

1.1. КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ

Біохімія м'язів створює умови для встановлення молекулярних механізмів захворювань, які ушкоджують м'язову тканину і викликають м'язову дистрофію, міопатії тощо. Особливого значення набуває біохімія м'язів в умовах спортивної і фізкультурної діяльності людей з особливими потребами.

М'язи характеризуються еластичністю, пластичністю та унікальною властивістю – здатністю до скорочення й розслаблення. Це єдина в природі система, якій притаманним є перетворювати енергію хімічних зв'язків АТФ у механічну енергію скоротливих рухів м'яза. За особливостями структурної організації м'язи людини і тварин поділяють на скелетні (смугасті), гладенькі та серцевий м'яз – міокард.

Ультроструктура і хімічний склад м'язів

Структурною одиницею скелетного м'яза є багатоядерна клітина – міоцит – м'язове волокно, завдовжки навіть до 10–12 см (кравецький м'яз), діаметром 0,01–0,1 мм. Міоцити оточені електрично збудливою мембраною – сарколемою. У цитоплазмі міоцита – саркоплазмі – є скоротливі елементи – міофібрили, саркоплазматичний ретикулум, система мітохондрій – саркосом. Саркосоми численні й розташовані біля міофібрил, що забезпечує максимальну дифузію АТФ до скоротливих елементів. Саркоплазматичний ретикулум відіграє роль депо внутріклітинного кальцію. Зміна цитозольного кальцію є біохімічним регулятором включення процесу м'язового скорочення. Із саркоплазматичним ретикулумом контактує система поперечних трубочок – Т-система, яка поширює електричний потенціал із мембрани, що зумовлює вивільнення іонів Ca^{2+} . У м'язовій клітині знаходяться всі інші необхідні для життєдіяльності будь-якої клітини органели: рибосоми, лізосоми, включення й інші. Заслуговує на увагу те, що ядер, як і мітохондрій, дуже велика кількість. Це пов'язано зі значними розмірами міоцита, а також із необхідністю забезпечувати

відтворення великої кількості білкових компонентів, зокрема, структурних білків.



Рис. 1.1. Ультраструктура м'язового волокна

Структурно-функціональною одиницею міофібрили скелетного м'яза є саркомер, відокремлений один від одного Z-мембранами, які перетинають волокна впоперек (рис. 1.1). У саркомері є упорядковані елементи, що створюють поперечну посмугованість на поздовжному зрізі і правильно чергуються:

I-диски (ізотропні), утворені тонкими міофіламентами ($d = 6$ нм) міофібрил;

A-диски (анізотропні), утворені товстими міофіламентами ($d = 15-17$ нм), які перекриваються з тонкими;

H-зона – частина A-диска, у якій відсутні тонкі міофіламенти.

Z-мембрани розташовані посередині світлого I-диска і обумовлюють таку конструкцію міофібрили, яка на поперечному зрізі становить собою циліндр, у центрі якого розташований товстий міофіламент, оточений шістьма тонкими (рис. 1.2).

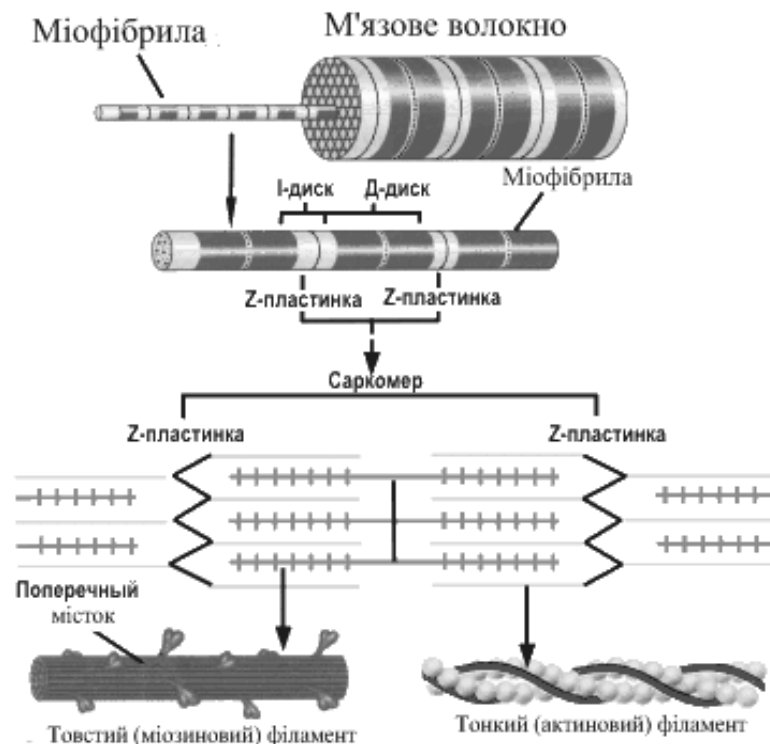


Рис. 1.2. Будова саркомера

Функції і властивості м'язів визначає їх біохімічний склад, де найбільшою часткою стосовно сирової маси володіє вода – 73–78%. Відповідно, частка сухого залишку складає – 22–27% , де на білки припадає 17–21%. Наступним за вагомістю серед органічних речовин є енергозабезпечуючий глікоген, який дорівнює від 0,5 до 3%. Фосфоліпіди містяться в кількості 0,02–1,0%, холестерин – 0,02–0,23%. Азотові сполуки, які відіграють енергетичну роль у м'язах, такі як креатин і креатинфосфат, становлять разом 0,2–0,55%, креатинін – 0,003–0,005%, АТФ – 0,25–0,50%. Карнозин і ансерин (0,2–0,3%) – імідазольні дипептиди, які підвищують ефективність роботи іонних pomp і сприяють амплітуді м'язового скорочення. Молочна кислота в межах норми становить 0,01–0,02%, але цей показник різко зростає при гіпоксії. На неорганічні речовини припадає тільки 1,0-1,5%, але якісна їх характеристика дуже представницька. Це катіони K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} тощо й аніони, серед яких найбільше фосфатів і сульфатів.

У саркоплазмі містяться водорозчинні білки міогенової групи: білки-ферменти, які каталізують гліколіз і дихальне фосфорилування, креатинфосфатну та міокіназну реакції. Білки міофібрил становлять до 80% і є

нерозчинними у воді. Білки міофібрил: міозин належить до складу товстих ниток; актин – до тонких ниток. Тропонін і тропоміозин становлять у сукупності комплекс, який блокує активний центр актину. Білок актинін – компонент Z-мембран.

Міозин – молекула асиметрична і складається з легкого мероміозину (LMM) – хвостика, і важкого мероміозину (НММ), який збудований із двох голівок: S_1 і S_2 . До складу голівок S_1 належать каталітичні центри АТФ-азної активності і центри зв'язку з актином. Фібрилярні «хвости» гуртуються в поздовжньому напрямі, утворюючи товсті міофіламенти саркомерів, у складі яких міститься приблизно 400 молекул міозину. Глобулярні голівки виступають із зовнішньої поверхні «багатожильного кабеля».

Актин – білок, що існує у двох формах: ϕ (глобулярній) і F (фібрилярній). ϕ -форма має діаметр 5 нм. ϕ -молекули актину утворюють намистоподібні ланцюги фібрилярного F-актину. F-актин складається з двох сплетених ланцюгів і є основою тонких ниток саркомера. Крім того, до складу тонких ниток входять з'єднані з F-актином тропонін і тропоміозин.

Тропоміозин – білок витягнутої форми, який складається з α - і β -ланцюгів, що утворюють подвійну спіраль ($L = 40$ нм, $d = 2$ нм). Він розміщується в борознах між 2 спіралями F-актину і контактує з 7-ма субодинамиціями ϕ -актину.

Тропонін – білок, який складається із 3 субодинамиць:

ТнТ – забезпечує дію тропонін – тропоміозинового комплексу;

ТнІ – взаємодіє з актином;

ТнС – називається Ca^{2+} зв'язувальний.

Він має глобулярну форму, розміщується впродовж актинового волокна з інтервалом 38,5 нм, контактуючи з кінцями тропоміозину.

Механізм м'язового скорочення

В основі сучасного уявлення лежить модель Хакслі (1954), згідно з якою тонкі нитки плавно ковзають і переміщуються вздовж товстих. Головні постулати цієї теорії:

- товсті та тонкі філаменти міофібрил не змінюють своєї довжини під час м'язового скорочення;
- під час м'язового скорочення зменшується довжина всього саркомера внаслідок зустрічного руху та перекривання товстих і тонких міофіламентів;
- скорочувальна сила генерується в результаті активної взаємодії одного типу міофіламентів з іншими;
- циклічне перетворення АТФ в АДФ є необхідною умовою скорочення та розслаблення.

Також було встановлено, що гідроліз АТФ здійснюється за допомогою АТФ-азної активності S_1 -голівки міозину (В.О.Енгельгардт і М.М.Любимова, 1939 р.).

Молекулярний механізм скорочення й розслаблення відбувається за такою схемою:

А. У м'язі в стані спокою голівки міозину не з'єднані з актиновими нитками, а продукти гідролізу АТФ (АДФ і Φ_n) зв'язані з міозином.

Б. При збудженні м'яза S_1 -голівки міозину зсуваються в напрямі тонких міофіламентів і з'єднуються з ϕ -субодинами актину в так званому актиновому центрі. Φ_n вивільняється з комплексу з міозином.

В. Вивільнення АДФ з комплексу з міозином супроводжується конформаційним зсувом у просторовому розташуванні S_1 -голівки, що зв'язана з актином, з 90° до 45° . Таке просторове зміщення голівки міозинового міофіламента призводить до розвитку напруги і пересування тонкого актинового міофіламента відносно товстого міозинового на 10 нм до середини саркомера з частотою 50 разів/с.

Г. Взаємодія з міозином чергової молекули АТФ сприяє розриву зв'язку між міозиновим та актиновим міофіламентами і завершується утворенням М – АТФ. Завдяки вільним голівкам міозину та їх АТФ-азній активності АТФ

гідролізується з утворенням АДФ і P_i , а S_1 -головка міозину знову стає готовою до контакту з актином. Цикл повторюється. (рис. 1.3).

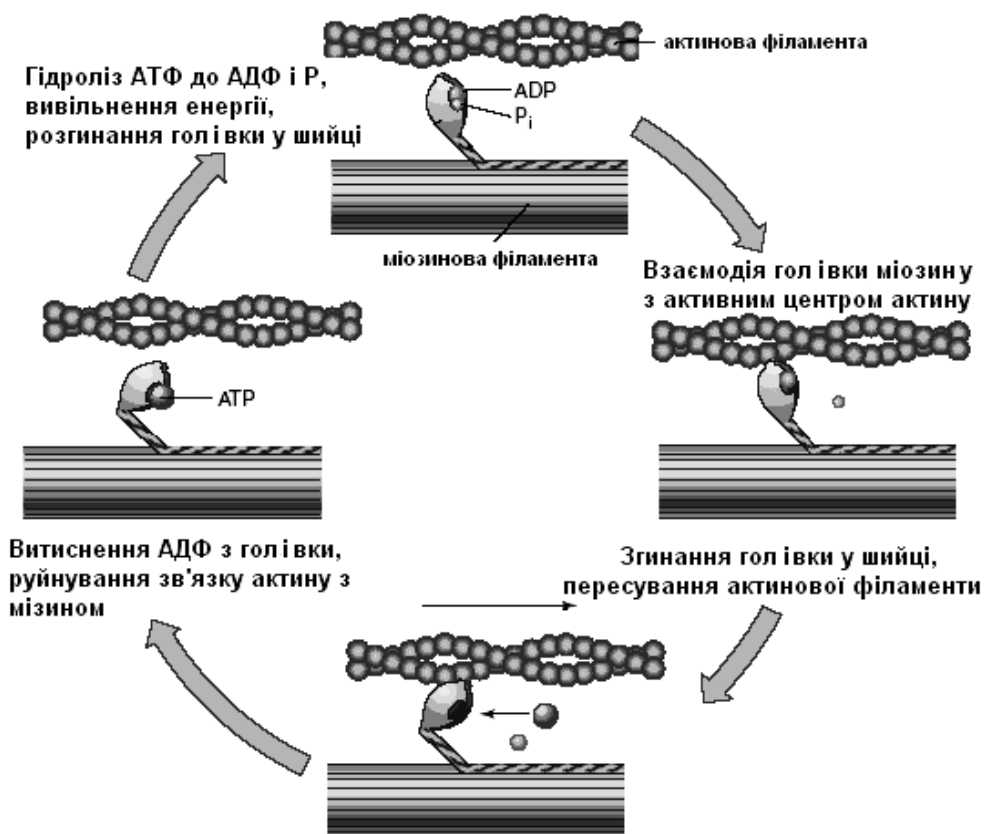


Рис. 1.3. Механізм скорочення і розслаблення м'язового волокна

Міозинові голівки (рис.1.3) із зв'язаними в АТФ-азному центрі молекулами АТФ приєднуються до найближчих молекул ф-актину тонких ниток. Утворюються поперечні містки. Повертаючись у вихідне положення голівка міозину тягне за собою актинову нитку (зазвичай на 2/3 половини своєї довжини), викликаючи вкорочення саркомера. Зв'язування в АТФ-азному центрі нової молекули АТФ викликає розрив поперечних містків і відновлення вихідної конформації міозину, повернення актину на місце в стані спокою (занурення між міозиновими нитками становить 1/3). Активація міозин-АТФ-ази настає внаслідок появи іонів Ca^{2+} у міжфібрилярному просторі. Саркоплазматичний ретикулум стає проникним для іонів Ca^{2+} шляхом поширення на нього через Т-систему нервового імпульсу. Іони кальцію також долучаються до роботи тропонін-тропоміозинового комплексу. Маючи спорідненість з тропоніном (Тс) іони Ca^{2+} розблоковують активний центр актину, чим нейтралізують його негативний заряд. Коли на волокно перестають

надходити імпульси, включається кальцієва помпа й іони Ca^{2+} повертаються назад у цистерни саркоплазматичного ретикулу. Така робота проти градієнта концентрації іонів Ca^{2+} вимагає енергії АТФ. Тропоміозин скочується в жолобок актину, блокуючи центр зв'язування з голівкою міозину. Всі поперечні містки розриваються і м'яз розслаблюється. Таким чином, АТФ необхідна і для скорочення, і для розслаблення м'яза.

Скорочення гладеньких м'язів

Клітини гладеньких м'язів містять тонкі актинові і товсті міозинові філаменти (рис. 1.4), але вони не утворюють упорядкованих міофібрил, як у скелетних та поперечнопосмугованих м'язах. Тонкі філаменти містять тропоміозин, але в них немає тропоніну. Для скорочення гладеньких м'язів необхідне підвищення концентрації іонів Ca^{2+} екстрацелюлярного походження. При досягненні їх концентрації до 10^5 моль/л вони зв'язуються з білком кальмодуліном і їх комплекс активує фермент кіназу міозину. Остання каталізує реакцію фосфорилування легких ланцюгів міозину, після чого відбувається взаємодія голівок міозину з актиновими нитками, в результаті міоцити скорочуються зі швидкістю 100-1000 разів меншою, ніж у поперечнопосмугованих м'язах. За умов зниження концентрації іонів кальцію в міоцитах комплекс Ca^{2+} -кальмодулін-кіназа дисоціює, а від міозину під дією фосфатази відщеплюються фосфорні залишки.

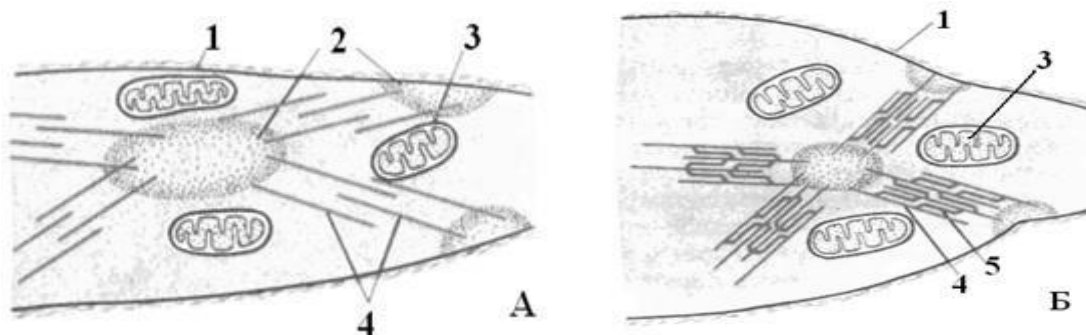


Рис. 1.4. Схема будови міоциту гладенької м'язової тканини

В розслабленому стані (А) і при скороченні (Б). 1 – цитолема; 2 – щільні тільця;
3 – мітохондрії; 4 – актинові філаменти; 5 – міозинові філаменти.

Регуляція циклу скорочення – розслаблення у ГМ реалізується шляхом зворотного фосфорилування – дефосфорилування легких ланцюгів міозину. Фосфорилування забезпечує кіназа легких ланцюгів (КЛЛ). Дефосфорилування забезпечує протеїнофосфатаза легких ланцюгів (ПфЛЛ).

Послідовність реакцій :

1. Збільшення Ca^{2+} в середині клітини з депо та екстрацелюлярного походження.
2. Взаємодія Ca^{2+} з кальмодуліном і утворення комплексу КМ – 4 Ca^{2+} .
3. Активація комплексом КМ – 4 Ca^{2+} ферменту КЛЛ.
4. Фосфорилування легких Р-ланцюгів голівок міозину.
5. Зв'язування міозинових голівок з молекулами актину в тонких міофіламентах – запуск циклу скорочення.
6. Розслаблення відбувається в умовах різкого зниження рівня Ca^{2+} , що інактивує КЛЛ, і в результаті відбувається дефосфорилування легких ланцюгів голівок міозину, що трансформуються у такий молекулярний стан, при якому вони не спроможні взаємодіяти з актином.

Біоенергетика м'язової тканини

Скорочення будь-яких м'язів відбувається за рахунок енергії АТФ, який в стані спокою сягає рівня 5 мкмоль на 1г живої тканини. Коли АТФ використовується для роботи, креатинфосфат під дією креатинкінази вступає в реакцію перефосфорилування з АДФ, внаслідок чого відновлюється вихідний рівень АТФ. Це найшвидший шлях ресинтезу АТФ в умовах скорочення м'язів і він не потребує кисню. Але креатинфосфату вистачає на 10 секунд інтенсивної роботи м'язів у зв'язку із невеликим його вмістом (0,20-0,55% сухого залишку м'яза). Такий шлях регенерації АТФ забезпечує м'язову роботу, яка належить до максимальної зони відносної потужності (Фарфель).

При субмаксимальних фізичних зусиллях надходження кисню до м'язів ще не є достатнім і кисневий борг є високим (75-50%). Тому основним механізмом для забезпечення енергетичної потреби цієї роботи є анаеробний

гліколіз, який досягає свого максимального рівня через 45-55 хвилин безперервної високо інтенсивної роботи. У процесі анаеробного окиснення 1 молекули глюкози походженням з глікогену м'язів відновлюється 3 АТФ. Цей енергетичний механізм, як і попередній, не володіє великою ємністю через обмежений генетично невисокий вміст глікогену у м'язах (до 1 і рідко до 2% сухого залишку білого м'яза). Тому через 1,5-2 хвилини інтенсивної роботи вміст молочної кислоти, як продукту глікогенолізу, зростає до максимуму у тканині м'яза і крові. За принципом реципрокності саме накопичення молочної кислоти інгібує ферменти глікогенолізу й активує фермент дегідрогеназу, який пришвидшує реакцію перетворення молочної кислоти у піровиноградну. Декарбоксілювання останньої веде до утворення ключового субстрату циклу Кребса – Ацетил-КоА. Також активуються ферменти дихального ланцюга мітохондрій, які забезпечують окиснення ацетил-КоА до CO_2 і H_2O . В аеробних умовах при повному окисненні 1 молекули глюкози відновлюється 38 АТФ. Після виснаження вуглеводного джерела в процесі аеробного окиснення задіюються жири і навіть білки. Спряжений з аеробним окисненням процес окисного фосфорилування веде до відновлення АТФ до рівня, наближеного до стану спокою. За ємністю аеробний шлях ресинтезу переважає всі інші, але не може змагатися з анаеробними за потужністю. Ефективність енерговідновлення у вигляді АТФ і хемомеханічне спряження перевищує в окремих випадках 50% незалежно від шляху ресинтезу. За умов виснаження анаеробних шляхів і недостатнього задіювання аеробних єдиною можливим механізмом відтворення енергосубстрату у вигляді АТФ активується фермент міокіназа, з допомогою якої дві молекули АДФ перефосфорильовуються одна з одною, що веде до відновлення однієї АТФ і утворення АМФ. Оскільки АМФ не є макроергічною сполукою, то такий шлях ресинтезу АТФ називають аварійним і допоміжним.

Енергетичний обмін у серцевому м'язі

Головна особливість енергетичного обміну серцевого м'яза полягає у тому, що він має аеробний характер. На це вказує те, що 40% сухого залишку м'язів припадає на мітохондрії. Окрім того, є й інші особливості.

