тимин, урацил входят в состав нуклеотидов, являющихся структурными единицами нуклеиновых кислот, пиримидиновое ядро входит в состав некоторых витаминов группы В, в частности В₁, коэнзимов и антибиотиков.

Полипептиды – полимеры, построенные из остатков аминокислот. Условная граница между полипептидами и белками лежит в области молекулярной массы 6000. Многие антибиотики, гормоны, токсины по химической природе полипептиды.

Полисахариды – общее название класса сложных высокомолекулярных углеводов, молекулы которых состоят из десятков, сотен или тысяч мономеров – моносахаридов.

Простагландины – группа липидных физиологически активных веществ, образующиеся в организме ферментативным путем из некоторых незаменимых жирных кислот и содержащих 20-членную углеродную цепь. Простагландины являются медиаторами с выраженным физиологическим эффектом. Простагландины находятся практически во всех тканях и органах. Они являются аутокринными и паракринными липидными медиаторами, которые воздействуют на тромбоциты, эндотелий, матку, тучные клетки и другие клетки и органы. Простагландины синтезируются из незаменимых жирных кислот.

Пурины – группа природных азотистых гетероциклических соединений, производных пурина. Пуриновые азотистые основания, как в свободном состоянии, так и в составе более сложных соединений играют важнейшую роль в живой природе. Так, в состав нуклеиновых кислот Аденин (6-аминопурин) и Гуанин (2-амино-6-оксипурин), в меньшем количестве могут содержаться, так называемые, минорные пуриновые основания – 6-метиламинопурин и др.

Рибоза – моносахарид из группы пентоз с эмпирической формулой $C_5H_{10}O_5$. Входит в состав рибонуклеиновой кислоты, аденозина, нуклеотидов и других биологических важных веществ. Рибоза является компонентом РНК и используется при генетической транскрипции. Производное рибозы – дезоксирибоза яв-

ляется компонентом ДНК. Также рибоза является компонентом АТФ и некоторых других веществ, участвующих в метаболизме.

Рибофлавин (лактофлавин, витамин В₂) – один из наиболее важных водорастворимых витаминов, кофермент многих биохимических процессов. Флавиновые ферменты принимают участие в окислении жирных, янтарной и других кислот; инактивируют и окисляют высокотоксичные альдегиды, расщепляют в организме чужеродные D-изомеры аминокислот, образующиеся в результате жизнедеятельности бактерий; участвуют в синтезе коферментных форм витамина В₆, поддерживают в восстановленном состоянии глутатион и гемоглобин. В ферментах коферменты функционируют как промежуточные переносчики электронов и протонов, отщепляемых от окисляемого субстрата. Витамин В₂ необходим для образования эритроцитов, антител, для регуляции роста и репродуктивных функций в организме.

Родопсин (зрительный пигмент) – светочувствительный белок палочек сетчатки глаза позвоночных животных и зрительных клеток беспозвоночных. Гликопротеин (молярная масса около 40 тыс; полипептидная цепь состоит из 348 аминокислотных остатков), содержащий хромофорную группу (хромофор). В молекуле Р. находится ок. 60 % гидрофобных аминокислотных остатков. В N-концевой области родопсина расположены две олигосахаридные цепи, ковалентно связанные с остатками аспарагина.

Свободные радикалы – частицы (как правило, неустойчивые), содержащие один или несколько неспаренных электронов, оксиданты. Неспаренный электрон занимает атомную или молекулярную орбиталь. Несколько свободных радикалов имеют огромное значение в биологии и медицине. Помимо кислорода самого по себе, который содержит два неспаренных электрона, такие свободно-радикальные молекулы как супероксид, гидроксильный радикал, а также алкоксильный и пероксильный радикалы относятся к реактивным формам кислорода и участвуют в оксидативном стрессе. Свободно-радикальный оксид азота NO является важнейшим медиатором вазорелаксации (расслабления сосудистой стенки), а его недостаток приводит к гипертензии.