1. Аеробний характер; 40% сухий залишок м'яза – мітохондрії. Споживання кисню в 15 разів вище, ніж у інших тканинах.

2. 70% кисню витрачається на окислення жирних кислот.

3. В умовах фізичного навантаження збільшується частка глюкози та молочної кислоти.

4. Ca^{2+} екстрацелюлярного походження (через плазматичні мембрани).

5. Після фізичного навантаження основне джерело енергії – кетонів тіла.

6. При інтенсивній м'язовій роботі частка лактату становить від 60 до 90%. За рахунок лактат-дегідрогенази 1 (ЛДГ1).

7. Особливою є роль креатинфосфату (Кр~Ф). Вона подвійна: енергетична і роль переносія енергії з мітохондрій до міофібрил.

Біохімічні зміни при інфаркті міокарда

Зменшене постачання міокарда кров'ю (ішемія) зумовлює порушення обміну речовин (рис. 1.5). Гіпоксія веде до зниження частки аеробного тобто окисного фосфорилування. Вміст Кр~Ф в ураженій ділянці зменшується. На початковій стадії дією А і НА стимулюється «аденілатциклаза – у АМФ» → фосфорилаза. Зниження рівня \downarrow АТФ і підвищення \uparrow АМФ активують ключовий фермент гліколізу – фосфофруктокіназу. У результаті продукується молочна кислота (анаеробні умови). Отже, за умов гіпоксії міокард замість використовувати молочну кислоту як енергоджерело, її накопичує. Це веде до ацидозу, який гальмує фосфофруктокіназу. У результаті гліколітичне утворення АТФ також припиняється.

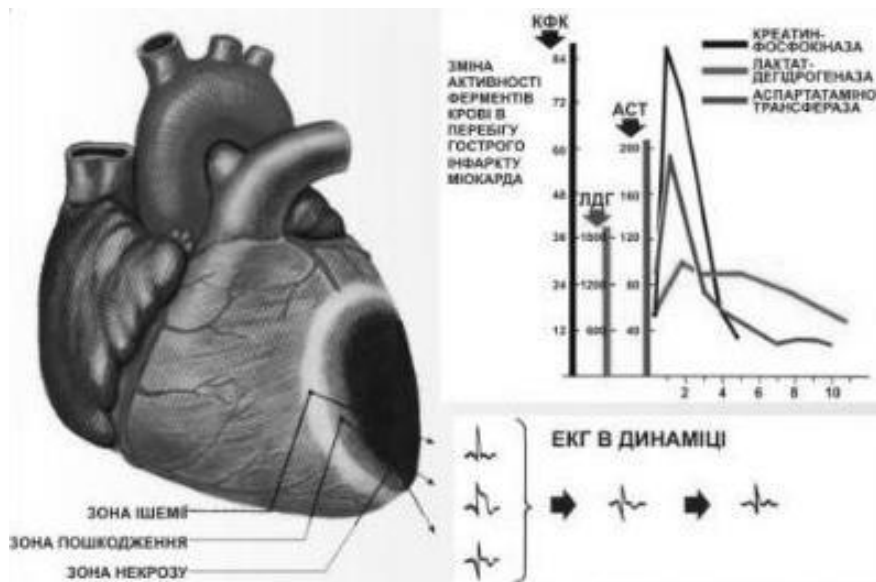


Рис. 1.5. Біохімічні зміни в серці при інфаркті міокарда

Нестача АТФ і зсув рН в кислий бік змінюють поляризацію мембрани. Іони Na^+ і Cl^- заходять, а K^+ покидає серцеві клітини. Внаслідок ацидозу надходження екстрацелюлярного Ca^{2+} зменшується. Ca^{2+} звільняється з комплексів з тропоніном, гальмується АТФ-азна активність міозину. Це зумовлює зниження скоротливості міокарду. При тривалій ішемії пошкоджуються мембрани SR і плазматичні мембрани, у клітині збільшується концентрація Na^+ , Ca^{2+} , лактат, пірувату, Кр, Кр-нін, АДФ. Це високо гідрофільні компоненти. Вони спричиняють до набухання клітин і їх органел. Зростає інтенсивність ПОЛ мембран, ферменти виходять у кров, міокард пошкоджується.

Біохімічні зміни при м'язових дистрофіях (міопатіях)

Спостерігають зменшення вмісту міофібрилярних білків і збільшення вмісту колагену й еластину. Знижується АТФ-азна активність міозину, ↓ активність гліколітичних та інших ферментів саркоплазми, підвищується активність ферментів лізосом. Порушення обміну вуглеводів веде до зниження концентрації АТФ і Кр~Ф. Змінюється фосфоліпідний склад мембран. Характерним є порушення метаболізму креатину, що проявляється у зменшеному синтезі Кр~Ф і виведенні креатину з сечею.

У людини синтезується за добу 1-2 г креатину і виводиться з сечею до 150 мг, основна ж маса у вигляді креатиніну. Добова кількість креатиніну у сечі здорових людей залежить від маси м'язів і становить 18-32 мг/кг у чоловіків та 10-25 мг/кг у жінок. Креатинін відображає фільтраційну здатність нирок. При хронічному нефриті вміст креатиніну підвищується, що вказує на ниркову недостатність.

При м'язових дистрофіях утворення і виведення креатиніну зменшується, а збільшується кількість креатину. Це характерно також при голодуванні, діабеті, гіповітамінозі Е, при променевої хворобі, гіпертиреозі, у дітей раннього віку та при пологах і вагітності у жінок.

Програмні питання

1. Ультраструктура і хімічний склад м'язів.
2. Механізм м'язового скорочення.
3. Скорочення гладеньких м'язів.
4. Біоенергетика м'язової тканини.
5. Енергетичний обмін у серцевому м'язі.
6. Біохімічні зміни при інфаркті міокарда.
7. Біохімічні зміни при м'язових дистрофіях (міопатіях).

1.2. КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Загальна характеристика біохімії сполучної тканини

До сполучної тканини належать: шкіра, підшкірна жирова тканина, матрикс кісток, хрящі, зуби, фасції, строма паренхіматозних внутрішніх органів, нейроглія, стінки кровоносних судин тощо. Вся сполучна тканина – близько 50% маси тіла.

Усі різновиди сполучної тканини побудовані за такими загальними принципами:

- а) менша кількість клітин, порівняно з іншими тканинами;
- б) сполучна тканина містить міжклітинну речовину, котра має складний хімічний склад;
- в) наявність своєрідних фібрилярних структур – колагенових, еластинових, ретикулінових волокон, розміщених в основній міжклітинній субстанції (рис. 1.6).

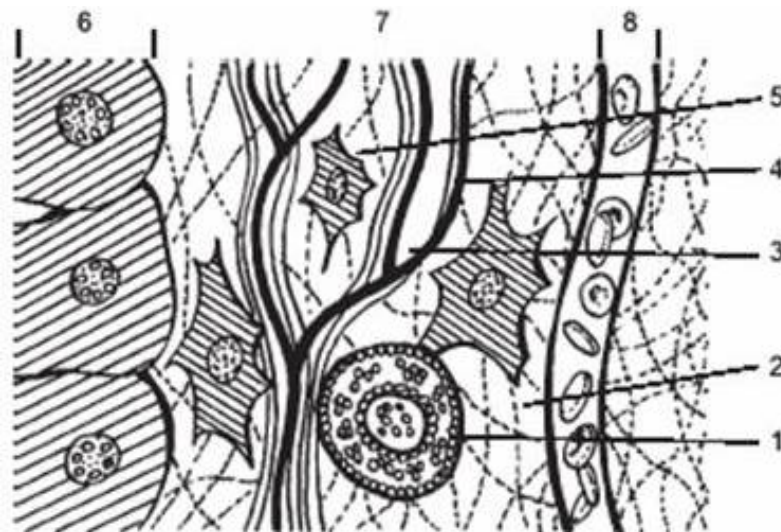


Рис. 1.6. Будова сполучної тканини

- 1 – опасиста клітина; 2 – ретикулінові волокна; 3 – еластичне волокно;
4 – колагенові волокна; 5 – фібробласт; 6 – паренхіматозні клітини;
7 – сполучна тканина; 8 – капіляр з клітинами крові.

Основними типами клітинних елементів сполучної тканини є:

- фібробласти (остеобласти, хондробласти, кератобласти);
- гепариноцити (тучні клітини);
- плазмоцити (плазматичні клітини);
- клітини сімейства гістіоцитів (макрофаги);

– клітини, що проникають у сполучну тканину із крові (лімфоцити і гранулоцити – нейтрофільні та еозинофільні).

Основні низькомолекулярні компоненти сполучної тканини – вода, іони натрію. Синтез міжклітинної речовини здійснюється фібробластами та гепариноцитами. У середньому частка основної міжклітинної речовини в організмі становить 20% маси тіла. Її основу становлять глікопротеїни та протеоглікани. Вуглеводними компонентами протеогліканів є гетерополісахариди – глікозаміноглікани (мукополісахариди). З віком у сполучній тканині зменшується вміст води і глікозаміногліканів, а збільшується вміст колагену, одночасно змінюються фізико-хімічні властивості волокон. Швидкість оновлення для глікозаміногліканів триває декілька днів чи тижнів, а для колагену – декілька місяців.

Волокна сполучної тканини утворені фібрилярними білками – колагеном та еластином. Колагенові волокна є основою сухожиль. Вони міцні і нерозтяжні. Еластинові ж забезпечують пружність.

Сполучній тканині притаманні важливі фізіологічні та біохімічні функції.

1. Опорна функція. Тканина сухожиль, зв'язок і фасцій, хрящова й особливо кісткова тканина не тільки зв'язують, але й підтримують організм, утворюючи своєрідний каркас.

2. Бар'єрна (захисна) функція. Жодна з речовин, принесених до тканин з кров'ю, не може потрапити до місця призначення, не проходячи крізь сполучну тканину. Крім того, сполучна тканина є бар'єром, який захищає організм від проникнення інфекційних агентів.

3. Функція депонування. Речовини чужорідного походження та утворені внаслідок обмінних процесів затримуються клітинами сполучної тканини на тривалий час.

4. Метаболічна функція. Клітини сполучної тканини забезпечують біосинтез макромолекул, які вибудовують її міжклітинну субстанцію, волокна тощо.

5. Репаративна функція. Спрямована на захист організму від інфекції та механічних ушкоджень.

Структура колагену

Фібрилярний білок – колаген – найпоширеніший білок в організмі людини. На його частку припадає 25-33% усього білка (6% маси тіла). Фібрили колагену складаються з поліпептидних ланцюгів тропоколагену, розміщених у поздовжньому та поперечному напрямках. Молекули тропоколагену в паралельних ланцюгах зміщені одна відносно одної приблизно на $\frac{1}{4}$ довжини (64 нм), чим зумовлюється характерна для колагену поперечна посмугованість. Молекула тропоколагену завдовжки ≈ 300 нм, завтовшки 1,5 нм, має молекулярну масу 300 дальтон. Вона складається з трьох поліпептидних ланцюгів у формі лівозакрученої спіралі з 3 залишками амінокислот на 1 виток. Три лівоспіральних ланцюги разом закручуються у праву спіраль, утворюючи потрійну спіраль (рис. 1.7).

Кожний ланцюг містить 1000 амінокислотних залишків (33% – гліцин, 21% – пролін і оксипролін, 11% – аланін і 35% – усі решта). Розміщення майже у кожному третьому положенні гліцину, а також багато проліну й оксипроліну надає молекулі жорсткості. Міцна структура стабілізується водневими зв'язками, котрі виникають між групами CO-, NH- пептидного остова, а також OH-групами оксипроліну. Крім цього, утворюються внутрішньо- та міжмолекулярні ковалентні зв'язки. Дуже рідко трапляється в інших білках. Колаген містить ще одну рідкісну амінокислоту – оксилізін.

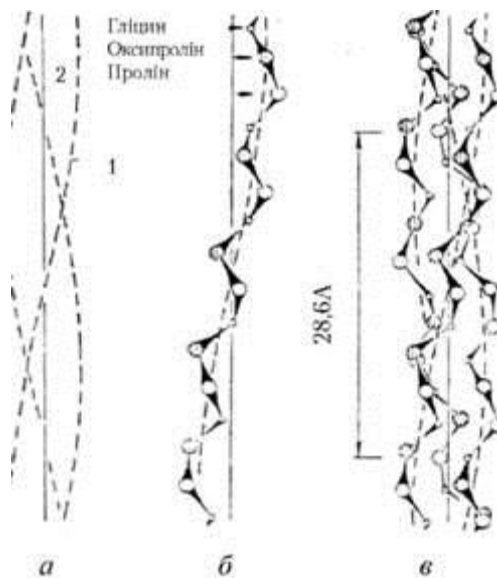


Рис. 1.7. Структура колагену

а – триланлюжкова молекула; б – поліпептидний ланцюжок;

в – третинна структура

Колаген – складний білок, глікопротеїн, у якому до залишків оксилізіну поліпептидного ланцюга приєднуються вуглеводи – моносахариди галактаза або дисахарид галактозилглюкоза. В організмі людини є 19 типів колагену, які відрізняються первинною структурою пептидних ланцюгів, вмістом вуглеводів, органною та тканинною локалізаціями. Колагенові волокна – головний структурний компонент позаклітинного простору кісткової та інших видів сполучної тканини. Їх основна функція пов'язана з формуванням і підтриманням специфічної структури органів і тканин.

Підвищений розпад колагену при деяких ураженнях сполучної тканини (колагенозах) суглобів і кісток супроводжується збільшенням секреції оксипроліну. Інтенсивний синтез колагену відбувається у місці загоювання ран. Загоювання гальмується при нестачі в організмі аскорбінової кислоти, заліза, низькому парціальному кисневому тиску в рані. Ці чинники потрібні для активності пролін- і лізингідроксилаз. Низка захворювань пов'язана з порушенням синтезу колагену. Головна причина – мутації. Так, при спадковому дефіциті лізингідроксилази в колагенових фібрилах зменшується кількість поперечних зв'язків і погіршуються механічні властивості волокон, розвивається синдром Елерса-Данлоса з ураженням шкіри, судин, суглобів. Якщо ж не вистачає вітаміну С, гальмуються гідроксилювання і утворення поперечних зв'язків, а відтак погіршуються механічні властивості колагенових волокон. Надмірне утворення колагенових фібрил спостерігається при низці захворювань сполучної тканини (прогресуючому системному склерозі, склеродермії, поліміозиті), фіброзі легень, цирозі печінки. З віком змінюється співвідношення типів колагенів у тканинах, зростає кількість поперечних зшивок, лабільні зшивки замінюються стабільними, що робить колагенові фібрили жорсткішими. Структурні зміни колагену призводять до зменшення

еластичності шкіри, кровоносних судин, ламкості кісток, погіршення механічних властивостей сухожиль і хрящів.

Еластин і його функції

Еластин основний білок еластичних волокон, зв'язок, артерій, легень. У його молекулах ≈ 800 амінокислот, які мають глобулярну форму ($d=28$ нм). Вони об'єднуються у тяжі за допомогою жорстких поперечних зшивок (рис. 1.8). До складу цих волокон входять глікопротеїди. Найбільше вони містять гліцину і аланіну, менше проліну, більше валіну. У них відсутні оксилізін, цистеїн. Поліпептидний ланцюг складається із багатих гліцином спіральних ділянок, розділених коротшими, які містять залишки лізину і аланіну. Саме лізін бере участь в утворенні поперечних ковалентних зв'язків. У результаті ферментативного окиснення лізину до альдегідів (аллізинів), а потім їх конденсації з 4 залишками лізину, утворюються гетероциклічні сполуки – десмозин. Десмозин зшиває молекули еластину у сіткові структури, здатні розтягуватись у всіх напрямках в два і більше разів і зворотно повертатись до вихідної величини. З віком еластичність їх зменшується.

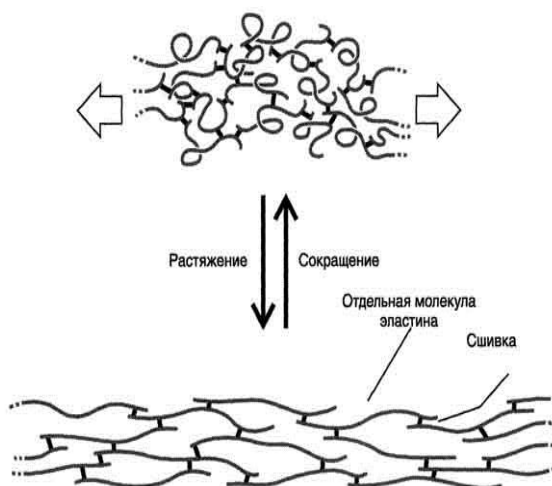


Рис. 1.8. Молекули еластину зв'язані ковалентними зшивками в обширну сітку

Еластин – дуже важливий білок сполучної тканини. Так само, як колаген є головним білком білої сполучної тканини, еластин переважає у жовтій

сполучній тканині. Наприклад, в ахіллового сухожилку людини колагену міститься приблизно в 20 разів більше, ніж еластину; у жовтій потиличній зв'язці, навпаки, вміст еластину приблизно в 5 разів вищий, а ніж колагену.

Еластин – основний структурний компонент еластичних волокон, яких багато у зв'язках, стінках великих артерій, легенях. Для цих волокон характерні високий ступінь розтягнення і швидке відновлення початкової форми та розміру після зняття навантаження. Зв'язки, багаті на еластин, з'єднують кістки скелета й утримують їх у суглобах, тому вони мають бути гнучкими й еластичними.

Структура і функції протеогліканів

Протеоглікани – основа міжклітинної речовини сполучної тканини, що містить білковий компонент і полісахаридні ланцюги (до 100). Вуглеводна частина становить 93-97% – це гетерополісахариди або глікозаміноглікани. Відомо 7 типів глікозаміногліканів. Із віком у хрящовій тканині знижується кількість протеогліканів, зростає вміст колагенових волокон, які можуть затримувати солі кальцію. Усі ці зміни викликають зменшення ступеня гідратації протеогліканів і втрату пружності хрящової тканини (рис.1.9).

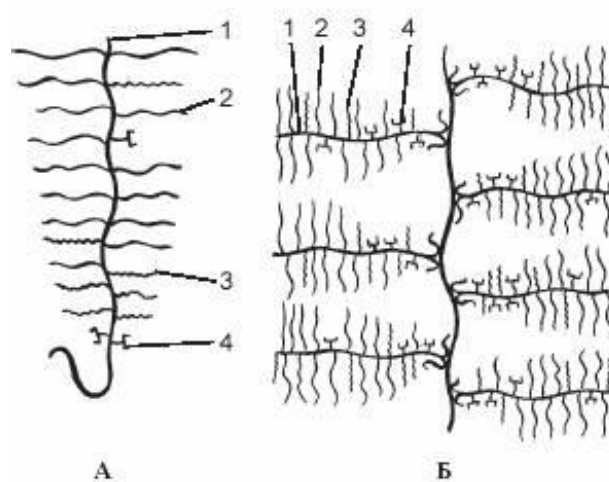


Рис. 1.9. Будова протеоглікану хрящової тканини (А) і комплексів їх з гіалуроновою кислотою (Б)

1 – білок; 2 – хондроїтинсульфати; 3 – кератансульфати; 4 – олігосахариди

У міжклітинній речовині сполучної тканини є велика група білків різного характеру й походження:

1) білкові компоненти протеогліканів;

2) білки цитоплазми та ядер клітинних елементів;

3) білки сироватки крові – альбуміни та глобуліни, які мають вигляд колоїдної суспензії і містяться в рідкій фазі міжклітинної субстанції (основної речовини) сполучної тканини;

4) розчинні екстрацелюлярні білки; до цієї групи входять білки протеогліканів і розчинні фракції колагену;

5) нерозчинні екстрацелюлярні білки.

Білки останніх двох груп і є специфічними, «неколагеновими» білками сполучної тканини. Усі екстрацелюлярні білки, як правило, – глікопротеїни з різним умістом вуглеводних компонентів, а вуглеводні компоненти представлені М-ацетилглюкозаміном і гексозами – галактозою, манозою, глюкозою тощо.

До неколагенових структурних білків міжклітинного матриксу належать такі білки, як фібронектин, ламінін. Ці поліфункціональні білки характеризуються властивістю зв'язувати інші компоненти матриксу.

Основу міжклітинної речовини сполучної тканини утворюють *протеоглікани*, що складаються з невеликої білкової частини (5-10%) і глікозаміногліканів (93-97%). Останні приєднуються до білкової молекули ковалентними зв'язками по ОН-групі серину, треоніну або NH₂-групі аспарагіну. *Глікозаміноглікани* (або кислі мукополісахариди) – це гетерополісахариди, які складаються з великої кількості однакових дисахаридних одиниць, до складу яких входять два різні мономери. Звичайно дисахаридна одиниця складається з аміноцукру (N-ацетилглюкозаміну чи N-ацетилгалактозаміну) й уронової кислоти (глюкуронової або ідурунової). До аміноцукрів у 4-му чи 6-му положенні часто приєднаний залишок сульфату. Відомі 8 головних типів глікозаміногліканів, які відрізняються за мономерами, типом глікозидних зв'язків, а також за кількістю й місцем приєднання сульфатних груп.