Спектрофотометрия (абсорбционная) – физико-химический метод исследования растворов и твердых веществ, основанный на изучении спектров поглощения в ультрафиолетовой (200–400 нм), видимой (400–760 нм) и инфракрасной (>760 нм) областях спектра. Основная зависимость, изучаемая в спектрофотометрии – зависимость интенсивности поглощения падающего света от длины волны. Спектрофотометрия широко применяется при изучении строения и состава различных соединений (комплексов, красителей, аналитических реагентов и др.), для качественного и количественного определения веществ. Приборы спектрофотометрии – спектрофотометры.

Специфичность ферментов – различают два главных вида специфичности ферментов: субстратную специфичность и специфичность действия.

Субстратная специфичность – это способность фермента катализировать превращения только одного определенного субстрата или же группы сходных по строению субстратов. Определяется структурой адсорбционного участка активного центра фермента.

Различают 3 типа субстратной специфичности: абсолютная субстратная специфичность – это способность фермента катализировать превращение только одного, строго определенного субстрата; относительная субстратная специфичность – способность фермента катализировать превращения нескольких, сходных по строению, субстратов; стереоспецифичность – способность фермента катализировать превращения определенных стереоизомеров.

Например, фермент оксидаза L-аминокислот способен окислять все аминокислоты, но относящиеся только к L-ряду. Таким образом, этот фермент обладает относительной субстратной специфичностью и стереоспецифичностью одновременно.

Специфичность действия – это способность фермента катализировать только определенный тип химической реакции. В соответствии со специфичностью действия все ферменты делятся на 6 классов. Классы ферментов обозначаются латинскими цифрами. Название каждого класса ферментов соответствует этой цифре.

Стереои́зомерия, пространственная изомерия – вид изомерии, характеризующийся различным пространственным расположением атомов в молекуле при одинаковом порядке их связей между собой. Известны два вида стереоизомерии – геометрическая и оптическая изомерия.

Стероиды – вещества животного или реже растительного происхождения, обладающие высокой биологической активностью. Особенностью строения стероидов является наличие конденсированной тетрациклической системы. В регуляции обмена веществ и некоторых физиологических функций организма участвуют стероидные гормоны. Ряд синтетических гормонов, например, преднизолон, по действию на организм превосходят природные аналоги. В группу стероидов входят содержащиеся в организме человека стероидный спирт, холестерин, а также желчные кислоты – соединения, имеющие в боковой цепи карбоксильную группу, например, холевая кислота. К стероидам относятся также сердечные гликозиды – вещества растительного происхождения (из наперстянки, строфанта, ландыша), регулирующие сердечную деятельность.

Сфинголипиды – сложные липиды, в состав которых входит ненасыщенный аминокислотный спирт сфингозин, его гомологи или аналоги. Во всех природных сфинголипидах аминогруппа сфингозинового основания связана амидной связью с одной из высших жирных кислот или оксикислот, различающихся длиной углеродной цепи и степенью ненасыщенности. Сфингозины делят на 2 основные группы: сфингофосфолипиды содержат остатки фосфорной кислоты и холина (сфингомиелины) или фосфорной кислоты и инозитилгликозида (фитосфинголипиды); сфингогликолипиды содержат моносахариды, обычно галактозу, или олигосахариды (цереброзиды), или олигосахариды и остатки сиаловых кислот (ганглиозиды). Сфинголипиды обнаружены в мембранах животных и растительных клеток; они – основной компонент миелиновой оболочки мякотных нервов и липидов мозга. В жировых отложениях почти не содержатся. Наиболее распространены сфингомиелины (20 % всех липидов мозга), которые включают

преимущественно насыщенные (лигноцериновая или стеариновая) и мононенасыщенные (нервоновая) кислоты.

Тирозин – ароматическая альфа-аминокислота, существует в двух оптически изомерных формах – L и D. L-тирозин относится к группе протеиногенных аминокислот и входит в состав множества природных белков, в том числе и ферментов, в некоторых из которых тирозину принадлежит важная роль регуляции их функциональной активности. Часто объектом атаки фосфорилирующих ферментов – протеинкиназ является именно остаток тирозина. Кроме того, тирозин является предшественником синтеза ряда важных биологически активных веществ, в том числе катехоламинов (дофамин, адреналин, норадреналин), тиреоидных гормонов и пигмента меланина. Тирозин является заменимой аминокислотой, то есть при недостаточном поступлении тирозина с пищей аминокислота может синтезироваться силами самого организма. Предшественником тирозина является фенилаланин. Образование тирозина в организме в большей степени необходимо для удаления избытка фенилаланина, а не для восстановления запасов тирозина, так как он обычно в достаточном объеме поступает с белками пищи, и его дефицита как правило не возникает. Реакция протекает в печени под действием фермента фенилаланин-4-гидроксилазы. Дефицит или снижение активности этого фермента проявляются тяжелым метаболическим нарушением – фенилкетонурией.

Токоферолы – витамины группы E, близкие по строению вещества, содержащиеся в больших количествах в растительных маслах. Известно 8 токоферолов (α -токоферолы, β -токоферолы, и т. д.), обладающих витаминной активностью, причем если ранее витамином E считали только наиболее активный α -токоферол, то позднее этим термином стали обозначать всю группу природных и синтетических токоферолов, обладающих в различной степени активностью α -токоферолов. По природе токоферолы – производные (ароматическая система из 2 колец), соединения с боковой изопреноидной цепью. Полагают, что одна из функций токоферолов в клетках – их способность предотвращать образование пере-

кисей из ненасыщенных жирных кислот, то есть играть роль природных антиоксидантов (патологические симптомы, вызываемые недостатком токоферолов в рационе, в ряде случаев могут быть устранены или предотвращены некоторыми антиоксидантами).

Триглицериды (нейтральные жиры) – сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. Триглицериды поступают в организм с пищей (экзогенные) и синтезируются в организме (эндогенные), последние образуются в печени главным образом из углеводов. Триглицериды накапливаются в клетках жировой ткани, откуда после гидролиза до глицерина и жирных кислот освобождаются в систему циркуляции крови. Главная функция триглицеридов – энергетическая: они являются альтернативным глюкозе источником энергии, используемым во время голодания, когда запасы глюкозы истощаются. Триглицериды являются незаменимыми компонентами клеточных мембран.

Фенилаланин – ароматическая альфа-аминокислота, существует в двух оптически изомерных формах – L и D. По химическому строению соединение можно представить как аминокислоту аланин, в которой один из атомов водорода замещен фенильной группой. L-фенилаланин входит в состав белков множества организмов, а также участвует в ряде важных биохимических процессов. Для человека фенилаланин является незаменимой аминокислотой, потому должен ежедневно поступать в организм в достаточном количестве с белками пищи. Фенилаланин является исходным сырьем синтеза другой ароматической аминокислоты – тирозина, когда уменьшается ее поступление в организм с пищей. Из тирозина впоследствии синтезируются такие биологически активные вещества как адреналин, норадреналин, ДОФА.

Фенилкетонурия – врожденное, передающееся по наследству нарушение обмена веществ. Его причиной служит недостаточность определенного фермента, а именно фенилаланин-гидроксилазы, необходимой для нормального метаболизма аминокислот, из которых состоят белки. В отсутствие этого фермента не происходит превращения аминокислоты фенилаланина в другую аминокислоту – тирозин. В результате резко возрастают

уровни фенилаланина в крови и фенилкетона – производного фенилаланина – в моче. Симптомы фенилкетонурии проявляются в раннем детстве и включают рвоту, шелушащуюся кожную сыпь, раздражительность и затхлый («мышинный») запах тела, обусловленный аномальным составом мочи и пота. Симптомы со стороны центральной нервной системы могут быть разными, обычно это навязчивые движения, подергивания, судороги. Самое тяжелое осложнение заболевания – задержка психического развития, которая в отсутствие лечения практически неизбежна. Фенилкетонурия наследуется как рецессивный признак, что означает обязательное присутствие дефектного

Ферменты – белки, являющиеся биологическими катализаторами. Ферменты играют важнейшую роль во всех процессах жизнедеятельности, направляя и регулируя обмен веществ организма. Подобно всем катализаторам, ферменты ускоряют как прямую, так и обратную реакцию, понижая энергию активации процесса. Отличительной особенностью ферментов по сравнению с небелковыми катализаторами является их высокая специфичность. Все живые клетки содержат очень большой набор ферментов, от каталитической активности которых зависит функционирование клеток. Изучением химических свойств ферментов и катализируемых ими реакций занимается особая, очень важная область биохимии – энзимология.