Серед усіх глікозаміногліканів найбільшу молекулярну масу (10^5 - 10^7 Да) має *гіалуронова кислота*. Основною функцією гіалуронової кислоти в сполучній тканині є зв'язування води, внаслідок чого міжклітинна речовина набуває характеру желеподібного матриксу. Зв'язування води й обумовлене ним набухання визначає біологічну роль гіалуронової кислоти в регуляції проникності тканин. Желеподібна структура розчину гіалуронової кислоти забезпечує функцію синовіальної рідини в суглобах як мастила, що зменшує тертя суглобових поверхонь. В'язкість синовіальної рідини в пацієнтів з ревматизмом чи артритом низька, що пов'язане саме з деполімеризацією гіалуронової кислоти.

До нессульфатованих глікозаміногліканів належить також *хондроїтин* – основний полісахарид протеогліканів хряща. Найважливішими компонентами хряща є хондроїтин-4-сульфат та хондроїтин-6-сульфат, які відрізняються фізико-хімічними властивостями, а також розподілом у різних видах сполучної тканини

Дерматансульфат кількісно переважає серед глікозаміногліканів дерми, звідки його було вперше виділено. Він відрізняється від хондроїтин-4-сульфатів наявністю у його складі ідурунової кислоти замість глюкуронової. Друга відмінність від хондроїтинсульфатів полягає в тому, що він резистентний до дії тестикулярної та бактеріальної гіалуронідаз. Окрім дерми, дерматансульфат є в артеріях, роговій оболонці, склері. Він стабілізує волокна колагену і має антикоагулянтну дію.

Кератансульфати існують як два різновиди – кератансульфат I та кератансульфат II, що відрізняються амінокислотним складом білка, до якого вони приєднані, сумарним вмістом вуглеводів і локалізацією в тканинах. На противагу іншим глікозаміногліканам кератансульфати не містять ні глюкуронової, ні ідурунової кислот.

Гепарин відрізняється від інших глікозаміногліканів локалізацією в тканинах і функціями. Він є внутрішньоклітинним компонентом тканинних базофілів клітин. Уперше його було знайдено в печінці, пізніше – у легенях, стінках артерій, шкірі. Гепарин – сильний інгібітор згортання крові,

антикоагуляційний ефект якого полягає передусім у посиленні дії інгібітора факторів коагуляції антитромбіну III. Він активізує вивільнення в плазму фермента – ліпопротеїніліпази, таких як колаген, еластин, глікопротеїни та протеоглікани.

Структура кісткової тканини і її функції

Кісткова тканина – це високоспеціалізований вид сполучної тканини, що відрізняється особливою твердістю, механічною міцністю, наявністю великої кількості міжклітинної речовини при порівняно невеликому обсягові кісткових клітин. Найбільш характерною особливістю кісткової тканини є її здатність до мінералізації, в наслідок якої кістка набуває унікальних механічних властивостей. В організмі людини нема іншої тканини, настільки багатой мінералами, окрім тканин зубів.

Необхідно розрізнити поняття «кістка» як орган і як кісткова тканина. У структурній організації кістки разом із кістковою тканиною беруть участь хрящова й сполучна тканини, судини, нерви, жирова та мієлоїдна тканини. Їх синхронне функціонування обумовлює повноцінність кістки як органа. Кісткова тканина є основною в організмі й забезпечує здійснення більшості функцій.

Клітинними елементами кісткової тканини є остеобласти, остецити і остеокласти. *Остеобласти* – великі клітини, які мають потужний апарат білкового синтезу. У них синтезується тропоколаген і протеоглікани. *Остецити* за структурою багато чим подібні до остеобластів, з яких вони й утворюються під час розвитку кісткової тканини, але відрізняються нездатністю розмножуватися. Вони беруть участь в обміні мінеральних та органічних компонентів між кістковим матриксом і тканинною рідиною. При функціональній перебудові кісток остецити здатні самостійно резорбувати навколо себе кісткову речовину нарівні із остеокластичною резорбцією. Вони можуть функціонувати як маленькі осередки метаболізму. Остецити здатні здійснювати біосинтез білка, є учасниками процесів остеолізу.

Остеокласти – великі клітини, провідною функцією яких є резорбція кісток. Вони, як і остеобласти, беруть участь у біосинтезі білків, однак у них цей процес менш інтенсивний. Маркером остеобластичної активності є фермент лужна фосфатаза, який пов'язаний з енергоємними процесами утворення кістки. Розпад кісток під дією остеокластів пов'язаний зі збільшенням активності кислої фосфатази й інших лізосомальних ферментів, які руйнують кістку.

Міжклітинний органічний матрикс компактної кістки становить десь близько 20%, неорганічні речовини – 70% і вода – 10%. У губчастій кістці переважають органічні компоненти, частка яких – майже 50%.

Головною частиною органічного матриксу кісткової тканини є колаген, на який припадає 89-97% азоту цієї тканини. Колаген великою мірою визначає такі механічні властивості кісток, як міцність та еластичність. Крім того, він безпосередньо бере участь у процесі мінералізації. У результаті взаємодії колагену з мінеральними речовинами з'являється досконала біологічна структура, якій притаманні велика механічна міцність і висока фізіологічна активність.

Колаген кісткової тканини має деякі особливості. Так, він містить більше оксипроліну, ніж колаген сухожилків та хрящів, і на відміну від м'яких тканин – більше оксилізіну й менше лізіну. Колаген кісткової тканини вирізняється наявністю надзвичайно міцних міжмолекулярних зв'язків – як ковалентної, так і нековалентної природи. На відміну від колагену м'яких тканин, для яких характерний високий вміст лабільних зв'язків, у колагені кістки переважають стабільні поперечні зв'язки. Ці зв'язки створюють особливий тип укладки молекулярних агрегатів кісткового колагену першого типу, який забезпечує умови для мінералізації. Разом із колагеном органічний матрикс кісткової тканини містить, як і всі інші види сполучної тканини, білки неколагенової природи (приблизно 17%). До них можуть бути зараховані глікопротеїни, протеоглікани, сіалопротеїн, альбумін. Головними неколагеновими білками кістки є анкорін та фібронектин.

Анкорін – це глікопротеїн, який міститься також у матриксі хряща, де він зв'язаний із цитоплазматичною мембраною хондроцитів і міцно з'єднує ці клітини з колагеном другого типу.

До найважливіших компонентів кісткової тканини відносять глікоген, який постачає енергію, необхідну для здійснення біосинтетичних процесів. Наявність глікогену – необхідна передумова процесу мінералізації. Якщо клітини хряща, які кальцифікуються, обробити амілазою, то вони втрачають здатність до звапнення. Доведено, що в ембріонів щурів і в молодих щурів глікоген міститься у зрілих та гіпертрофованих клітинах, на місці майбутнього центру кристалізації. Зрілі остеобласти, оточені мінеральним кістковим матриксом, позбавлені глікогену.

Важливу роль у процесах мінералізації кістки відіграють ліпіди (0,1-0,7%). Уміст ліпідів у кістковій тканині значно нижчий, ніж у хрящі. Якісний і кількісний склад ліпідів змінюється залежно від ступеня мінералізації хряща. Вміст етерів холестеролу прогресивно підвищується із збільшенням ступеня мінералізації, а кількість ацил-гліцеролів зменшується. Рівень вільних жирних кислот залишається постійним, але вищий у проліферуючому хрящі, де міститься близько 40% неполярних ліпідів.

Мінеральні речовини кістки є компонентами системи з великою поверхнею, яка тісно споріднюється з рідинною часткою середовища. Залежно від хімічного складу середовища на поверхні мінерального компонента шляхом обміну іонів відбуваються дуже швидкі зміни. Хімічні особливості кісткового мінералу ще недостатньо вивчені, проте доведено, що структура решітки неорганічних кристалів кістки відповідає структурі кристалів оксіапатиту. Кристали оксіапатиту становлять лише частину мінеральної фази, інша частина – це аморфний фосфат кальцію, що є важливим компонентом кісткової тканини і водночас резервом іонів кальцію та фосфору. Аморфна фаза переважає в ранньому віці, а згодом домінує кристалічний оксіапатит. Аморфний кальційфосфат має високу метаболічну активність, і його вміст залежить не тільки від вікових властивостей, але й від умов харчування.

Скелет – головне депо кальцію та фосфору в організмі, адже у ньому міститься майже 99% тканинного кальцію, 87% фосфору і 58% магнію. Крім названих, у кістковій тканині виявлено багато інших елементів. Зараз відомо понад 30 остеотропних мікроелементів, серед них – мідь, цинк, алюміній, силіцій, фтор тощо. Існує стійка рухлива рівновага між мінералами кістки і тканинною рідиною, яка коригує невеликі зміни рівня кальцію плазми. Метаболізм кісткової тканини, як і інших тканин організму, регулюють гормони й вітаміни. Серед гормонів, які регулюють метаболічні процеси у кістці, найповніше вивчено дію гормонів щитоподібної та паращитоподібних залоз, соматотропіну і стероїдних гормонів.

Безпосередній вплив на ріст і розвиток кісток і всієї кісткової системи має гормон передньої долі гіпофізу – соматотропін, або гормон росту (СТГ). Один із найважливіших результатів його дії – стимуляція поздовжнього росту кісток і всього скелета. Вплив СТГ на ріст кісток пов'язаний насамперед з анаболічною дією цього гормона на білковий обмін, що веде до збільшення білкового каркаса кісток. СТГ підвищує у хрящі вміст амінокислот, особливо оксипроліну, що свідчить про посилення біосинтезу колагену. Він стимулює відкладання кальцію та фосфору в зоні епіфізарних хрящів. Однією з основних тканин-мішеней є епіфізарна пластинка, зокрема зони клітинної проліферації. Якщо рівень СТГ в плазмі знижується (після гіпофізектомії), товщина епіфізарних пластин зменшується. СТГ збільшує товщину епіфізарної пластинки, а відтак і ріст діафіза у довжину.

Безпосередній вплив на сполучну тканину, зокрема на скелет, мають стероїдні гормони. Велику увагу дослідників привертає дія на кісткову тканину глюкокортикоїдних гормонів, особливо у зв'язку з проблемою гіперкортицизму (хвороба Іценка – Кушинга, синдром Кушинга, пухлини кори надниркових залоз тощо), коли виникає системне ураження скелета, відоме під назвою «стероїдна остеопатія». Використання в клініці великих доз кортизону (наприклад, при лікуванні ревматоїдного поліартриту) стає причиною розвитку у хворих клінічної картини синдрому Кушинга з остеопорозом і переломами хребців. Під впливом надлишку глюкокортикоїдів пригнічується синтез

колагену та сульфатованих глікозаміногліканів, знижується активність лужної фосфатази; зростає вміст нерозчинної фракції колагену, а кількість соле- та цитратрозчинного колагену зменшується, що свідчить про порушення синтезу та визрівання колагену.

Жіночі статеві гормони тісно пов'язані з мінеральним обміном кісткової тканини. Підвищені дози естрогенів пригнічують ріст довгих трубчастих кісток, роблять їх щільнішими, прискорюють дозрівання скелету. Останнє обумовлене прискореним закриттям епіфізів і передчасною появою центрів осифікації.

В організмі, який росте, при функціональній недостатності яєчників кістки стають тоншими, крихкими, а регенерація сповільнюється. Естрогени підвищують синтез колагену й відкладання кальцію та фосфору в кістковій тканині.

Чоловічий статевий гормон тестостерон у великій кількості пригнічує ріст і проліферацію хряща, гальмує резорбцію губчастої кістки, хоча в оптимальній дозі він стимулює ріст кісток і клітинну проліферацію, посилює їх мінералізацію. Тестостерон утримує кальцій і фосфор у кістковій тканині.

До чинників, що відіграють важливу роль у життєдіяльності та нормальному функціонуванні метаболічних процесів кісткової тканини разом із гормонами, зараховують вітаміни, особливо D і C. Вітамін D відіграє надзвичайно важливу роль в обміні речовин кісткової тканини. Основна його функція – регулювання обміну кальцію та фосфору.

Результатом гіповітамінозу D є рахіт і остеомалія. Обидва процеси характеризуються порушенням утворення кісткової тканини внаслідок зниження вмісту у ній кальцію та фосфору. При остеомалії порушується звапнення новоутвореної органічної основи і відбувається демінералізація кісткової тканини. При С-вітамінній недостатності також сповільнюються біосинтез колагену й утворення колагенових фібрил, спостерігаються зміни складу колагену кісткової тканини: в діафізах та епіфізах довгих трубчастих кісток зменшується фракція солерозчинного колагену і накопичується нерозчинний колаген.

Нестача вітаміну С позначається також на метаболізмі глікозаміногліканів: уміст гіалуронової кислоти збільшується в декілька разів, тоді як біосинтез хондроїтинсульфатів уповільнюється. У кістках виявляють остеодистрофію, деструктивні зміни, розростання фіброзної та кісткової тканини, різко сповільнюються процеси репаративної регенерації. Такі зміни стають можливими через розсмоктування кісткової речовини при слабкому її поповненні новоутвореною кістковою тканиною, що особливо помітно поблизу зон росту. Наприклад, для цинги характерні затримка проліферації та диференціювання клітинних елементів кісткової тканини.

Будова та метаболізм хрящової тканини

Хрящова тканина – один із різновидів сполучної тканини, що належить до групи тканин, які виконують опорну функцію. Ділянка органа, побудованого із хрящової тканини, позначається терміном «хрящ». Неодмінним атрибутом хряща, за винятком суглобового, є надхрящниця, яка забезпечує живлення та ріст хряща. У суглобах хрящ непокритий і безпосередньо контактує із внутрішнім середовищем суглоба – синовіальною рідиною (синовією).

У всіх хребетних тварин і людини в онтогенезі хрящова тканина диференціюється значно раніше від кісткової, на хрящовий скелет зародка людини припадає половина маси тіла. У результаті поступової заміни хряща на кістку маса хряща в дорослої людини не перевищує 2% від загальної маси тіла.

Хрящ зберігається все життя в ділянках скелета, які зазнають статичного та динамічного навантаження (суглоби, міжхребцеві диски). Хрящові елементи поза скелетом (хрящі носа, гортані, бронхів, фіброзних трикутників серця) також виконують опорну функцію. Особливості структури хряща на молекулярному та морфологічному рівнях забезпечують його міцність та еластопружні властивості, тобто здатність до зворотної деформації з одночасним зберіганням можливості метаболізму й проліферації.

Основні компоненти хрящової тканини – це клітини (хондроцити) і позаклітинний матрикс, який складається з волокон та основної речовини. Вид і

кількість волокон визначають приналежність хряща до одного з трьох різновидів: гіалінового, фіброзного або еластичного. Усі вони містять колагенові волокна, але в гіаліновому хрящі їх порівняно мало, у фіброзному, навпаки, багато, що робить його структуру схожою на сухожилкову. Тут переважає хондроїтин-6-сульфат, а в гіаліновому хрящі більше хондроїтин-4-сульфату. Еластичний хрящ, як і гіаліновий, містить порівняно небагато колагену, але має також еластичні волокна.

Гіаліновий хрящ дорослого організму є на суглобних поверхнях кісток, у членуваннях ребер і груднини, в перегородці носа, у гортані. У молодому організмі з гіалінового хряща побудовані епіфізи кісток, які пізніше зазнають осифікації. У гіаліновому хрящі багато колагену і речовин із вмістом гексозамінів (протеогліканів, глікопротеїнів). Хрящ епіфіза стегневої кістки має високий ступінь мінералізації.

Суглобовий хрящ (який є гіаліновим) розподіляють на кальцифікований та некальцифікований. Поверхня некальцифікованого хряща контактує з порожниною суглоба. На нього припадає 2/3 або навіть більше загальної площі суглобового хряща. Кальцифікований хрящ розміщується між некальцифікованим хрящем і під хрящовою кістковою пластинкою. У місці контакту некальцифікованого та кальцифікованого хрящів розташована базофільна лінія, яка у дорослих людей і ссавців може бути охарактеризована як фронт мінералізації. Вона містить складний набір таких компонентів, як глікозаміноглікани, глікопротеїни, білки, фосфоліпиди, ферменти.

Фіброзний хрящ розташовується у місцях прикріплення сухожилків до кісток, а також утворює частину міжхребцевого диска – кільцеву зв'язку. Прикладом фіброзної хрящової тканини є тканина менісків колінного суглоба. У фіброзному хрящі більше ДНК, ніж у гіаліновому, значно більший вміст колагену і менший – гексозамінів та гексуранових кислот.

Еластичний хрящ є у вушній раковині, надгортаннику. В еластичному хрящі, крім колагену, глікозаміногліканів і глікопротеїнів як один з головних компонентів міститься еластин.

Матрикс суглобового хряща займає близько 95% від його загального об'єму і має складну макромолекулярну організацію. Макромолекули його різні, тому що їхня будова залежить від місця розташування відносно клітин. У зв'язку з цим виділяють три зони: 1) навколоклітинний (перичелюлярний) територіальний матрикс, у межах якого виявляються макромолекулярні компоненти й відбувається їх самоскладання; 2) територіальний матрикс зі сформованими макромолекулами; 3) інтертериторіальний матрикс, у межах якого існують найбільш організовані та впорядковані макромолекули.

Клітинами хряща є хондроцити, які в суглобовому хрящі займають 5 % його об'єму. Хондроцити – це високоспеціалізовані й метаболічно активні клітини, які виробляють складний за структурою матрикс.

У хрящових тканинах так само, як і в інших видах сполучної тканини, простежується чіткий взаємозв'язок між клітинами й неклітинними компонентами. Хондроцит відтворює стан макромолекул матриксу (колагену, протеогліканів, глікопротеїнів та інших неколагенових білків), а макромолекули, формуючи мікрооточення клітини, впливають на її цитодиференціювання.

Виявлені закономірності взаємовідносин хондроциту і територіального матриксу дали змогу скласти уявлення про структурно-функціональну одиницю хряща – хондрон. Одиначний хондрон є системою хондроцит – перичелюлярний матрикс – перичелюлярна капсула. Перичелюлярна капсула побудована з мінорних колагенів (тип IX тощо) і контактує з колагеновими фібрилами (колаген II типу), які утворюють перичелюлярний кошик територіальної ділянки матриксу.

Учені припускають, що хондронна організація створює щонайкращі можливості для адаптації хряща до компресії та заміщення компонентів у процесі функціонування. Вона забезпечує адаптивну втрату і повернення води до клітин, їх гідродинамічний захист, а також мікроциркуляцію, яка уможливорює трофіку клітин хряща.

Синовіальна рідина (синовія) – селективний діалізат плазми крові, збагачений гіалуроновою кислотою і білками, які надають їй в'язкості, а також продуктами метаболізму суглобового хряща та синовіальної оболонки. Обмінні процеси між суглобовою порожниною та судинними руслами організму тісно пов'язані зі складом і властивостями синовіальної рідини. Якщо, з одного боку, характер обміну в суглобі визначається станом синовіальної рідини, то такою ж мірою склад самої синовії обумовлений надходженням речовин із крові й інтенсивністю всмоктування із суглобової порожнини в кровеносні та лімфатичні судини. Синовія, яка тонко реагує змінами свого складу і властивостей ні найменші порушення функції суглоба, є найважливішим тестом у диференційній діагностиці суглобових захворювань.

Синовіальна рідина своїм хімічним складом дуже схожа на плазму крові щодо вмісту води й електролітів. Глюкоза міститься в меншій, але подібній концентрації. Однак суглобова синовія значно відрізняється від плазми крові низкою важливіших параметрів. Уміст загального білка в синовії майже утричі нижчий, ніж у плазмі крові. Відношення альбуміну до глобуліну в синовіальній рідині є вищим, ніж у плазмі, а вміст α_2 -глобуліну в синовії – майже втричі нижчий. На відміну від плазми синовія не містить фібриногену. Різниця білкового складу синовії та плазми пояснюється бар'єрними функціями синовіальної оболонки та властивостями самої синовії: вона легше пропускає протеїни з низькою молекулярною масою з крові до суглоба, ніж високомолекулярні білки.

Іншою важливою відмінністю синовії від плазми крові є наявність у ній гіалуронової кислоти, молекули якої нековалентно з'єднані з білками (перш за все глікопротеїнами) й утворюють агрегати молекул більшої чи меншої складності. Саме ця обставина обумовлює найважливіший фізичний параметр гіалуронової кислоти – в'язкість, яка повністю зникає при її деполімеризації. Фермент, що гідролізує гіалуронову кислоту (гіалуронідаза), у нормі в суглобовій рідині відсутній. В'язкість синовії пояснює її особливу роль у забезпеченні нормальної рухливості суглоба.