Фермент-субстратный комплекс. Между субстратом и ферментом возникает связь, в результате чего образуется фермент-субстратный комплекс ES, в котором компоненты связаны между собой ковалентной, ионной, водородной и другими связями. Субстрат под влиянием присоединенного фермента активизируется, становясь доступным для соответствующих реакций катализа ES. Затем осуществляется катализ ES. После чего освобождаются молекула фермента E и продукты реакции P. Скорость реакции или скорость образования конечного продукта пропорциональна концентрации фермент-субстратного комплекса. Также скорость реакции пропорциональна числу активных центров фермента, вовлекаемых молекулами субстрата.

Фибриллярные белки – белки, образованные полипептидными цепями, расположенными параллельно друг другу вдоль одной оси и образующие длинные волокна (фибриллы) или слои. Большинство фибриллярных белков нерастворимо (α -кератины – на их долю приходится почти весь сухой вес волос, шерсти, рогов, копыт, ногтей, чешуи, перьев; коллаген – белок сухожилий, хрящей; фиброин – белок шелка).

Флавопротеиды – ферменты некоторых окислительно-восстановительных реакций в организме, представляющие собой сложные белки, простетическая группа которых представлена флавинадениндинуклеотидом или флавиномононуклеотидом. Флавиновые ферменты принимают участие в окислении жирных кислот; в окислительном декарбоксилировании пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот; окислении янтарной кислоты в цикле трикарбоновых кислот (сукцинатдегидрогеназа). Флавопротеиды передают электроны и протоны никотинамидным коферментам или цитохрому с (НАДН-цитохром С-редуктаза), обеспечивая тем самым поток электронов по пути окислительного фосфорилирования с ресинтезом АТФ. Флавопротеиды другого типа переносят электроны и кислород непосредственно на воду с образованием H_2O_2 (оксидаза D-аминокислот, моноаминоксидаза, пиридоксин-фосфатоксидаза), которая разлагается затем каталазой. В этом случае окисление субстрата не сопровождается ресинтезом АТФ и значение реакции определяется детоксикацией окисляемого вещества или важностью образующегося продукта.

Фосфатиды (фосфолипиды) – сложные липиды, в которых гидрофобная липидная часть молекулы соединена с гидрофильными остатками фосфорной кислоты. Фосфолипиды являются важной частью клеточных мембран. Они обеспечивают текучие и пластические свойства мембран клеток и клеточных органоидов, в то время как холестерин обеспечивает жесткость и стабильность мембран. Как фосфолипиды, так и холестерин часто входят в состав липопротеидов клеточных мембран, но имеются в мембранах и в свободном состоянии. Соотношение холестерина/фосфолипиды в основном и определяет текучесть либо жест-

кость клеточной мембраны. Будучи более гидрофильными, чем холестерин, благодаря наличию в молекуле остатков фосфорной кислоты, фосфолипиды являются своеобразными «растворителями» для холестерина и других высоко гидрофобных соединений. Соотношение холестерина/фосфолипиды в составе липопротеидов плазмы крови наряду с молекулярным весом липопротеидов (ЛПВП, ЛПНП или ЛПОНП) предопределяет степень растворимости холестерина и его атерогенные свойства. Соотношение холестерина/фосфолипиды в составе желчи предопределяет степень литогенности желчи, степень склонности к выпадению холестериновых желчных камней.

Холестерин, холестерол – природный жирный (липофильный) спирт, содержащийся в клеточных мембранах всех животных организмов. Нерастворим в воде, растворим в жирах и органических растворителях. Около 80 % холестерола вырабатывается самим организмом (печенью, кишечником, почками, надпочечниками, половыми органами), остальные 20 % поступают с пищей. В организме находится 80 % свободного и 20 % связанного холестерола. Холестерол обеспечивает стабильность клеточных мембран в широком интервале температур. Он необходим для выработки витамина D, выработки надпочечниками различных стероидных гормонов, включая кортизол, кортизон, альдостерон, женских половых гормонов эстрогенов и прогестерона, мужского полового гормона тестостерона, а по последним данным – играет важную роль в деятельности синапсов головного мозга и иммунной системы. Холестерол в крови находится в виде хорошо растворимых комплексных соединений с особыми белками-транспортёрами, так называемыми аполипопротеинами. Такие комплексные соединения называются липопротеинами. Существует несколько видов аполипопротеинов, различающихся молекулярной массой, степенью сродства к холестеролу и степенью растворимости комплексного соединения с холестеролом (склонностью к выпадению кристаллов холестерола в осадок и к формированию атеросклеротических бляшек).

Холофермент (греч. holos – весь, полностью + фермент) – фермент, состоящий из неактивной белковой части – апофермента и активирующей ее небелковой группы – кофермента. Апофермент и кофермент в отдельности обладают малой каталитической активностью. При их соединении в молекулу холофермента способность ускорять реакцию резко возрастает.

Церулоплазмин – белок с молекулярной массой около 150000 дальтон, содержит 8 ионов Cu^+ и 8 ионов Cu^{2+} . Главный медьсодержащий белок плазмы относится к альфа-2-глобулинам; на его долю приходится 3 % общего содержания меди в организме и свыше 95 % меди сыворотки. Церулоплазмин обладает выраженной оксидазной активностью; в плазме он также ограничивает освобождение запасов железа, активирует окисление аскорбиновой кислоты, норадреналина, серотонина и сульфгидрильных соединений, а также инактивирует активные формы кислорода, предотвращая перекисное окисление липидов. Недостаточность церулоплазмينا вследствие нарушения его синтеза в печени вызывает болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дегенерация). При недостаточности церулоплазмينا ионы меди выходят во внесосудистое пространство (содержание меди в крови также снижается). Они проходят через базальные мембраны почек в гломерулярный фильтрат и выводятся с мочой или накапливаются в соединительной ткани (например, в роговице). Для проявления признаков заболевания особое значение имеет степень накопления меди в ЦНС. Недостаточность ионов меди в крови (вследствие дефицита церулоплазмينا) приводит к повышению их резорбции в кишечнике, что еще больше способствует ее накоплению в организме с последующим воздействием на ряд жизненно важных процессов. Низкие уровни церулоплазмينا в сыворотке крови отмечаются также при нефротическом синдроме, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, тяжелых заболеваниях печени вследствие его потерь и нарушения синтеза. Церулоплазмин является белком острой фазы (период полураспада 6 сут.), поэтому возрастание его уровня наблюдается у больных с острыми и хроническими

инфекционными заболеваниями, циррозом печени, гепатитами, инфарктом миокарда, системными заболеваниями, лимфогранулематозом, у больных шизофренией.

Цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот, цитратный цикл) – центральная часть общего пути катаболизма, циклический биохимический аэробный процесс, в ходе которого происходит превращение двух- и трехуглеродных соединений, образующихся как промежуточные продукты в живых организмах при распаде углеводов, жиров и белков, до CO_2 . При этом освобожденный водород направляется в цепь тканевого дыхания, где в дальнейшем окисляется до воды, принимая непосредственное участие в синтезе универсального источника энергии – АТФ. Цикл Кребса – это ключевой этап дыхания всех клеток, использующих кислород, центр пересечения множества метаболических путей в организме. Кроме значительной энергетической роли циклу отводится также и существенная пластическая функция – важный источник молекул-предшественников, из которых в ходе других биохимических превращений синтезируются такие важные для жизнедеятельности клетки соединения как аминокислоты, углеводы, жирные кислоты и др. У эукариотов все реакции цикла Кребса протекают внутри митохондрий, причем катализирующие их ферменты, кроме одного, находятся в свободном состоянии в митохондриальном матриксе, исключение составляет сукцинатдегидрогеназа, которая локализуется на внутренней митохондриальной мембране, встраиваясь в липидный бислой. У прокариотов реакции цикла протекают в цитоплазме.

Цитохромы – белки хромопротеиды, способные присоединять электроны, благодаря наличию в своем составе в качестве простетических групп железопорфиринов. Они принимают электрон от вещества, являющегося немного более сильным восстановителем и передают его более сильному окислителю. В цитохроме с порфириновая плоскость ковалентно связана с белком через два остатка цистеина, а в цитохромах **b** и **a**, она ковалентно не связано с белком. В цитохроме **a+a3** (цитохромоксидазе) вместо протопорфирина содержатся порфирин А, который отличается рядом струк-

турных особенностей. В отличие от гема гемоглобина атом железа в цитохромах может обратимо переходить из двух в трехвалентное состояние это обеспечивает транспорт электронов.