Захворювання, пов'язані зі змінами сполучної тканини

Порушення обміну у сполучній тканині пов'язані із порушеннями у волокнах колагенового чи еластинового типу. Вони були розглянуті попередньо. А порушення, пов'язані зі змінами в обміні протеогліканів називаються мукополісахаридозами. В основі цих захворювань є відсутність чи недостатність активності ферментів, які розщеплюють окремі глікозаміноглікани, останні накопичуються в сполучній тканині. Відомо 8 типів мукополісахаридозів із різними клінічними ознаками: малорухомі суглоби, деформації скелета, низький ріст, затримка розумового розвитку.

Патологія кісткової системи.

Захворювання опорно-рухового апарата численні й різноманітні. Їх можна поділити на кілька основних груп: I – захворювання травматичного походження; II – захворювання запальної природи; III – дистрофічні захворювання; IV – диспластичні захворювання.

Окремо слід розглядати групу спадкових хвороб, до яких можуть бути зараховані також деякі дистрофічні та диспластичні захворювання.

До першої групи належать звичайні переломи, мікротравматичні захворювання.

Другу групу становлять усі кістково-хрящові хвороби, спричинені інфекцією: гострі та хронічні остеомиєліти, остити, періостити й артрити.

До третьої групи зараховують дистрофічні процеси різної етіології. До них можуть належати нефрогенні остеодистрофії; остеодистрофії аліментарні, ендокринні, ідіопатичні – тобто невизначеної етіології, дистрофічні захворювання хребта і суглобів.

Четверта група, дуже різноманітна за формами, – це захворювання диспластичної природи: фіброзна дисплазія, хвороба Педжета, недосконалий остеогенез, пухлини кісткової системи.

При вивченні патогенезу кісткових захворювань важливого значення набувають дослідження специфічних маркерів кісткових метаболічних

процесів, перш за все – кісткового творення і резорбції. До *біохімічних маркерів* належать: лужна фосфатаза, остеокальцин, пептиди подовження проколагену I.

Лужна фосфатаза – фермент, який відщеплює залишок фосфорної кислоти від її органічних ефірних сполук. У лікувальній практиці активність загальної сироваткової лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту є найбільш прийнятним маркером утворення кісткової тканини, а її зміни можуть свідчити про дефекти мінералізації. При остеопорозах на ранніх стадіях активність лужної фосфатази може перебувати в межах норми й підвищується при більшій вираженості процесу.

Остеокальцин – неколагеновий білок, що, як було зазначено, специфічний для кісткової тканини і дентину. Він синтезується переважно остеобластами і входить до матриксу кістки, а фракція новосинтезованого остеокальцину вивільняється у кровотік. Сироватковий вміст остеокальцину корелює з ростом скелета. Його вміст підвищується за різних умов посиленням кісткоутворення і знижується при гіпотиреоїдизмі, гіпопаратиреоїдизмі, а також у пацієнтів, яких лікували глюкокортикоїдами.

При позаклітинному утворенні колагену I відбувається відщеплення амінокінця та карбоксикінця у вигляді пептидів, що відомі як *пептиди подовження проколагену 1*, або карбоксикінцеві й амінокінцеві пропептиди проколагену I. Вони циркулюють у крові і є маркерами утворення кістки, позаяк колаген – найпоширеніший органічний компонент кісткового матриксу. Сироваткові карбоксикінцеві проколагенові білки слабо корелюють з рентгенівськими даними про хребетний остеопороз і збільшуються при менопаузі.

Травматичні захворювання.

До цієї групи належать травматичні захворювання, найпоширенішими з яких є переломи кісток. У перші години перелому метаболічна реакція організму має катаболічну спрямованість, що виражається в посиленому розпаді тканинних білків, жирів та вуглеводів, активному споживанні ресурсів вітамінів, порушенні мінерального обміну. Тривалість процесів, які відбуваються в зоні перелому ділять на три фази: резорбції – до 14 дня,

регенерації – 9 день – 3-й тиждень, кальцифікації – 4-й – 7-й тиждень. На стадії резорбції у крові спостерігають гіпопротеїнемію, альбумін-глобуліновий коефіцієнт зменшується через зниження вмісту альбумінів і підвищення вмісту глобулінів. Підвищується також рівень гормонів: адреналіну, АКТГ, вазопресину. Спостерігають у хворих гіперглікемічні явища, лактатацидемія. Спостерігають підвищену екскрецію з сечею оксипроліну та уронових кислот – кінцевих метаболітів глікозаміногліканів, надмірний рівень кальцію і фосфору.

Захворювання запального походження.

Цю групу складають захворювання запального характеру, причиною яких є інфекція. Це остеомієліти, артрити, загострення артрозу, гнійні рани тощо.

При остеомієліті порушення білкового обміну проявляються як помірна гіпопротеїнемія (до 5,8%) та диспротеїнемія в наслідок підвищення фракції глобулінів і зниження рівня альбумінів, у результаті чого знижується коефіцієнт А/Г. Збільшуються також вміст гамаглобулінів у плазмі крові, глікопротеїнів, рівень небілкового азоту в крові, нейрамінової кислоти, гексоз і гексозамінів у крові та сечі. У крові збільшується рівень АТФ, АДФ, АМФ; підвищується активність лужної фосфатази і майже у три рази – активність гіалуронідази. Зміни в мінеральному обміні проявляються гіпокаліємією, гіперхлоремією, підвищенням умісту кальцію і фосфору в плазмі крові, а також зростанням екскреції кальцію, фосфору, калію та хлоридів із сечею. Зниження рівня заліза в сироватці крові спостерігається при всіх клінічних формах гематогенного остеомієліту (у дітей під час гострого періоду він ускладнюється гіперглікемією; крім того, у них підвищена активність гексокінази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та ЛДГ еритроцитів).

Хворі на хронічний остеомієліт мають також гіповітаміноз. У них занижений уміст аскорбінової кислоти в крові, вичерпується запас вітамінів А, В₂ і РР. Порушення вітамінного обміну набуває стійкого характеру. Змінюється стан системи згортання крові. Так, у хворих з хронічним нагноювальним процесом спостерігається схильність до гіпокоагуляції, а на фоні локальної гнійної інфекції виникає гнійно-резорбтивна гарячка зі схильністю до

гіперкоагуляції. Септицемія при гнійних ранах або локальних гострих гнійних процесах супроводжується активізацією протизгортальної системи крові.

Кістки, уражені остеомієлітом, зазнають великих змін у метаболічних процесах. Знижується мінеральна насиченість кісткової тканини. Чим чіткіше виражені деструктивні зміни в ураженій кістці, тим менший у ній вміст кальцію.

Ревматоїдний артрит – це одна з найпоширеніших форм колагенових захворювань. Для неї характерне системне ураження сполучної тканини з прогресуючим процесом, деформаціями суглобів і порушенням їх функцій. Запалення призводить до гіперплазії синовіальної оболонки, локальної ерозії хряща і, зрештою, до деструкції всіх суглобових поверхонь. Біохімічні зміни в сироватці крові та синовіальній рідині, які відображають стан обміну сполучної тканини, залежать від вираженості деструктивних та запальних процесів.

При ревматоїдному артриті відбуваються такі ж самі зміни, як і при інших колагенозах, зокрема в білковому спектрі сироватки крові: рівень альбумінів знижується, а глобулінів та фібриногену – підвищується. Найбільше значення має показник ревматоїдного фактора, який виявляють у 80-93% хворих. Ревматоїдний фактор IgM – це макроглобулін, який має здатність посилювати аглютинацію частин, навантажених гамаглобуліном. Існує позитивна кореляція титру ревматоїдного фактора з тяжкістю артриту і розвитком клінічних проявів. В активній фазі захворювання збільшуються усі показники, характерні для гострого запалення: вміст фібриногену, С-реактивного протеїну в крові. У сироватці крові й синовіальній рідині спостерігається різке підвищення вмісту глікопротеїнів, сіалових кислот і гексозамінів, знижується рівень гіалуронової кислоти і підвищується концентрація хондроїтин-4-сульфату. Вміст сіалових кислот у сечі зростає майже в 10 разів.

Ревматоїдний артрит характеризується значними змінами в метаболізмі колагену: виявлено підвищення екскреції оксипроліну із сечею відповідно до ступеня активності й поширеності патологічного процесу в сполучній тканині. Підвищення активності лужної та кислої фосфатаз у сироватці крові корелює з

підвищенням активності артриту. Знижується вміст кальцію та 11-оксикортикостероїдів у крові.

Дистрофічні патології кісткової системи.

Остеопорози. Дистрофічні захворювання об'єднано в третю групу патологій кісткової системи, до яких зараховано остеопорози різної етіології.

Остеопороз (остеопенія) – це зменшення об'єму кісткової тканини порівняно з об'ємом анатомічної кістки. Усі захворювання, які супроводжуються остеопорозним станом кісток, класифіковано. За класифікацією розрізняють такі види остеопорозу: ендокринний, ювенільний, остеопороз середнього віку, алкогольний, іммобілізаційний.

При всіх видах остеопорозів підвищується рівень оксипроліну в крові й посилюється його екскреція із сечею, що є показником руйнування органічного матриксу кістки. Зростає вміст хондроїтинсульфатів у крові та екскреція уронових кислот і амінокислот із сечею, проте знижується кліренс фосфату. Зміни концентрацій кальцію та фосфату в біологічних рідинах мають неоднозначну спрямованість при різних видах остеопорозу і залежать від механізмів їх виникнення.

Остеоартроз. Остеоартрози є найбільш поширеними серед хронічних захворювань опорно-рухового апарата. Остеоартроз (артроз, остеоартрит, деформуючий артроз) – хронічне прогресуюче захворювання синовіальних суглобів. Остеоартроз є одночасно результатом дії механічного та біологічного стресових чинників, які порушують синхронні процеси біодеградації та утворення клітин суглобового хряща, матриксу та субхондральної кістки. Незважаючи на те, що остеоартрози можуть бути викликані різними чинниками, включано з генетичними, ростовими (фактори розвитку), метаболічними й травматичними - захворювання уражають всі тканини суглоба. Зрештою остеоартроз проявляється морфологічними, біохімічними, молекулярними та біомеханічними змінами в клітинах і матриксі, які призводять до розм'якшення, розволокнення, ерозування та зменшення товщини суглобового хряща, а також склерозу субхондральної кістки. Коли це стає клінічно очевидним, то остеоартроз дається взнаки суглобовими болями,

обмеженням рухів, хрускотом у суглобах та різними ступенями запалення без системних явищ.

Остеоартроз поділяють на первинний і вторинний. В основі первинних артрозів лежать генетичні фактори та недіагностовані варіанти анатомічної дисплазії. Вторинні остеоартрози виникають після травми, можуть мати уроджений генез, а також бути наслідком захворювань, що призводить до накопичення кальцію, внаслідок інших захворювань кісток і суглобів (аваскулярний некроз, ревматоїдний артрит та інші форми артритів, хвороба Педжета), ендокринних захворювань (акромегалія, гіперпаратиреоїдизм, ожиріння, цукровий діабет), нейропатичних артропатій, статичних порушень, дисплазій, синдрому гіпермобільності. Обидва види остеоартрозів неможливо чітко відокремити один від одного.

Встановлено, що при остеоартрозі суглобових хрящів концентрація протеогліканів знижується лише у тих ділянках, патологічний стан яких констатується вже при макроскопічному огляді (тьмяна і шорстка поверхня). Зниження концентрації глікозаміногліканового компонента протеогліканів, на думку одних вчених, відбувається внаслідок утрати хондроїтинсульфатів, а на погляд інших, – кератансульфату. Крім того, порушуються процеси агрегації протеогліканів: зменшується кількість агрегатів, скорочується середній розмір одного агрегату. Порушення агрегації протеогліканів є одним з ранніх біохімічних симптомів остеоартрозу. На початкових стадіях захворювання активізується біосинтез глікозаміногліканів хондроцитами, що, очевидно, можна вважати за компенсаторну реакцію. Різке збіднення матриксу суглобового хряща протеогліканами відбувається разом зі значним підвищенням умісту води, що є головною причиною набухання суглобового хряща на ранніх стадіях процесу.

При остеоартрозі змінюється фенотип хондроцитів, вони синтезують замість колагену II типу колаген I і III типів; збільшується загальний уміст неколагенових білків, а також інтенсифікується їх біосинтез. Концентрації нуклеїнових кислот у тяжких випадках знижені, що свідчить про скорочення клітинної популяції внаслідок загибелі частини клітин. Водночас різко зростає

біосинтез ДНК, що є результатом підвищення мітотичної активності хондроцитів, а також РНК, що означає підвищення метаболічної активності клітин.

Підвищена метаболічна активність хондроцитів не тільки стимулює біосинтез протеогліканів, колагену і неколагенових білків – учасників репаративних процесів у хрящі, але також є в основі його катаболічних потенцій. Різко зростає активність кислих лізосомальних гідролаз. В осередках деструкції суглобового хряща при остеоартрозі виявляється значне підвищення однієї з лізосомальних протеїназ – катепсину, який розщеплює стрижневий білок протеогліканів і викликає цим вивільнення й подальше виведення з матриксу глікозаміногліканів. Вважають, що саме такий механізм забезпечує характерне для остеоартрозу збіднення хрящової тканини протеогліканами. В остеоартротичному хрящі стає помітною активність колагенолітичних ферментів, яка практично відсутня в нормальному його стані. Посилений колагеноліз компенсує гіперпродукування колагену, і загальна концентрація колагену в хрящі майже не змінюється. Підвищення активності ферментів, які беруть участь у катаболізмі матриксу, безумовно, є однією із причин патогенезу остеоартрозу.

Рахіт. До групи остеодистрофій належить і рахіт. При цій патології порушуються всі фази формування кістки: утворення кісткових клітин і волокнистого субстрату, звапнювання органічного матриксу. При рахіті порушується єдність двох протилежних процесів – утворення та руйнування кістки. За хімічним складом кістки хворих на рахіт бідніші на мінеральні речовини, особливо різко падає вміст кальцію. У хворих на рахіт відбувається значне розм'якшення кісток.

Для виявлення рахіту найчастіше використовують три біохімічні показники – так звану біохімічну тріаду: гіпокальціємію, гіпофосфатемію та підвищення активності лужної фосфатази. Крім того, спостерігається гіперкальціурія. Однак ці біохімічні ознаки є непрямими при вітамін-*D*-дефіцитному рахіті. Основним доказом дефіциту вітаміну *D* є знижений рівень 25-(ОН)*D* у крові. Для цього захворювання характерна наявність аміноацидурії,

різке зниження вмісту магнію в крові при накопиченні його у кістках, а також дефіцит мікроелементів.

До четвертої групи патологій кісткової системи, яку утворюють захворювання диспластичної природи, належить передусім хвороба Педжета, відома також під назвою «деформувальна остеодистрофія», виникає ця хвороба через локальний або багатоосередковий прискорений метаболізм кісткової тканини. Інтенсифікація метаболізму кістки проявляється і в резорбції, і в новоутворенні міжклітинного матриксу. Біохімічні зміни крові й сечі при цій хворобі відображають і остеокластичну, й остеобластичну активність кісткової тканини і залежать від інтенсивності процесів в осередку перебудови так від кількості таких осередків.

Біохімічними маркерами швидкості оновлення кістки тут стають активність лужної фосфатази в сироватці крові та рівень пептиднозв'язаного оксипроліну в сечі, які підвищуються. Вираженість оксипролінурії, як правило, відповідає поширеності ураження скелета і корелює з активністю лужної фосфатази в крові. Це вважається одним із свідчень пов'язаності процесів резорбції та утворення кістки при хворобі Педжета. Підвищується в 2-3 рази вміст у крові специфічного для кісткової тканини білка – остеокальцину, рівень якого також корелює з активністю лужної фосфатази. Незважаючи на різке посилення процесу перебудови в кістковій тканині відсутні значні зміни рівня кальцію, фосфору та загального білка у сироватці крові. Вивчення кінетики міченого кальцію показало, що швидкість відкладання цього елемента в кістках і його виходу в кров перевищує норму в 30-40 разів.

Пухлини кісток. До означеної групи захворювань кісткової системи включає також диспластичні захворювання, до яких зараховують пухлини кісток. Усі первинні пухлини остеогенного походження розподілено на доброякісні (остеома, остеобластокластома, хондрома, хондробластома, неостеогенна фіброма, хондроміксоїдна фіброма кістки, доброякісна хордома) і злоякісні (остеогенна саркома, хондросаркома, злоякісна остеобластокластома, хондромікросаркома, злоякісна хордома). В окрему групу об'єднано вторинні, параосальні і метастатичні пухлини.

У пошуках специфічних маркерів доброякісних і злоякісних новоутворень великого значення набувають дослідження обміну колагену й визначення його метаболітів у сироватці крові та сечі. Як відомо, індикатором метаболізму колагену є оксипролін, екскреція якого із сечею може змінюватися залежно від швидкості синтезу колагену, швидкості перетворення розчинної форми білка на нерозчинну, а також від темпів розпаду колагену. Екскреція оксипроліну із сечею при первинних пухлинах остеогенного походження, а також при метастазуванні м'якотканинних пухлин у кістку є чітким показником зміни метаболізму кісткового колагену. Особливо різке підвищення екскреції оксипроліну відбувається при остеогенній саркомі і залежить від поширеності пухлинного процесу та його природи. При доброякісних пухлинах скелета цей показник також підвищується, але значно менше. Певну роль у підвищенні оксипролінурії в цих умовах, очевидно, відіграє висока активність колагенази, яка присутня в клітинах злоякісних пухлин, що свідчить про посилення розпаду колагену кісток.

У хворих з остеолітичними й остеобластичними метастазами оксипролінурія корелює з гіперкальціурією та активністю лужної фосфатази крові.

Визначення в крові ферментів та ізоферментів, вивільнених пухлинною тканиною, є перспективним шляхом ранньої діагностики новоутворень кісткової системи. Про наявність злоякісної пухлини в кістках (хондросаркома, остеогенна саркома тощо) сигналізує високий рівень кісткової ізоформи лужної фосфатази в крові (у 3-4 рази більший, ніж при доброякісних остеопатіях). Найбільш виражений цей показник при остеогенній саркомі. Підвищення загальної активності цього ферменту характерне при остеобластичних пухлинах. При всіх злоякісних пухлинах відзначено достовірне підвищення загальної активності ЛДГ сироватки крові внаслідок підвищення ізоферменту ЛДГ₅ на фоні зниження інших ізоформ, переважно ЛДГ₁.

Поширеним біохімічним тестом у кістковій онкології є сіалові кислоти сироватки крові. При злоякісних новоутвореннях рівень сіалових кислот, як правило, вищий за норму в 1,5 рази. Підвищується вміст N-ацетилнейрамінової

кислоти, гексоз, гексозамінів, глікопротеїнів. Спостерігається виражена дисглікопротеїнемія, що проявляється у збільшенні фракції α_1 і α_2 -глікопротеїнів і зниженні фракції β і γ -глікопротеїнів.

Програмні питання

1. Загальна характеристика біохімії сполучної тканини.
2. Структура колагену.
3. Еластин і його функції.
4. Структура і функції протеогліканів.
5. Структура кісткової тканини і її функції.
6. Будова та метаболізм хрящової тканини.
7. Синовіальна рідина.
8. Захворювання, пов'язані зі змінами сполучної тканини.

1.3. БІОХІМІЯ І ПАТОБІОХІМІЯ КРОВІ

Кров – це рідка тканина, що циркулює в судинній системі та забезпечує інтеграцію обміну речовин різних органів і гомеостаз організму як цілісної системи. У дорослої людини її об'єм становить 5л. Рідка частина крові – плазма (55-60%) містить органічні речовини (білки, вуглеводи, жири тощо) і неорганічні речовини (вода, мінеральні солі та ін.). Дефібринована плазма називається сироваткою. У плазмі є формені елементи (еритроцити, лейкоцити та тромбоцити). Співвідношення між плазмою і форменими елементами називається гематокритним числом, зміна якого може призводити до порушень функцій крові. Кров, протікаючи між клітинами тканин, забезпечує їх поживними речовинами та киснем і забирає відпрацьовані метаболіти. Тому кров вважають «внутрішнім дзеркалом організму», у якому відображається стан метаболізму. Через це у клінічній практиці аналіз крові застосовують для діагностики захворювань і контролю ефективності лікування. У фізичній реабілітації на основі аналізу крові і діагнозу лікаря можна індивідуально скоригувати реабілітаційні заходи та проконтролювати їх ефективність.

Біохімічні та фізіологічні функції крові

Кров виконує такі функції:

1. Транспортування газів або дихання. Кисень переноситься кров'ю до тканин, а вуглекислий газ – до легенів.

2. Транспорт поживних речовин або трофічна функція. Глюкоза, амінокислоти, жирні кислоти, кетоніві тіла, мікро- і макроелементи з H_2O током крові під впливом осмотичного тиску а також за участю переносіїв потрапляють до клітин.

3. Видільна або екскреторна функція. За допомогою плазми крові кінцеві метаболіти обміну речовин (сечовина, сечова кислота, солі амонію, пігментні речовини тощо), продукти біотрансформації і детоксикації, а також надмір елімінованих у кров продуктів транспортуються до органів виділення (нирок, легень, кишок, шкіри).

4. Регуляторна (гормоноїдна). Здійснюється шляхом переносу гормоноїдних речовин до клітин – мішеней. Ця функція також полягає у підтримці кислотно-лужної рівноваги та водного балансу.

5. Терморегуляторна. Проявляється в обміні тепла між тканинами, кров'ю організму та довкілля.

6. Осмотична – підтримка осмотичного тиску в судинах.

7. Захисна функція обумовлена наявністю антитіл у плазмі та фагоцитарною функцією лейкоцитів.

8. Згортання. Цю функцію забезпечують фактори білкової природи згортальної, антизгортальної та фібринолітичної систем.

9. Детоксикаційна функція полягає у знешкодженні токсичних речовин, пов'язана з активним їх розщепленням за допомогою ферментів крові.

Біохімія клітин крові

У крові розрізняють 2 види клітин: білокрівці (4-9 тис. в 1 мкл) і червонокрівці ($4,5-5 \cdot 10^{12}$ в 1 мкл), а також кров'яні пластинки (рис. 1.10) або тромбоцити (180-320 тис. в 1 мкл).

Білі кров'яні тільця або лейкоцити захищають організм від патогенної мікрофлори, тобто забезпечують імунний статус. Вони поділяються на зернисті – гранулоцити і незернисті – агранулоцити. До гранулоцитів належать нейтрофіли, еозинофіли і базофіли, а до агранулоцитів – моноцити і лімфоцити.

Нейтрофіли становлять 60-70% усіх лейкоцитів. Основне їх значення – захист від вірусів і бактерій. Їх фагоцитарна дія полягає у ферментному утворенні пероксидів, активного кисню та альдегідів. Сприяють бактерицидній дії нейтрофілів такі ферменти як лізоцим, фагоцитин, лактоферин, а також лейкотрієни (похідні арахідонової кислоти).

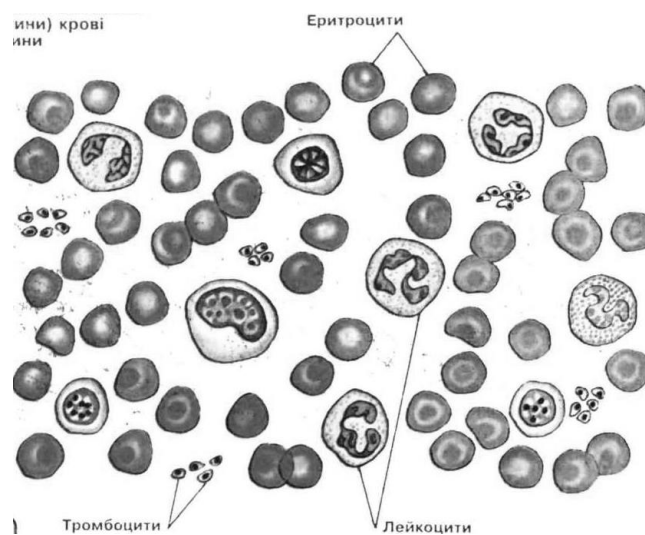


Рис. 1.10. Формені елементи крові людини

Базофіли (1-5% усіх лейкоцитів) утворюються активно при алергії, згортанні крові та внутрісудинному ліполізі. Вони синтезують біологічно активні речовини – серотонін і гістамін, а також фактор антизгортання – гепарин.

Еозинофіли (3-6% усіх лейкоцитів) захищають від мікроорганізмів, бо містять мієлопероксидазу і лізосомальну гідролазу. Мають відношення до алергічних реакцій, їх зростання спостерігають при бронхіальній астмі, гельмінтозах. Вони розкладають гістамін і розчиняють тромби.

Моноцити (4-8% усіх лейкоцитів) – утворюються у кістковому мозку. Це макрофаги, які нагромаджуються при запаленнях. Вони знешкоджують мікроби, віруси, індиферентні й агресивні частинки (пил, SiO₂) неокисним шляхом, руйнуючи їх мембрани.

Лімфоцити (20-25% усіх лейкоцитів) відіграють важливу роль у формуванні гуморального і клітинного імунітету. Розрізняють Т- і В-лімфоцити, детальніша характеристика яких подана у розділі «Імунна система».

Тромбоцити. Незважаючи на невеликий вміст в крові (1%), виконують головну роль у процесі гемостазу. Утворюються у кістковому мозку і живуть 7-9 днів. Безядерні. До основних функцій тромбоцитів належить провідна роль у згортанні крові. Під час адгезії (злипання) відбувається прикріплення тромбоцитів до колагену. Їх агрегація індукується тромбіном за наявності іонів кальцію, і це веде до утворення тромбу, до якого приєднується фібрин нитчастої будови і заповнює простір між тромбоцитами. Тромбоцити також синтезують білки скоротливого апарату: актин, міозин, тропонін і тропоміозин, чим забезпечують відновлення ушкоджених тканин м'яза.

Еритроцити. Їх головна функція – перенесення O_2 і CO_2 за допомогою гемоглобіну який становить (95% сухого залишку клітини. Концентрація гемоглобіну, становить 130-160 г/л. Утворюються у червоному кістковому мозку. Енергію отримують шляхом анаеробного гліколізу. Швидкість еритропоезу регулюється гормоном – еритропоєтином (утворюється в нирках, печінці і селезінці). Кількість еритропоєтину збільшується при гіпоксії. Живуть 110-120 днів.

Біохімія і патобіохімія гемоглобіну

Гемоглобін складається з 4 субодиниць, зв'язаних з гемом через залишок гістидину (рис. 1.11). Субодиниці є двох типів: 2 λ і 2 β – ланцюги, що містять по 141 і по 146 амінокислотних залишків. При високому парціальному тиску O_2 (100 мм рт. ст.) гемоглобін приєднує його у капілярах альвеол і віддає у венозних капілярах, де парціальний тиск O_2 нижчий і дорівнює 25-40 мм рт. ст. Ступінь оксигенації гемоглобіну залежить від:

- p_{O_2} (парціальний тиск кисню);
- p_H (показник кислотності середовища);
- концентрації CO_2 ;
- концентрації 2,3 – дифосфогліцерату (ключовий макроергічний субстрат гліколізу).

Використання кисню мітохондріями створює „кисневий вакуум”, який сприяє всмоктуванню кисню клітинами. При високій концентрації вуглекислого газу гемоглобін зменшує здатність гему до оксигенації за рахунок зниження рН – ефект Бора. Такий же ефект спостерігається при ↑ концентрації 2,3 – дифосфогліцерату – головного метаболіту гліколізу.

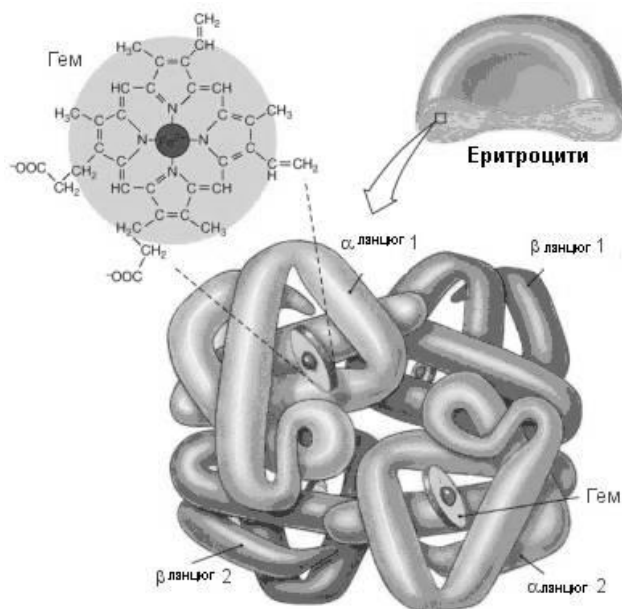


Рис. 1.11. Будова молекули гемоглобіну

Перенесення CO_2 від тканин до легень також забезпечує гемоглобін. Це відбувається внаслідок зв'язування його з N-кінцевою λ -аміногрупою кожного із ланцюгів з утворенням карбгемоглобіну. Також, маючи кислі властивості, гемоглобін взаємодіє із гідрокарбонатами, чим сприяє вивільненню вугільної кислоти, яка є нестійкою і в альвеолах легко відщеплює від себе CO_2 , який ми видихаємо.

Патологічні форми гемоглобіну пов'язані з мутаціями у генах, які контролюють синтез λ - і β -ланцюгів. Відомі різні форми ізобілків гемоглобіну зі зміненим порядком амінокислот у ланцюгах. Це порушує їх здатність зв'язувати кисень. Тобто виникають патологічні форми гемоглобіну – гемоглобінози, які поділяють на гемоглобінопатії і таласемії. У першому випадку наявне порушення первинної структури білка, тобто субодиниць; у другому випадку – у мутантних формах відсутні λ - або β -ланцюги. Перерахуємо відомі патологічні форми гемоглобіну.

Hb F (фетальний) – властивий плоду і зникає у 3-х місячному віці. Він подібний до міоглобіну, не здатний до швидкої окси- і деоксигенації. У дорослої людини з таким дефектом його вміст підвищений у 10 – 20 разів і людина страждає від гіпоксії у зв'язку з неможливістю виконувати функцію транспортування газів.

HbS – мутантна форма гемоглобіну, в якого у β -ланцюгу в 6-тій позиції замість залишку глютамінової кислоти присутній залишок валіну. Ця заміна зменшує негативний заряд молекули гемоглобіну і супроводжується зниженням його спорідненості до кисню та здатністю окремих молекул гемоглобіну злипатися з утворенням намистоподібних агрегатів. Еритроцити набувають форми серпа, що відображається на назві захворювання - серпоподібноклітинна анемія.

HbC – аномальний гемоглобін, у молекулі якого існує заміна глютамінової амінокислоти в 6-му положенні β -ланцюга на лізин. Еритроцити, що містять такий аномальний гемоглобін, здатні до гемолізу, що також супроводжується розвитком анемії.

HbM – у такій групі гемоглобінів M відсутній гістидин, що зв'язує гем із залізом. Це спричиняє накопичення метгемоглобіну (містить Fe^{3+} у гемі), який нездатний транспортувати O_2 .

HbA1c – глікозильований гемоглобін. Він з'являється в еритроцитах за умов некомпенсованого цукрового діабету.

Таласемії – гемолітичні анемії, що розвиваються внаслідок утворення аномальних форм гемоглобінів, у глобіні яких відсутній λ -ланцюг або β -ланцюг.

Буферні системи крові

Кров відіграє значну роль у підтриманні кислотно-лужного гомеостазу. Реакція крові здорової людини слаболужна: $pH = 7,36$. Регуляція кислотно-лужного балансу здійснюється буферними системами крові.

$$pH = pK_{\text{кислоти}} + \lg \frac{\text{сіль}}{\text{кислота}}$$

До буферних систем крові належать: бікарбонатна, фосфатна, система білків плазми крові, гемоглобін – оксигемоглобін – система. Найбільше значення для підтримання кислотно-лужного балансу крові й організму загалом мають бікарбонатна буферна система та система гемоглобіну. Існує стале співвідношення $\frac{CO_2}{NaHCO_3} = \frac{1}{18} - \frac{1}{20}$. Тобто, вміст бікарбонатів перевищує вміст вугільної кислоти у 18-20 разів. Це забезпечує деяку лужність крові. Запас бікарбонатів отримав назву лужного резерву крові, який протидіє зсуву рН у кислий бік.

Гемоглобінова буферна система утворена оксигемоглобіном (сильна кислота) і дезоксигемоглобіном (слабка кислота). Буферна дія цієї системи полягає у зв'язуванні O_2 і CO_2 .

Порушення кислотно-лужного балансу – патологічні стани, що характеризуються надмірним накопиченням в організмі кислих сполук (ацидоз) або лужних сполук (алкалоз). Вони існують у двох варіантах: метаболічному і респіраторному типі. Метаболічний ацидоз характеризується зменшенням концентрації HCO_3^- внаслідок накопичення кислот чи втрати лугів організмом. Метаболічний алкалоз спостерігають навпаки при підвищенні концентрації HCO_3^- внаслідок втрати кислот або накопичення лугів. Респіраторний ацидоз є наслідком збільшення концентрації вугільної кислоти у зв'язку з порушенням виділення вуглекислого газу легеньми. Респіраторний алкалоз настає внаслідок зниження вмісту в крові вугільної кислоти у результаті легеневої гіпервентиляції та підвищеного виділення вуглекислого газу.

Біохімічний склад крові в нормі та при патологіях

Хімічні компоненти, що входять до плазми крові поділяють на: білки, небілкові органічні компоненти та неорганічні компоненти.



Рис. 1.12. Біохімічний склад крові

За своїми властивостями розрізняють білки: транспортні, ферменти, гормони, антитіла, антитоксини, фактори коагуляції та антикоагуляції. Загальна концентрація їх 65-85 г/л. Зниження настає в похилому віці, при голодуванні, виснажливих інфекційних хворобах, після травм, злоякісних утвореннях.

Основні фракції білків:

- альбуміни – транспортування (трансферин – Fe^{3+});
- глобуліни – λ -транспортування ліпідів, β -антитоксини, γ -іммунні реакції (антитіла);
- фібриноген – зсідання крові;
- протромбін.

Ферменти плазми крові: лактатдегідрогеназа, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, фосфатази: лужна і кисла, λ -амілаза, креатинкіназа, холінестераза, глютаматдегідрогеназа, γ -глютамілтрансфераза.

Безазотисті: вуглеводи – 70-120 мг%; ліпіди – 5-7 г/л.

Неорганічні: Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , аніони HCO_3^{-} , Cl^{-} , $\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$, HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} .

Калікреїн-кінінова система забезпечує судинний тонус, мікроциркуляцію, запалення, алергії.

Небілкові компоненти: сечовина, амінокислоти, креатинін.

Біохімія згортання крові

Згортання крові (коагуляція) – це фізіолого-біохімічний процес, внаслідок якого кров втрачає текучість і утворює тромби. Це забезпечує система гемостазу. Вона складається з ферментів, біохімічних чинників, тромбоцитів та інтимів кровоносних судин.

Процес згортання є каскадом послідовних ферментативних реакцій, які каталізують білки – фактори згортання FI – FXIII. За Міжнародною номенклатурою:

фактор I – білок плазми крові фібриноген;

фактор II – білок тромбоцитів протромбін;

фактор III – тканинний білок тромбопластин;

фактор IV – іоникальцію;

фактор V – проакцелерин;

фактор VI – проконвертин;

фактор VII – антигемофільний глобулін A, фактор Вілленбранда;

фактор VIII – антигемофільний глобулін B, фактор Криспшаса;

фактор IX – фактор Стюарта-Провера;

фактор X – плазмовий попередник тромбопластину, фактор Розенталя;

фактор XI – фактор Хагемана;

фактор XII – фібриностабілізуючий фактор.

У згортанні крові, крім перерахованих факторів, беруть участь також тромбоцитарні фактори коагуляції, які позначають латинською літерою P із цифровими індексами: P₁-P₁₁.

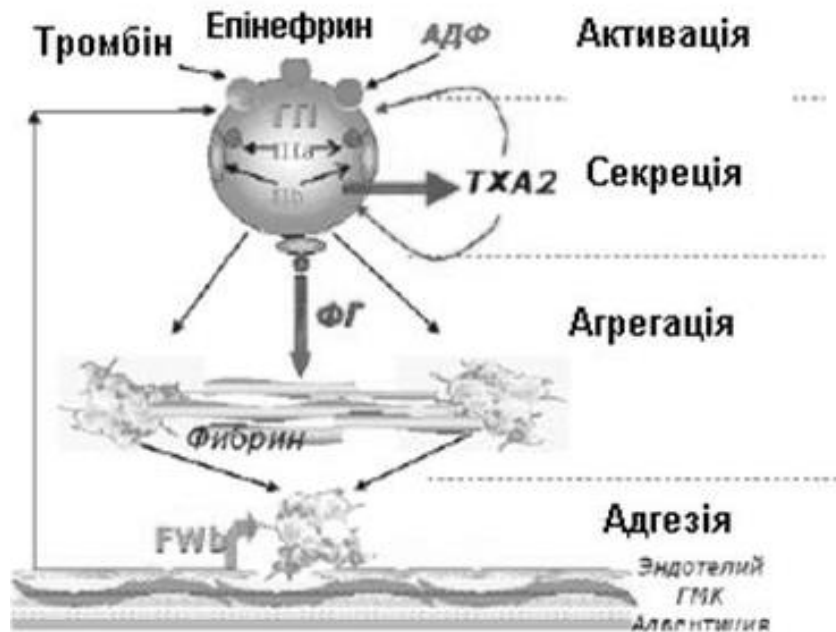


Рис.1.13. Схема етапів активації адгезин тромбоцитів у формуванні тромба
 FwB – фактор Віллібранта, ФГ – фібриноген, ТХА2 – тромбаксан

Механізм згортання крові ґрунтується на принципі ферментної активації одних факторів іншими. Таким чином виникає каскад реакцій, у якому ефект фактора, що запускає першу реакцію, багаторазово посилюється на наступних стадіях (рис. 1.13). Усього декілька молекул одного фактора FXII необхідно для активації сотень молекул іншого FXI, який активує тисячі молекул наступного FIX. Це веде, в кінці кінців до утворення великої кількості фібрину. Молекули фібрину за допомогою водневих зв'язків об'єднуються в агрегат – м'який згусток, який за допомогою утворення міцних ковалентних зв'язків між залишками глютаміну і лізину сусідніх молекул фібрину перетворюється в міцну тримірну сітку, в яку входять тромбоцити, еритроцити і лейкоцити (тромб).

У цих процесах особливу роль відіграє вітамін К, який входить до складу фермента, що забезпечує формування факторів II, VII, IX, X. Дефектні молекули цих факторів не містять γ -карбоксиглутамінової кислоти і перетворюються в активні форми повільно. Нестача вітаміну К у кишківнику, а також наявність антагоніста цього вітаміну – дикумаролу, – сповільнюють процес згортання крові і спричиняються до кровотеч.

Існує внутрішній та зовнішній шляхи коагуляції. Внутрішній шлях реалізує коагуляційний процес за участю факторів крові, а зовнішній – крім факторів плазми включає в процес також тканинні фактори. Центральна подія, яка об'єднує ці два шляхи коагуляції полягає в утворенні FX-фактора Стюарта-Провера. Це Ca^{2+} – залежний глікопротеїд, що синтезується в печінці при участі вітаміну К.

Спадкові порушення згортання крові мають назву – коагулопатії. Найпоширеніші з них – гемофілія, яка буває трьох типів: перший вид спостерігають за умови нестачі фактора; другий вид носить назву-афібриногенемія (відсутність фібрину), а третій – дисфібриногенемія, пов'язана з наявністю видозміненого фібрину.

Антизгортальна система. До основних антикоагулянтів відносяться: антитромбін III, гепарин. Вони виконують функцію інгібіторів певних білкових факторів згортання крові. За умов зниженого їх вмісту кров набуває схильності до посиленого згортання і тромбозу. Отже, наявність у плазмі антикоагулянтів є необхідна для збереження рідкого стану крові. Порушення в системі згортання крові і антикоагуляційній системі проявляються у вигляді або тромбозів, або геморагій.

Серед антикоагулянтів природного (рослинного) походження відомими є кумарини – антагоністи вітаміну К. Їх застосовують для профілактики та лікування тромбозів.

Фібриноліз. У процесі фібринолізу тромб розсмоктується, розщеплення фібрину відбувається під впливом ферменту плазміну. При згортанні крові плазміноген адсорбується фібрином і фіксується на тромбі, де поступово активується і перетворюється на плазмін, який гідролізує фібрин. Перетворення плазміногену в плазмін відбувається також і при дії стрептокінази (стрептококова інфекція). Продукти деградації фібрину виводяться з сечею і можуть слугувати біохімічними маркерами внутрісудинної коагуляції.

Програмні питання

1. Біохімічні та фізіологічні функції крові.

2. Біохімія клітин крові.
3. Біохімія і патобіохімія гемоглобіну.
4. Буферні системи крові.
5. Біохімічний склад крові в нормі та при патологіях.
6. Біохімія згортання крові.

1.4. БІОХІМІЯ ІМУННИХ ПРОЦЕСІВ

Імунна система – це анатомо-функціональна система організму вищих тварин і людини, що виконує захисні функції щодо підтримання внутрішнього антигенного гомеостазу. Клітини і молекули імунної системи мають здатність розпізнавати чужорідні речовини і навіть клітини та відмежовувати їх від

організму власного. Сполуки, які є генетично чужорідними для певного організму і викликають дію, спрямовану на їх відторгнення та елімінацію, називають антигенами. Такими є: білки, НК, полісахариди та синтетичні полімери. Це „чужі”. Імунна система забезпечує їх розпізнавання, зв’язування та руйнування. У відповідь на появу в організмі специфічного антигена в плазму крові елімінують синтезовані у відповідних клітинах (В-лімфоцитах) антитіла (імуноглобуліни), специфічні до антигена, який його викликав (так званий гуморальний імунітет).