Электрофорез – это электрокинетическое явление перемещения частиц дисперсной фазы (коллоидных) в жидкой или газообразной среде под действием внешнего электрического поля. Используется как метод разделения электрически заряженных частиц (главным образом белков) в растворе путем пропускания через этот раствор электрического тока. Скорость движения различных компонентов зависит от их заряда, так что постепенно они разделяются, отходя к различным полюсам электрода. Электрофорез широко используется для исследований химического состава тканей организма, например, для анализа различных белков в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Албертс Б.* Молекулярная биология клетки: в 3 т. М.: Мир, 1994.
2. *Березин И.В., Савин Ю.В.* Основы биохимии. М.: Изд-во МГУ, 1990. 235 с.
3. *Березов Т.Т.* Биологическая химия. М.: Медицина, 1998. 704 с.
4. *Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.* Биологическая химия. М.: Медицина, 1998. 543 с.
5. Биохимия: краткий курс с упражнениями и задачами / под ред. Е.С. Северина, Н.Я. Николаева. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 448 с.
6. Биохимия: учеб. пособие / Т.Н. Замай, Н.М. Титова, Е.И. Елсукова.
7. *Волков Н.И.* Биохимия мышечной деятельности. М.: Олимпийский спорт, 2001. 504 с.
8. *Геннис Р.* Биомембраны: Молекулярная структура и функции. М.: Мир, 1997.
9. *Диксон М., Уэбб Э.* Ферменты: в 3 т. М.: Мир, 1982.
10. *Еремеев А.В.* Биохимия. Красноярск: ИПК СФУ, 2008. 129 с.
11. *Жеребцов Н.А.* Биохимия. Воронеж, 2004.
12. *Кнорре Д.Г., Мызина С.Д.* Биологическая химия. М.: Высш. шк., 1998. 479 с.
13. *Кольман Я.* Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000.
14. *Ленинджер А.* Основы биохимии: в 3 т. М.: Мир, 1985.
15. *Марри Р.* Биохимия человека: в 2 т. М.: Мир, 1993.
16. *Михайлов С.С.* Спортивная биохимия. М.: Советский спорт, 2006. 252 с.
17. *Мусил Я.* Современная биохимия в схемах. М.: Мир, 1984. 216 с.
18. *Николаев А.Я.* Биологическая химия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 568 с.
19. Основы биохимии / под ред. А.А. Анисимова. М.: Высшая шк., 1986. 551 с.

20. *Плакунов В.К.* Основы энзимологии. М.: Логос, 2001.
21. *Пустовалова Л. М.* Практикум по биохимии. Ростов на-Дону: Феникс, 1999. 544 с.
22. Справочник биохимика / под ред. Р. Досон. М.: Мир, 1991. 543 с.
23. *Степанов В.М.* Молекулярная биология. Структура и функции. М.: Высш. шк., 1996. 335 с.
24. *Страйер Л.* Биохимия: в 3 т. М.: Мир, 1985.
25. *Строев Е.А.* Биологическая химия. М.: Высшая шк., 1986. 479 с.
26. *Уайт А.* Основы биохимии: в 3 т. М.: Мир, 1981.
27. *Филлипович Ю.Б.* Основы биохимии. М.: Высшая шк., 1985. 503 с.
28. *Щербаков В.Г.* Биохимия. СПб.: ГИОРД, 2003.

**Энвер Мамудович Кучук,
Наталья Сергеевна Матющенко,
Жеенбек Закирович Закиров,
Лидия Павловна Горборукова**

БИОХИМИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ТКАНЕЙ

Учебное пособие

Редактор А.Ю. Шабалин
Компьютерная верстка А. Малдыбаева

Подписано в печать 12.07.2012
Формат 60×84^{1/16}. Печать офсетная
Объем 16,25 п. л. Тираж 300 экз. Заказ 58

Издательство КРСУ
720000, Бишкек, ул. Киевская 44

Отпечатано в типографии КРСУ
720048, Бишкек, ул. Горького 2