Клітинна і біохімічна організація імунної системи

Синонімом імунної системи є лімфоїдна система. Вона складається з клітин тимуса, селезінки, лімфатичних вузлів, лімфатичних фолікулів, лімфоцитів кісткового мозку та крові, загальна кількість яких становить 10^{12} . Крім клітин імунну систему представляють молекули: імуноглобуліни, система комплементу, гормони і медіатори імунітету.

Попередником лімфоцитів є ембріональні стовбурові клітини кісткового мозку, що утворюються на ранніх етапах внутрішнього розвитку. Розрізняють такі основні класи лімфоцитів:

1). Т – лімфоцити, основні ефектори клітинного імунітету, які виявляють цитотоксичну дію стосовно чужорідних клітин за допомогою лізосомальних гідролаз, а також регулюють функціональну активність В-лімфоцитів. Серед Т-лімфоцитів виділяють такі їх різновиди:

а). Т-кілери – лімфоцити-вбивці, які руйнують клітини – мішені мікроорганізмів чи трансплантантів або власні клітини з патологічними мутаціями, які набули властивостей антигенів і викликають відторгнення (клітини злоякісних пухлин).

б). Т-хелпери – Т-помічники, допоміжні для В-лімфоцитів. Вони індукують проліферацію, трансформацію В-лімфоцитів і диференціюють їх щодо продукції імуноглобулінів (відповідних антитіл).

в). Т-супресори – сприяють формуванню стану імунної толерантності (пригнічують розвиток гуморального і клітинного імунітету).

2). В-лімфоцити – є попередниками плазматичних клітин, що синтезують антитіла (імуноглобуліни), функція яких полягає у знешкодженні антигенів.

3). Нульові лімфоцити – клітини, що відрізняються від Т- і В-лімфоцитів. До них належать цитотоксичні клітини та „натуральні кілери” (NK-клітини).

Розглянута система є специфічною стосовно хімічної природи антигенів і формується у процесі „імунологічного навчання”. Існує також неспецифічна або уроджена система імунітету. До них належать макрофаги тканин, нейтрофіли та моноцити крові, система комплементу, а також білки: лізоцим та ін. Вони організовують однотипні реакції на будь-які чужорідні антигени.

Механізм імунної дії

У результаті взаємодії антитіл з антигенами утворюються мультимолекулярні комплекси, які перетравлюються тканинними макрофагами. Антитіла взаємодіють з антигенами поверхні чужих клітин, що веде до активації системи комплементу. Система комплементу діє подібно до системи згортання крові і шляхом ланцюгових ферментативних реакцій зумовлює утворення великої кількості пор у мембрані, тобто викликає лізис (рис.1.14).

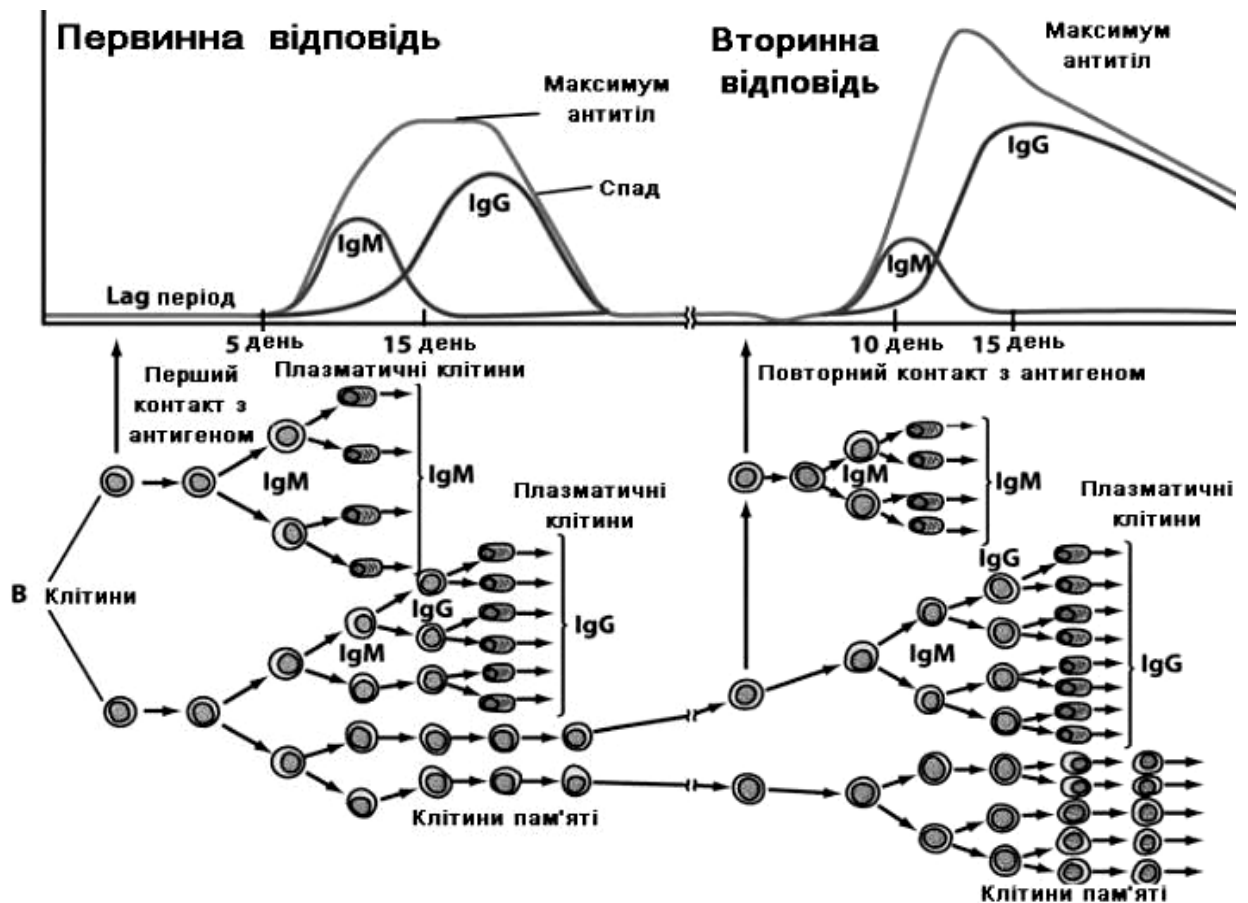


Рис. 1.14. Схема первинної і вторинної імунної відповіді

Ушкодження імунної системи знижує опірність організму людини як до інфекцій, так і до новоутворень усередині. Імунологічна недостатність може бути наслідком дефіциту стовбурових клітин лімфоїдного ряду, порушень розмноження і диференціації Т- і В-лімфоцитів, дефіциту системи комплементу. Розрізняють первинні і вторинні імунодефіцитні стани. Імунодефіцит сприяє схильності до ракових захворювань. Надмірна імунна відповідь на сторонні антигени веде до пошкодження тканин (гіперчутливості – алергії). При аутоімунних захворюваннях імунна система атакує клітини власного організму.

Імуноглобуліни

Імуноглобуліни або антитіла – це клас білків сироватки крові, які виконують роль ефektorів гуморального імунітету. За природою їх

зараховують до фракції γ -глобулінів і вони складають 20% всіх білків плазми.

Імуноглобуліни синтезуються плазматичними клітинами, продуктом трансформації В-лімфоцитів у відповідь на надходження чужорідних білків, клітин мікроорганізмів, найпростіших, за умов вакцинування, пересадки органів, переливання крові, злоякісного переродження власних клітин.

Ig – глікопротеїди. Білкова частина – тетрамер, яка складається з двох легких (2L) і двох важких (2H) ланцюгів. Окремі поліпептиди зшиті S-S зв'язками між їх ланцюгами. Вуглеводнева частина (маноза і N-ацетилглюкозамін) зв'язана з С-кінцями важких ланцюгів. У кожному H- і L-ланцюгів молекул імуноглобулінів виділяють окремі домени: константні (C-ділянки) і варіабельні (V-ділянки).

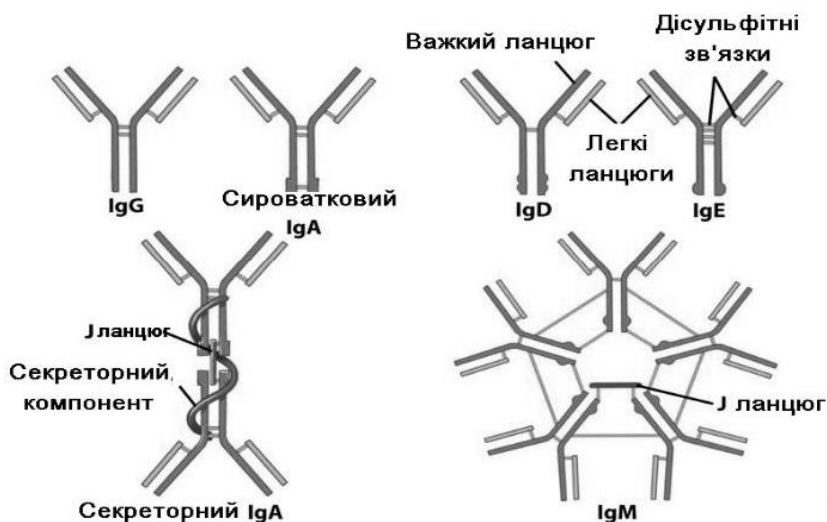


Рис. 1.15. Будова різних класів імуноглобулінів

Гіперваріабельні ділянки H- і L- ланцюгів утворюють активний центр імуноглобуліну – паратоп, який комплементарний детермінантним групам антигену і забезпечує зв'язування з ним, тобто специфічність Ig. Розрізняють 5 класів Ig: A, D, E, ϕ , M, де два останні характерні для крові людини і реалізують гуморальну імунну відповідь на вторгнення чужорідного антигену (рис. 1.15). Концентрація їх у сироватці крові здорової людини становить 10-15 г/л (Ig ϕ) і 1,5-3,5г/л (IgM).

Існує значна кількість активних сполук, які синтезуються в імунній системі та відіграють роль міжклітинних хімічних сигналів, регулюючи її активність та реалізуючи міжклітинні комунікації. Ці речовини отримали назву цитокініни або лімфокініни.

Цитокініни продукуються активованими лімфоцитами і контролюють дозрівання, функціонування та взаємодію між клітинами – ефektорами імунітету. Лімфокініни виділяються макрофагами, лейкоцитами, іншими клітинами крові та сполучної тканини, що беруть участь у реакціях імунітету та неспецифічної резистентності у процесах запалення.

Тимус секретує гормони імунної системи: тимозин, тимопоетини, тимостимуліни, які забезпечують дозрівання Т-лімфоцитів.

Розрізняють такі класи лімфокінінів:

- 1). інтерлейкін 1, 2, 3, 4, 5, 6 ... 15;
- 2). інтерферон λ , β , γ – надає клітинам резистентності до вірусної інфекції;
- 3). фактори некрозу пухлин (TNF) – руйнує пухлинні клітини;
- 4). колонієстимулювальні фактори (КСФ) – стимулюють ріст кровотворних клітин;
- 5). трансформувальні фактори росту (ТФР) – білки, які продукують різні лімфоцити, тромбоцити, клітини плаценти – беруть участь у проліферації фібробластів, синтезі колагену і загоюванні ран.

Система комплементу

Ферментна система необхідна для здійснення лізису чужорідних клітин після їх взаємодії з відповідними антитілами. Існує дев'ять основних компонентів (білкових субодиниць) системи комплементу: C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 . Компоненти системи функціонують подібно до системи згортання крові та фібринолізу, утворюючи каскад ферментативних реакцій. За

допомогою каскадного механізму на первинний сигнал розвивається багаторазова посилена відповідь.

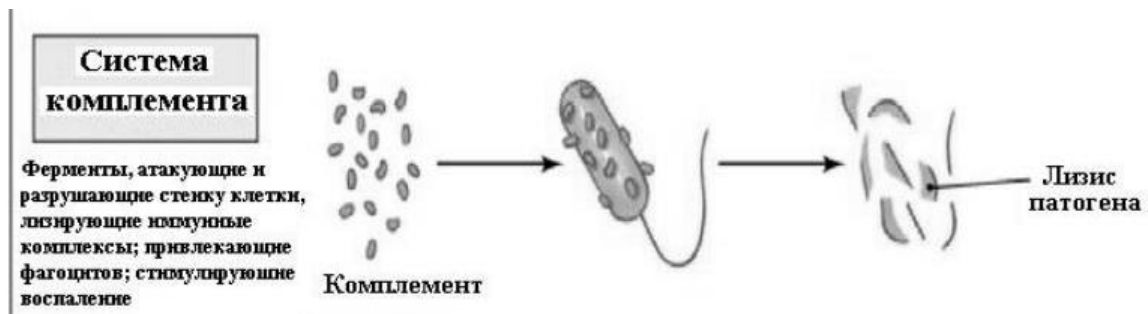


Рис. 1.16. Система комплементу

Активація системи комплементу здійснюється імунним комплексом антиген – антитіло (класичний шлях), або під впливом патогенних мікроорганізмів чи їх ендотоксинів без участі антитіл (альтернативний шлях). Обидва шляхи ведуть до утворення мембранно-атакуючого комплексу, який зумовлює осмотичний лізис клітини – мішені (рис. 1.16).

Імунодефіцитні стани

Імунодефіцитні стани розвиваються за умов пошкодження окремих ланок клітинного або гуморального імунітету. Розрізняють первинні і вторинні імунодефіцити.

Первинні імунодефіцитні стани виникають при спадковій нездатності організму людини реагувати на антигенне подразнення синтезом відповідних класів антитіл (імуноглобулінів) або формуванням клітинної імунної відповіді. Вони стаються за умови порушень геному, що відповідає за фенотип Т- і В-систем імунітету.

Розрізняють чотири класи первинних імунодефіцитних станів:

- 1). В-клітинна недостатність (дефіцит антитіл);
- 2). Т-клітинна недостатність;
- 3). патологія клітин, що фагоцитують;
- 4). патологія системи комплементу.

Найпоширеніші імунодефіцити первинного походження проявляються у таких захворюваннях людини:

- 1). хвороба Брутона – агамаглобулінемія, зчеплена з Х-хромосомою;
- 2). швейцарський тип агамаглобулінемії – це хвороба, при якій виникає дефіцит клітинного (Т-лімфоцити) та гуморального (В-лімфоцити) імунітету;
- 3). дисімуноглобулінемія – хвороба, яка полягає у порушенні синтезу різних типів імуноглобулінів;
- 4). синдром Луї – Бар – імунологічна недостатність проявляється в неврологічних порушеннях (атаксія мозочка), у патологічному розширенні судин кон'юнктиви і шкіри, у зниженні реакцій клітинного імунітету і це пов'язано з відсутністю IgA та недостатністю IgG;
- 5). синдром Ди-Джорджи являє собою уроджену гіпоплазію тимуса.

Вторинні імунодефіцити виникають унаслідок ушкодження окремих ланок клітинного або гуморального імунітету патогенними факторами біологічного, хімічного або фізичного походження. Серед хворіб такого характеру найпоширенішою є хвороба спричинена впливом на організм людини лімфотропної вірусної інфекції (ВІЛ). Повна назва – синдром набутого імунодефіциту (СНІД).

Програмні питання

1. Клітинна і біохімічна організація імунної системи.
2. Механізм імунної дії.
3. Імуноглобуліни.
4. Медіатори і гормони імунної системи.
5. Система комплементу.
6. Імунодефіцитні стани.

1.5. КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Хімічний склад нервової тканини

У живих організмів немає складнішої тканини, ніж нервова, а тому вона найменш досліджена. Мозок людини містить 10^{10} нейронів, що приблизно відповідає кількості зірок у нашій галактиці. Загальна кількість синапсів

становить приблизно 10^{13} - 10^{14} . Крім нейронів нервова тканина містить нейроглію та мікроглію, які виконують трофічну й опорну функції. Нейрони скупчуються у сірій речовині (60-65% її складу), біла речовина складається з елементів нейроглії та мієліну (мембранна структура, яка походить від шванівських клітин, що огортають аксони).

Класичний нейрон складається з тіла та відростків: коротких і розгалужених – дендритів та одного довгого відростка – аксона, розгалуженого на кінці, що є рецепторною частиною нейрона. Розгалуження дендритів забезпечують взаємодію між нейронами. Аксон передає нервовий імпульс на ефектор. З допомогою нервової тканини людина здійснює вищу нервову та психічну діяльність, пов'язану з інтеграцією функцій мозку, навчання, пам'яті, адаптації і регуляції.

У сірій речовині уміст води найвищий і становить 82%. У сухому залишку 50% – білків, 35% – ліпідів. Відростки, що утворюють білу речовину містять 70% – H_2O , 39% – білків, 55% – ліпідів. Мієлінова оболонка сформована плазматичною мембраною олігодендроцитів (нейролемоцитів, шванівських клітин). Мембрана складається вдвоє і багато разів огортає аксон, а цитоплазма і ядро залишаються зовні, утворюючи нейролему. Між ділянками аксона, вкритими мієліновою оболонкою, є немієлінізовані ділянки – перетяжки Ранв'є. Мієлінова оболонка виконує роль ізолятора і забезпечує високу швидкість проведення імпульса (5-120 м/с). Немієлінізовані волокна проводять імпульс повільніше – 0,5-2 м/с. Для порівняння із швидкістю 10 м/с біжить найкращий спринтер.

Ліпіди нервової тканини

Уміст ліпідів у мієліні становить 70%, у білій речовині він становить 54,9%, а у сірій – 32,7% від сухого залишку. Вміст різних класифікаційних груп ліпідів у мієліні значно відрізняється від інших мембранних структур. Мієлін містить більше цереброзидів і менше фосфоліпідів, а ніж їх знаходиться у мембранних структурах інших тканин. Холестерин є у вільній формі, ефіри холестерину відсутні. Розміщення ліпідів у мембрані асиметричне –

холестерин і фосфатидилхолін сконцентровані на її зовнішньому боці. Цереброзиди переважають у мієліні (22,7%) й у всій білій речовині мозку (19,8%), але їх є мало в сірій речовині (5,4%). Напротивагу, гангліозиди знаходяться переважно у сірій речовині мозку.

Загалом, сума ліпідів у нервовій тканині становить у середньому близько половини сухої маси. Особливістю хімічного складу є переважання складних полярних ліпідів (сфінголіпідів, гліколіпідів, фосфоліпідів) і холестерину при незначному вмісті тригліцеридів. Така композиція пояснюється спеціальними функціями, пов'язаними з генерацією нейронного потенціалу, проведенням імпульсу та його синаптичною передачею. Іншою особливістю хімічного складу є те, що окрім стеаринової, олеїнової та ліноленої (C_{18} жирні кислоти) до складу сфінгомієліну і цереброзиду входять лігноцерінова, нервонова і церебронова жирні кислоти.

Білки нервової тканини

У різних частинах нервової тканини міститься різний відсоток білка від сухого залишку: мієліну (30%), білої речовини (39%) і сірої речовини (55,3%). Білковий склад відзначається різноманітністю спектра, який включає білки з різними біохімічними і функціональними властивостями, а саме: білки-ферменти, регуляторні та структурні білки.

У мозку експресується 30000 генів і багато білкових продуктів є унікальними для клітин нервової системи. Виділяють такі специфічні для нервової тканини білки: нейроальбуміни, нейроглобуліни, нейросклеропротейни та нейропептиди. Щодо амінокислотного складу, то 75% становлять дикарбонові амінокислоти: аспартат, глютамат та їх похідні.

Найбільше вивчений нейроспецифічний білок S-100, який складається із двох субодиниць і має 2 центри зв'язування іонів Ca^{2+} . Припускають, що він бере участь у виконанні функцій окремих нейронів та в інтегративній діяльності мозку. Крім цього білка існують білки, які мають спорідненість із Ca^{2+} : кальмодулін, кальцинейрин, парвальбумін, кальелектрин.

Серед ферментів вагому частку становлять такі білки, як енолаза, креатинкіназа, аргіназа, глутаматдекарбоксілаза тощо. Імунологічні методи дозволили виявити специфічні для різних типів клітин мозку білки – антигени й антитіла, синапсин.

Метаболізм мозку

Головною особливістю енергетичного обміну ГМ є значне переважання рівня використання глюкози над іншими субстратами. За добу у мозку окиснюється 100-120 г глюкози (за 1 хв це становить – 75 мг). Уміст глікогену в мозку є невисокий (приблизно в 10-20 разів нижчий, ніж у м'язовій тканині) і становить 0,1. У зв'язку з цим робота мозку залежить від надходження глюкози. Гіпоглікемія, а також порушення споживання кисню веде до коми. Незважаючи на те, що мозок становить 2% від тіла людини, поглинання O₂ становить 20-25% від загального, а у дитини до чотирьох років – 50%. Ішемія тривалістю 10 с. викликає непритомність, а через 10 хв настає кома. При переході до сну споживання кисню майже не змінюється. Отже, енергія в мозку утворюється із глюкози гліколітичним шляхом аеробного типу. Дефіцит вітаміну B₁ та PP веде до нейропатії. Нестача таких вітамінів спричиняється до того, що затримується декарбоксілювання пірвіноградної кислоти, яка унеможлиблює синтез АТФ у циклі Кребса та мітохондріях. Інше джерело енергії – кетоніві тіла (продукти неповного розпаду жирних кислот). Вони інтенсивно утворюються при голодуванні та при фізичній роботі, яка супроводжується значною мобілізацією ліпідного енергоджерела у м'язовій тканині.

У мозку можливе також використання енергії шляхом дезамінування амінокислот, при цьому продукт дезамінування – аміак – знешкоджується шляхом відновного синтезу амінокислот, зокрема глутаміну. Амінокислоти можуть служити джерелом енергії для роботи мозку шляхом окисного їх декарбоксілювання.

Жирні кислоти у мозку не утилізуються. Обмін ліпідів розглянемо зі сторони пластичного обміну. У головному мозку відбувається інтенсивний

синтез жирних кислот, гліцерофосфоліпідів, сфінгомієліну, гліколіпідів, холестерину. Оскільки нервові клітини не використовують жирні кислоти крові, то джерелом Ацетил-КоА для синтезу жирних кислот, холестерину і нейромедіатора ацетилхоліну є глюкоза. Синтез цереброзидів і сульфатидів активніший у період мієлінізації, а синтез гангліозидів – у період диференціації нервових клітин. Холестерин інтенсивно синтезується після народження дитини: за 1 рік життя кількість його у головному мозку збільшується в 3 рази. З віком рівень синтезу холестерину знижується. Ліпіди мієлінової оболонки оновлюються повільніше. Період піврозпаду для різних їх видів становить від п'яти тижнів до 2-4 місяців і навіть до 1 року. Накопичення ліпідів чи проміжних продуктів їх розпаду у нервовій тканині ведуть до дегенерації нервових структур і як результат – до розумової відсталості і навіть смерті у дитячому віці.

Обмін амінокислот. Для мозку характерні висока концентрація вільних амінокислот і їх похідних: глутаміну, аспарагіну, гліцину, гамааміномасляної кислоти (ГАМК). Визначальна роль належить глутаміну. Із надлишку амінокислот синтезуються нейромедіатори – дофамін, адреналін і норадреналін. Результатом декарбоксілювання глутамату утворюється нейромедіатор – ГАМК, у результаті розпаду якого є сукцинат, що включається в цикл лимонної кислоти.

Проведення імпульсів, синаптична передача

Важливу роль у функціонуванні нейронів відіграють процеси аксонного транспорту, що здійснює зв'язок між тілом і нервовими закінченнями. Аксонний транспорт буває трьох типів:

– антероградний – забезпечує доставку білків. Це повільний тип транспорту, його швидкість становить 1-4 мм/добу;

– ретроградний – забезпечує доставку ферментів, ліпідів, медіаторів .
Такий тип транспорту є швидким (200-400 мм/добу);

– проміжний тип аксонного транспорту постачає мітохондрії зі швидкістю – 15-20 мм/добу.

Проведення імпульсів. Нервові клітини приймають, проводять і передають електричні сигнали (нервові імпульси), природа яких полягає у зміні електричного потенціалу на плазматичній мембрані нейрона внаслідок переходу іонів Na^+ і K^+ через мембранні канали. Концентрація іонів K^+ усередині клітини у 20-40 разів вища, ніж зовні, а концентрація іонів Na^+ в 10-20 разів більша зовні мембрани, ніж усередині клітини. K^+ - Na^+ -помпа за рахунок АТФ регулює вихід K^+ на зовні і надходження Na^+ всередину. Тому, навіть у стані спокою зберігається потенціал спокою – 70 мВ. Збудження викликає різке короточасне збільшення проникнення Na^+ і K^+ у протилежних напрямках. Відбувається деполяризація мембрани, яка змінюється на реполяризацію. Таким чином, потенціал спокою, що дорівнює – 70 мВ змінюється на потенціал дії + 50 мВ. Слідова гіперполяризація пов'язана із закриттям калієвих каналів, повільніших, ніж натрієві. Тобто, така ситуація веде до утворення потенціалу дії, який виникає у перетяжках Ранв'є стрибками, і тому імпульс у мієлінізованих волокнах поширюється швидко. Після проведення імпульсу потенціал мембрани відновлюється. Регулює процес K^+ - Na^+ -АТФ-аза. Нейротоксини паралізують ферменти, чи білки каналів, чим унеможливають проведення імпульсу на м'яз і спричиняють знерухомлення.

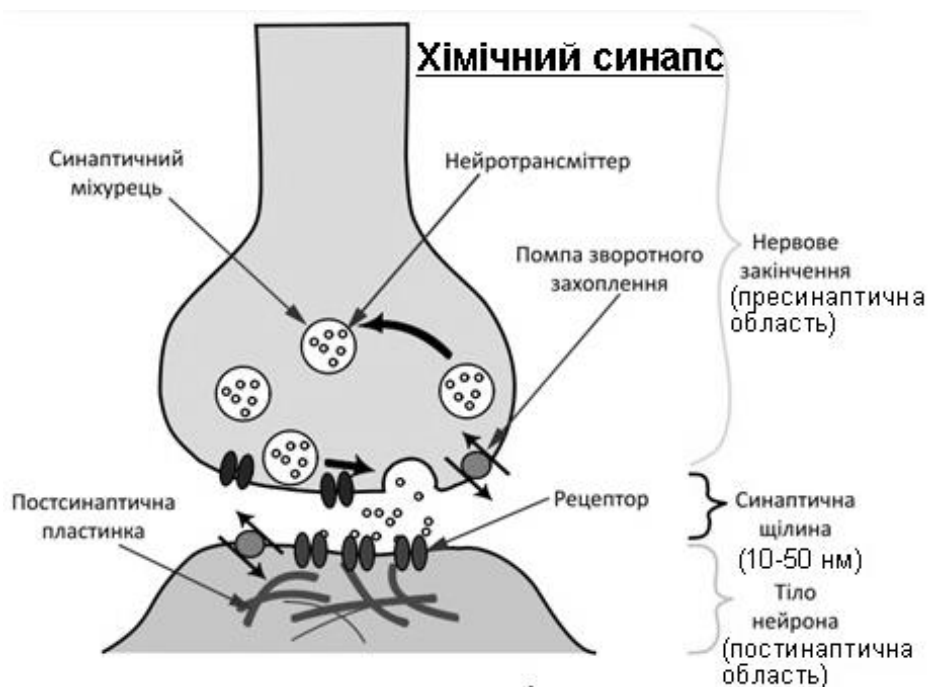


Рис. 1.17. Синаптична передача

Синаптичне передавання відбувається за участю нейромедіаторів (рис. 1.17). У синапсі потенціал дії викликає деполяризацію пресинаптичної мембрани з наступним вивільненням у синаптичну щілину нейромедіатора, який дифундує до постсинаптичної мембрани іншої клітини, де взаємодіє зі специфічним рецептором. Це викликає деполяризацію або гіперполяризацію постсинаптичної мембрани, що проявляється у збудженні або гальмуванні. Медіатор інактивується шляхом ферментативної реакції або зворотним поглинанням пресинаптичною мембраною. Отже, електричний сигнал трансформується у хімічний. І навпаки, – хімічний – у електричний сигнал.

Нейромедіатори

Нейромедіатори поділяють на такі:

- ацетилхолін;
- катехоламіни (адреналін – А, норадреналін – НА, диоксифенілаланін – ДОФА, дофамін – ДА і серотонін);
- амінокислоти і їх похідні (ГАМК, гліцин, аспарагін, глутамін);
- пептиди (ендорфіни, енкефаліни).

Рецептори нейромедіаторів – це білки мембран, що сприймають передавання нервових імпульсів через відповідні медіатори.

Крім медіаторів із рецепторами можуть взаємодіяти нейротоксини, що активують (агоністи) або інактивують (антагоністи) біохімічні, а також психологічні (поведінкові) реакції шляхом гальмування чи збудження певних зон кори головного мозку.

Ацетилхолін – похідний від холіну, оцтової кислоти. Синтез ацетилхоліну контролює ацетилхолінестераза, яка активується іонами Ca^{2+} . Він реагує із холінорецепторами мембран. Рецептори є двох типів, а саме: нікотиний (ефект медіатора імітується нікотином) і мускариновий (ефект медіатора імітується мускарином – токсином мухомора). Отрута кураре і нейротоксини

змій блокують дію ацетилхоліну шляхом блокування нікотинового холінорецептора. Фосфорорганічні сполуки ФОС (пестициди), а також бойові отруйні речовини БОР (зарин) є незворотними інгібіторами холінестерази. Токсин ботулізму гальмує пресинаптичне вивільнення ацетилхоліну. При порушеннях ацетилхолінового передавання виникає міастенія. Спостерігається прогресуюче втомлення м'язів жування, ковтання, кінцівок. Спостерігають млявість розмови. Мускаринові рецептори блокуються атропіном. У таких випадках порушуються поведінка, свідомість, емоції, навчання і пам'ять.

Катехоламіни починають свій синтез із амінокислоти тирозину або фенілаланіну. Заміщення у бензольному кільці тирозину водню на групу $-OH$ перетворює його на ДОФА, декарбоксілювання якого веде до утворення ДА. У результаті чергового приєднання до ДА групи $-OH$ останній перетворюється в норадреналін, а його метилування веде до появи адреналіну. Адренергічні нейрони є у зонах блакитної плями, гіпокампу. Крім того, ці речовини елімінують у кров із мозкового шару наднирників, де також синтезуються. Роль катехоламінів полягає у забезпеченні активності нервово-психічних реакцій (емоції), різновидів адаптації, а також в забезпеченні гомеостазу. Відомими є адренорецептори λ (сприймають сигнал від медіатора адреналіну) і β – від норадреналіну.

Серотонін – біогенний амін, похідний від триптофану. Має широкий спектр дії щодо центральної і периферичної нервової системи. Фізіологічну роль серотоніну пов'язують із регуляцією психо-емоційних реакцій (тривога, неспокій, агресивність, імпульсивні потяги, сексуальна поведінка, нейромедіатор „гарного самопочуття”, якщо його рівень нормі). Порушення його обміну, а також дефіцит серотоніну викликає депресивний стан, неспокій, шизофренію. Такі люди схильні до алкоголізму, наркоманії, суїцидних вчинків.

Відомими є нейропохідні амінокислот, які мають збуджувальну і гальмівну дію. До тих, які мають збуджувальну дію належать L-глутамат і L-аспаратат. З цими нейротрансміттерами пов'язують розуміння механізмів хвороби Паркінсона та епілепсії.

Гальмівної дією відзначається також продукт декарбоксилування глутаміну – ГАМК, який при взаємодії із відповідними рецепторами пригнічує міжнейронне передавання імпульсів, як і передавання імпульсу на м'яз, вчасно організовуючи його втому (охоронна функція). У м'язах-агоністах ГАМК викликає протисудомні, транквілізувальні ефекти, у м'язах антагоністах – ГАМК спричиняє судоми і конвульсії.

Нейропептиди: опіюїдні (морфін) → поліпшують больові відчуття (знеболюють) і викликають стан ейфорії та душевного комфорту. До таких нейропептидів належить також група речовин, які класифікують як ендорфіни й енкефаліни. Механізм їх дії вивчено недостатньо. Проте відомо, що вони гальмують синаптичне передавання больових імпульсів нейронами сірої речовини спинного мозку. Ендогенне вивільнення нейропептидів регулюється за принципом зворотного зв'язку. При надходженні речовин цього ряду ззовні наркотична дія пов'язується з дозою, яка впливає на її тривалість (наприклад, стану ейфорії). Наступає звикання, природні чинники вже не викликають подібних ефектів задоволення через короткортивалість і нестабільність. Як результат, тільки збільшення дози спричиняє появу ефектів нейропептидної дії. Хоча останні досягнення вчених у боротьбі з наркоманією базуються на застосуванні методу замісної терапії.

Хімізм дії психотропних засобів

Психотропні засоби – це фармакологічні препарати, які застосовують при порушеннях психічної діяльності людини. Певні психічні розлади детерміновані порушенням функцій медіаторно-рецепторних систем головного мозку. Так, патогенез шизофренії і шизоактивних психозів пов'язаний з гіперфункцією дофамінергічних ядер головного мозку; стани психоемоційної напруги, тривоги, страху – із надмірним стимулюванням адренергічних структур; порушення циклів сну – з дисфункцією серотонінергічної системи; больовий синдром – із станом антиноцицептивної системи опіатних рецепторів та опіюїдних нейропептидів.

Існують такі групи препаратів психотропної дії: нейролептики (антипсихотики), антидепресанти й анксіолітики. Нейролептики застосовуються при лікуванні шизофренії і психозів. За даними 1994 р. 1% населення вражений шизофренією. У зв'язку з соціальною значимістю, цих порушень стосується значна частина наукових досліджень. Найбільше значення у патогенезі шизофренії має генетично детермінована гіперактивність дофамінових систем мезокортикального і мезолімбічного трактів (тіла знаходяться у чорній речовині substantia nigra та у вентральній зоні покришки ventral segmental area). Найкращі результати спостерігають при застосуванні таких неролептиків – похідних фенотіазіну (аміназин) та бутирофенону (галоперидол). Антидепресанти застосовують для лікування депресій різного типу їх ще називають „тимолептики”, бо вони покращують настрій. Їх дія полягає у впливі на синтез норадреналіну і серотоніну, що веде до збільшення їх концентрації. Анксіолітики мають заспокійливу дію. Їх ще називають транквілізаторами.

Молекулярні механізми пам'яті

Пам'ять – властивість організму зберігати певний час інформацію, що відіграє істотну роль у процесі набуття індивідуального досвіду (навчання), поведінки і адаптації до умов середовища. Це складний комплекс:

- надходження інформації;
- обробки інформації;
- її фіксації – запам'ятовування;
- збереження;
- відтворення.

Вирізняють різні стадії пам'яті і відповідно різні механізми:

- 1). надкороткочасна (сенсорна), має електрофізіологічну природу, триває 0,1-0,5 с;
- 2). короткочасна, триває декілька секунд, ґрунтується на тимчасовому збереженні нервового імпульсу в ланцюгу нейронів;

3). довготривала, збереження інформації вимагає структурних змін мозку. Інформація, що тимчасово зберігається у нейронних ланцюгах трансформується у молекулярні зміни в нейроні. Найвірогідніше, що зміни відбуваються у синапсах і проявляються у посиленні синаптичних зв'язків між нейронами.

Встановлено, що навчання не залежить від синтезу ДНК, бо інгібітори синтезу ДНК не перешкоджають фіксуванню інформації. А інгібітори синтезу РНК і білків пригнічують здатність до навчання. Вміст білка і РНК в період навчання у нейронах збільшується. Антибіотики, які гальмують синтез білка, в певних дозах не впливають на фіксування інформації і короточасну пам'ять, але заважають формуванню довготривалої. Короточасну пам'ять пригнічує убаїн, інгібітор $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФ-ази}$.

Відкинута гіпотеза, що інформація під час навчання кодується нуклеїновими кислотами. Білковий синтез забезпечує звичайний ріст нейронів і синапсів. Але низка специфічних білків у процесі навчання зростає. Наприклад, білок S-100. При введенні антисироватки, що зв'язує цей білок, здатність до навчання тварин зменшується. Катехоламіни, ацетил-холін, адренкортикотропний гормон (АКТГ) та вазопресин – впливають на запам'ятовування, беруть участь у процесі навчання. Вазопресин сприяє переходу короткотривалої пам'яті у довготривалу.

Програмні питання

1. Хімічний склад нервової тканини.
2. Ліпіди нервової тканини.
3. Білки нервової тканини.
4. Метаболізм мозку.
5. Проведення імпульсів, синаптична передача.
6. Нейромедіатори.
7. Хімізм дії психотропних засобів.
8. Молекулярні механізми пам'яті.

1.6. КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ ПЕЧІНКИ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Загальна характеристика біохімії печінки

Печінка займає головне місце в регулюванні та інтеграції проміжного (міжорганного) обміну речовин і є „центральною біохімічною лабораторією організму”, а також знешкоджує ксенобіотики й ендогенні токсини. Таке унікальне значення в регулюванні біохімічного гомеостазу цілісного організму зумовлене розташуванням між кров'ю ворітної (портальної) вени ← (з травного каналу) та загальним колом кровообігу.

Насамперед досліджували зовнішню секреторну функцію печінки та роль жовчі у травленні. На сьогодні печінку розглядають як загальний резервуар обміну речовин або як центр розподілу поживних речовин: 70% крові надходить у печінку через портальну вену з кишкового тракту, де відбувається демпфіризування, тобто згладжуються коливання метаболітів. Бар'єрна функція печінки можлива за участю складних ферментних систем біотрансформації, які забезпечують знешкодження токсичних метаболітів (ендотоксини) та чужорідних хімічних сполук – так званих ксенобіотиків (гербіциди, пестициди, фармакологічні препарати, барвники, засоби побутової хімії тощо). У печінці відбуваються метаболічні процеси пластичного й енергетичного обміну основних поживних речовин: вуглеводів, жирів і білків. Пластичний обмін вуглеводів забезпечує синтез глікогену з моносахаридів, найперше з глюкози, а також із молочної кислоти, з продуктів розщеплення амінокислот і меншою

мірою – з жирів. Енергетичний вуглеводний обмін полягає у фосфоролізі глікогену з утворенням фосфорних ефірів глюкози, які з кров'ю потрапляють у клітину, де енергія їх окиснення використовується на ресинтез АТФ. У процесі обміну жирів у печінці синтезуються і розщеплюються (бета-розпад) жирні кислоти, відбувається синтез і виведення холестерину; синтез ліпопротеїдів; кетогенез; синтез жовчевих кислот та інших компонентів жовчі. Роль печінки в обміні білків полягає у розщепленні і перебудові амінокислот (дезамінування, відновне амінування, декарбоксілювання, трансамінування), синтезі білків плазми; синтезі сечовини. Синтез сечовини (орнітиновий цикл) – це основний шлях знешкодження аміаку (продукт дезамінування амінокислот) в організмі. Печінка забезпечує метаболізм і виведення стероїдних та поліпептидних гормонів (глюкокортикоїди, альдостерон, андрогени, естрогени, інсулін, глюкагон). Функція запасання печінки полягає у депонуванні глікогену; вітамінів А, В₁- В₁₂, Д, Е, К, фолієвої кислоти, мікроелементів – заліза, міді, цинку. Печінка бере також участь в обміні марганцю, молібдену, кобальту та інших мікроелементів. У печінці відбувається метаболізм і екскреція білірубину та білівердину. Печінка відіграє роль у зсіданні крові. У ній синтезуються компоненти протромбінового комплексу (плазмові фактори I, II, IX, X), для синтезу яких необхідний вітамін К. У печінці синтезується фібриноген та V, XI, XII, XIII плазмові фактори. Синтезуються в печінці також і фактори, які протидіють зсіданню крові – гепарин, антитромбін, антиплазмін. Печінка відіграє роль у кровообігу всього організму. При підвищенні артеріального тиску кровообіг у печінці посилюється, а при його зниженні – зменшується.

Структурно-функціональна організація печінки

Маса печінки – 1,5-2 кг. Печінка поділяється на частки за напрямком ворітної вени та сполучної тканини. Серповидна зв'язка ділить печінку на правий і лівий відділи, а двома поздовжніми і поперечною (ворота печінки) борознами поділяється на 4 частки: праву, ліву, квадратну і хвостату. Гістологічно розрізняють печінкові часточки призматичної форми, які

складаються з паренхіматозних клітин – гепатоцитів (80% маси печінки). Печінкові часточки були вперше описані вченим Мальпігі 1666 року, а детальніше їх охарактеризував медик Кирнанім в 1833 р. Кожна часточка складається з тканинних елементів органу та може розглядатися як елементарна чи мініатюрна печінка. У місцях, де сходяться верхівки трьох часток, міститься скупчення чотирьох трубчастих систем – портальна зона: гілки ворітної вени, печінкові артерії, жовчна протока і лімфатична судина. Всередині печінки ворітна сполучна тканина розгалужується у вигляді сполучнотканинного дерева. Найбільшим трубчастим утворенням у кожній гілці сполучнотканинного дерева є гілка ворітної вени, наповнена зібраною з травного каналу кров'ю, що повинна пройти бар'єрну функцію печінки. Кровозабезпечення печінки здійснюється артеріями через гілки печінкової артерії. Дві інші трубочки – жовчева протока і лімфатична виводять секрет із печінки. Між окремими рядами гепатоцитів – печінковими балками, - розміщуються синусоїди (судини, що є кінцевим розгалуженням ворітної вени). З них кров надходить до печінкових вен і спроваджується в загальний кровообіг. Стінки синусоїдів утворені зірчастими клітинами Купфера, які здатні до фагоцитозу. Між стінками цих клітин і трабекулами є простори Дісе, через які відбувається обмін речовин між кров'ю синусоїдів та паренхіматозними клітинами. Протилежні до синусоїдів латеральні поверхні гепатоцитів утворюють жовчні капіляри, де відбувається синтез жовчі.

Обмін вуглеводів у печінці

Глюкоза надходить з кишкового тракту через портальну вену у печінку, де більша частина її фосфорилується в глюкозо-6-фосфат. Цю ключову реакцію вуглеводного обміну каталізують два ферменти: глюко- та гексокіназа. Глюкозо-6-фосфат займає основне місце у вуглеводному обміні печінки і шляхи її перетворень різні. Шляхом перетворенням глюкозо-6-фосфату під впливом глікогенсинтетази у печінці відкладається глікоген у вигляді цитозольних гранул, що становлять 3-5% від її маси. У нормі в печінці

міститься 70-100 г глікогену. Порушення, пов'язані з мобілізацією глікогену, називаються глікогенозами. Вони супроводжуються збільшенням печінки, м'язовою слабкістю, гіпоглікемією. Хворі діти помирають у ранньому віці. Порушення синтезу глікогену називається аглікогенозом, який супроводжується гіпоглікемією і також викликає смерть у ранньому віці.

Глюкозо-6-фосфат гідролізується до вільної глюкози, елімінує в кров і таким чином підтримує рівень фізіологічної норми – 3,33-5,55 ммоль/л. Мобілізація фосфоролізу глікогену печінки посилюється за умов гіпоглікемії різної етіології: під час інтенсифікації фізичних навантажень на м'язи, в умовах активації симпато-адреналової системи, у стресових станах, упродовж вуглеводного голодування.

Глюкозо-6-фосфат, який не зміг включитися в синтез глікогену печінки чи бути використаним для підтримання фізіологічної норми цукру крові, зазнає перетворень гліколітичним шляхом до піровиноградної кислоти, що декарбоксілює в ацетил-КоА і використовується для синтезу жирних кислот. Цей момент є спряженням вуглеводного і жирового обмінів. Деяка частка ацетил-КоА, яка бере свій початок від глюкозо-6-фосфату печінки використовується для синтезу холестерину (рис. 1.18).

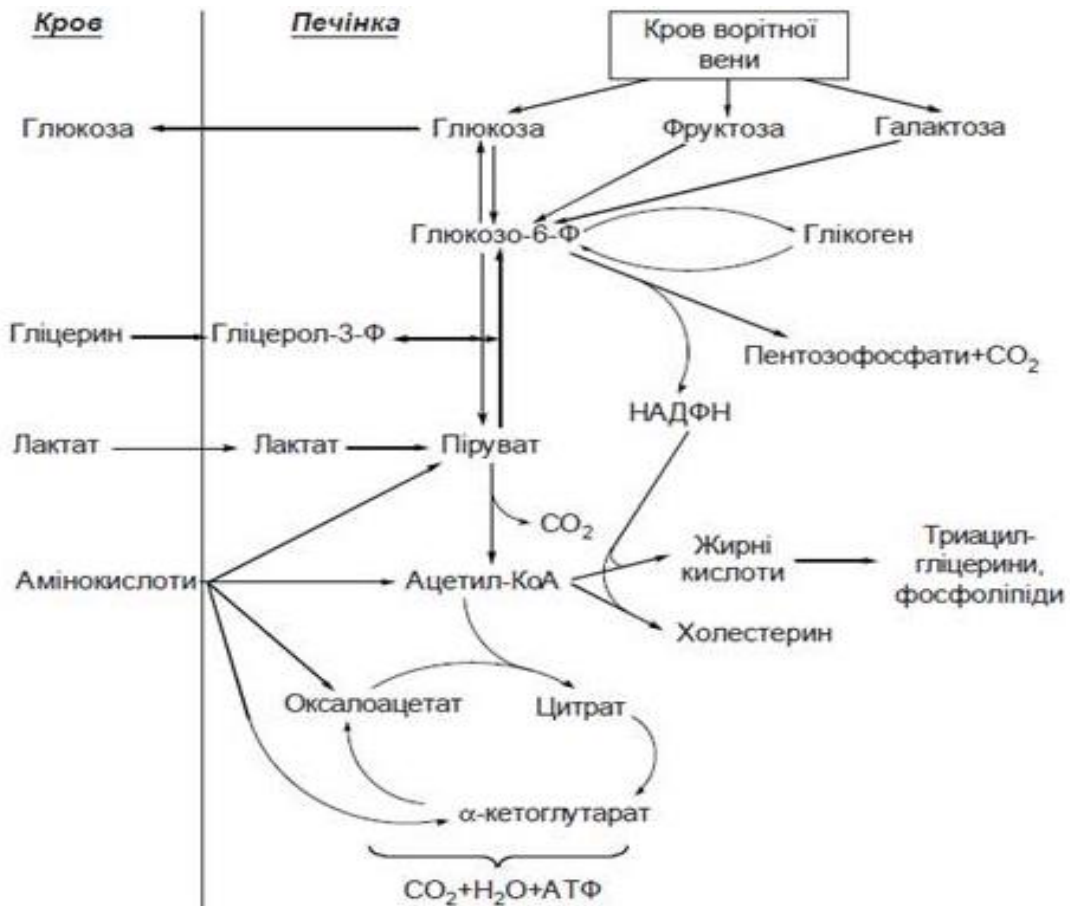


Рис. 1.18. Схема метаболізму вуглеводів у печінці

У результаті розпаду глюкозо-6-фосфату шляхом аеробного гліколізу, в циклі Кребса та в дихальному ланцюгу мітохондрій до CO₂ і H₂O виділяється енергія (38 моль АТФ на 1 моль глюкози), яка використовується для життєдіяльності печінки. Частково глюкозо-6-фосфат окиснюється у пентозофосфатному циклі, що сприяє відновленню НАДФН та синтезу пентоз нуклеїнових кислот.

Крім фосфоролізу глікогену у печінці існує й інший шлях утворення глюкози – глюконеогенез, тобто синтез глюкози з неуглеводних речовин: лактату, пірувату, амінокислот, гліцерину. Через добу вуглеводного голодування, коли запас глікогену печінки вичерпується, відбувається інтенсивний розпад білків м'язів до амінокислот, які слугують субстратом для глюконеогенезу. Молочна кислота використовується для синтезу глюкози і глікогену м'язів та печінки у відновному періоді після високоінтенсивної роботи, яка призвела до надміру її у тканинах. Усі ці шляхи глюконеогенезу включають стадію перетворення лактату, пірувату, гліцерину, амінокислот, ацил-КоА і ацетил-КоА в глюкозо-6-фосфат.

Обмін ліпідів

У печінці активно проходить більшість реакцій синтезу та розщеплення різних класів ліпідів, жирних кислот, холестерину, фосфоліпідів, гліколіпідів. Визначальна роль печінки в обміні ліпідів полягає у регулюванні окиснення жирів іншими тканинами. Ця функція реалізується через синтез у гепатоцитах тригліцеролів – ліпопротеїнів дуже низької щільності ЛПДНЩ та кетонових тіл. Утворюється також більша частина холестерину (рис. 1.19).

Під час значного фізичного навантаження, стресового стану, а також голодування у жировій тканині стимулюється ліполіз і вивільнення жирних кислот. Більшість з них потрапляє у кров і розноситься до органів і тканин. Приблизно 50% жирних кислот поглинає печінка і за умов достатньої кількості кисню окиснює їх до CO_2 і H_2O , а при його нестачі – синтезуються кетонові тіла: ацето-оцтова, бетагідоксимаєляна і ацетон. Рівень накопичення кетонових тіл, а особливо ацетону, залежить від ступеня гіпоксії. Кетонові тіла накопичуються також при голодуванні. З печінки вони дефундують в кров, переносяться до органів і в клітинах їх тканин використовуються як джерело енергії. Ацетон згубно впливає на організм і тому підлягає детоксикації. При переважанні пластичного обміну над енергетичним із жирних кислот синтезуються тригліцериди, фосфоліпіди і холестерин. З печінки вони переносяться кров'ю до периферійних тканин, де використовуються як джерело енергії.

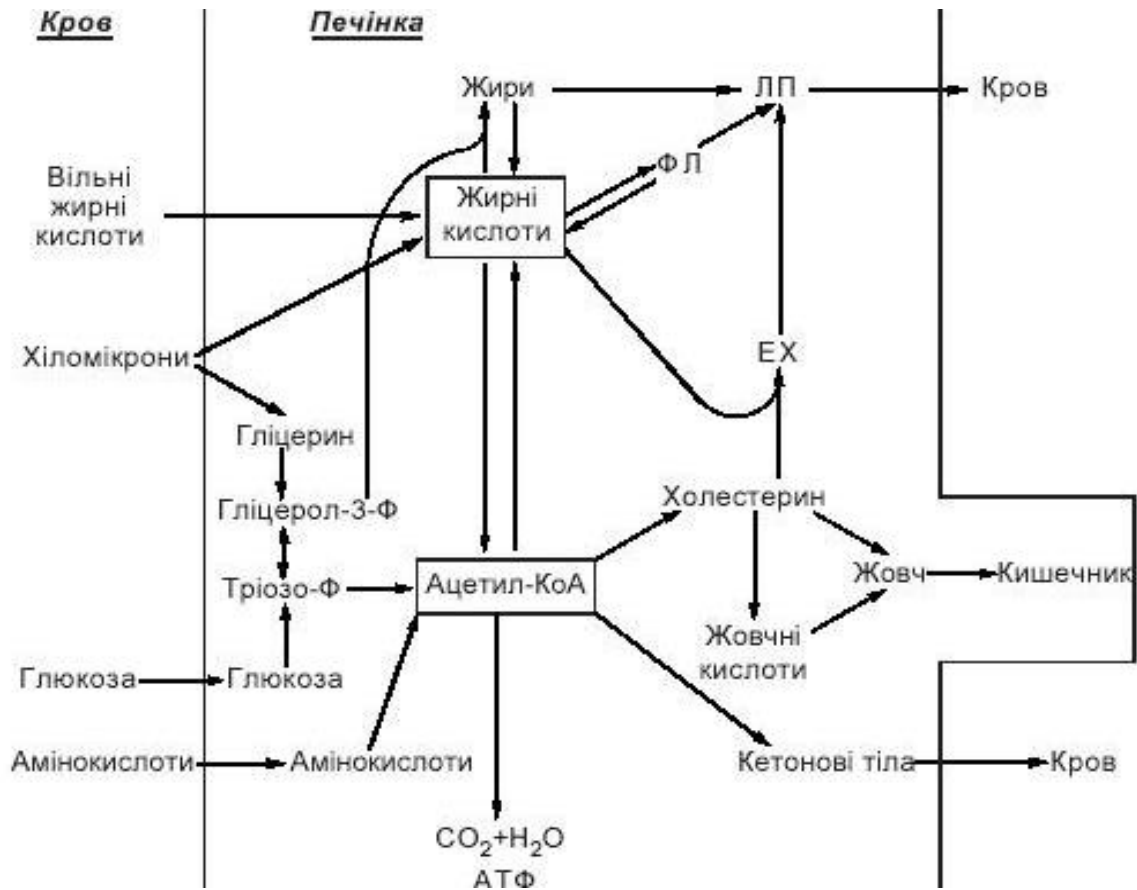


Рис. 1.19. Схема метаболізму ліпідів у печінці

ЛП – ліпопротеїни; ФЛ – фосфоліпіди; ЕХ – ефіри холестерину

Азотовий обмін у печінці

Печінка займає ключову роль в обміні білків і амінокислот. Усмоктуючись із кишківника амінокислоти з ворітної вени потрапляють у печінку, використовуються на синтез білків або розпадаються до кінцевих продуктів чи перетворюються на вуглеводи та ліпіди. У печінці відбувається взаємоперетворення амінокислот шляхом їх переамінування, дезамінування, декарбоксілювання. Відновне амінування кетокислот веде до синтезу замісних амінокислот. У гепатоцитах печінки начвний орнітиновий цикл, у процесі якого аміак (продукт дезамінування амінокислот) перетворюється у сечовину. Це основний шлях знешкодження токсичного аміаку. При ураженнях печінки її здатність до синтезу сечовини. У печінці синтезується приблизно 80% глобулінів плазми крові, синтез усіх альбумінів плазми крові, синтез факторів згортання, антизгортання та фібринолітичної системи крові, синтез гепарину.

Стосовно азотого обміну в печінці спостерігають такі патологічні стани:

а) гіпоальбумінемія – діагностична ознака гострої печінкової недостатності;

б) аміноацидурия – збільшення концентрації амінокислот у сечі з 2,9-4,3 до 21 ммоль/л.

Сечовина – продукт білкового катаболізму. За умов порушення синтезу сечовини, яке може відбуватися через відсутність ферменту аргінази, настає ензимопатія, що супроводжується накопиченням аміаку в тканинах. Це негативно впливає на клітини головного мозку. У результаті цього виникає печінкова енцефалопатія, яку завершує коматозний стан.

Утворення жовчі

Жовч – це рідкий секрет клітин печінки, який надходить у дванадцятипалу кишку. Жовч виконує роль емульгатора жирів, збільшуючи поверхню, на якій здійснюється їх гідроліз ліпазами, а також розчиняє продукти гідролізу. За допомогою жовчі підвищується активність панкреатичних і кишкових ферментів, особливо ліпаз. За участю жовчних солей відбувається утворення тонко дисперсних частинок жирів, унаслідок чого вони в невеликій кількості можуть усмоктуватися із тонкої кишки навіть без попереднього гідролізу. Компоненти жовчі стимулюють моторну та секреторну діяльність кишківника. Водночас, функція травлення може бути порушена за умови потрапляння жовчі у дванадцятипалу кишку чи шлунок, бо тоді відбувається нейтралізація соляної кислоти. Солі жовчних кислот утворюють із жирними кислотами надмолекулярні утворення – хіломікрони, з допомогою яких відбувається їх транспортування через кишкову стінку та проникнення у кров. Жовчеві кислоти беруть участь у процесах транспорту жиророзчинних вітамінів, холестерину, амінокислот і солей кальцію. Також, за участю жовчі екскретуються кінцеві продукти катаболізму біомолекул і ксенобіотиків. Жовч володіє бактеріоцидними властивостями.

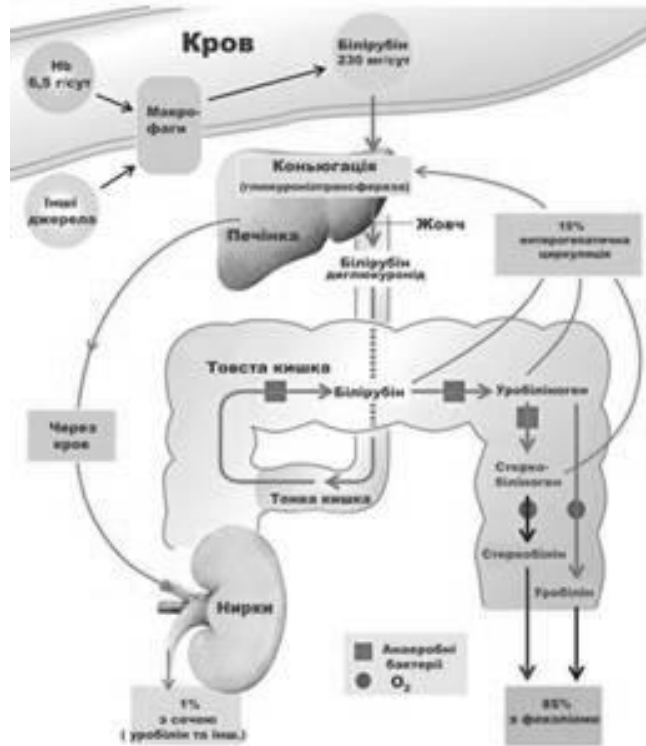


Рис. 1.20. Метаболізм жовчних пігментів

За добу у людини утворюється 500-700 мл жовчі. Компоненти жовчі: білки, жовчні кислоти, фосфоліпіди, жирні кислоти, холестерин, жовчні пігменти (білірубін – катаболізм гемоглобіну цитохромів, білівердин). Утворення жовчі відбувається постійно, але збільшується під час травлення під впливом складно-рефлекторних механізмів, які належать до першої фази жовчоутворення (вигляд, запах їжі, звуковий супровід), а також нейрогуморальних впливів, які діють під час другої фази жовчоутворення та жовчовиділення (рис. 1.20). До нервових впливів належить стимулювальний вплив парасимпатичної нервової системи, а до гуморальних – стимуляція жовчовиділення такими гормонами як гастрин, секретин, глюкагон тощо.

Детоксикаційна функція печінки

Однією із найважливіших функцій печінки є детоксикація хімічних речовин, які утворюються в процесі метаболізму в організмі і є її нормальними складовими, але мають токсичну дію і в надмірі можуть спричинятися до несприятливих впливів на організм, викликаючи загальнотоксичні,

некрозогенні, мутагенні та канцерогенні ефекти. Детоксикація цих речовин відбувається за рахунок здатності печінки до ферментативних процесів біотрансформації. Вони полягають у тому, що внаслідок ферментативних перетворень у печінці токсичні речовини перетворюються в гідрофільні еквіваленти з менш вираженими токсичними властивостями і легко виводяться із організму екскретуючими органами: нирками, кишківником, легенями, шкірою.

До сполук, що справляють токсичні ефекти належать також чужорідні хімічні сполуки, фармацевтичні препарати, засоби побутової хімії, харчові добавки (барвники, консерванти), пестициди, промислові отрути. Ці речовини називаються ксенобіотиками.

Біотрансформація ксенобіотиків та ендотоксинів полягає у перетворенні їх у гепатоцитах в молекулярні форми зі зміненими біологічними властивостями, які є водорозчинними і можуть виводитися зі сечею та жовчю з організму. Процеси біотрансформації відбуваються за двома стадіями.

1. Окиснювально-відновні та гідролітичні реакції, що каталізуються мікросомальними ферментами ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів за участю цитохрома P-450.

2. Реакції синтезу або кон'югації, що полягають у приєднанні продуктів I стадії до залишків глюкуронової, сірчаної кислот, гліцину та глутамінової амінокислот, $-CH_3$ та $R-CH_2-COO-$ радикалів.

Патологічні стани печінки

Найпоширеніші патологічні процеси, що вражають печінку є:

- 1). гепатит з ураженням клітин печінки;
- 2). цироз, при якому спостерігають посилене утворення фіброзної тканини, яке веде до зморщення тканини печінки і обструкції відтоку жовчі;
- 3). пухлини;
- 4). переродження печінки (ожиріння).

Гепатити супроводжуються перевищенням концентрації білірубіну сироватки крові на 2-4 мг%, що проявляється у пожовтінні склер очного яблука і позначається як жовтяниця. Їх розрізняють за етіологією.

1. Передпечінкові, пов'язані з гемолізом чи неефективним еритропоезом. Причинами таких станів можуть бути резус-конфлікт у новонароджених, переливання несумісної крові, радіаційне ураження тощо.

2. Постпечінкові, пов'язані з тим, що жовчні надходження у кишку порушені у зв'язку з такими захворюваннями як цироз, камені, пухлинні явища (карцинома), холангит.

3. Печінкові (паренхіматозні) жовтяниці мають часто фармакологічний характер, що обумовлюють застосування препаратів, які заважають поглинанню білірубіну. Захворювання, які викликають такий тип гепатиту мають вірусне походження (хвороба Боткіна), а також його спостерігають у недоношених дітей.

4. Ферментативні або спадкові жовтяниці. Вони виникають унаслідок ензиматичних порушень, що спричинені мутаційними змінами генів, відповідальних за синтез низки ферментів, які забезпечують обмін білірубіну (синдром Криглера-Найяра, хвороба Жильбера).

Біохімічні маркери, які використовують у діагностиці гепатитів, є такі: білірубин, АсАТ, АлАТ, лужна фосфатаза, γ -глю-трансфераза, уробілін, гемоглобін (занижений), ретикулоцити (підвищені).

Програмні питання

1. Загальна характеристика біохімії печінки.
2. Структурно-функціональна організація печінки.
3. Обмін вуглеводів у печінці.
4. Обмін ліпідів.
5. Азотовий обмін у печінці.
6. Утворення жовчі.
7. Детоксикаційна функція печінки.
8. Патологічні стани печінки.

1.7. КЛІНІЧНА БІОХІМІЯ НИРОК

Загальна характеристика біохімії нирок

Нирки – це парний орган, призначений для підтримання сталості внутрішнього середовища організму та виділення кінцевих продуктів обміну. У структурі нирок розрізняють зовнішній (корковий) шар та внутрішній (мозковий). Кожна нирка складається приблизно з мільйона функціональних одиниць – нефронів.

Тканина нирки містить багато води (близько 84%), що вказує на високий рівень метаболічних процесів. Про високу інтенсивність окиснювальних процесів у нирках свідчить значна їх здатність поглинати кисень. Основним енергетичним матеріалом для роботи нирок є вуглеводи. У них інтенсивно відбуваються гліколіз, кетоліз, аеробне окиснення і фосфорилування, що зумовлює найефективніше використання енергії та утворення найбільшої кількості АТФ. У корковій речовині нирок домінує аеробний тип обміну речовин, а в мозковій – анаеробний.

У нирках відбувається інтенсивний обмін білків. Також активні процеси трансамінування й дезамінування, що супроводжуються утворенням амоніаку.

Амоніак дифундує крізь клітинні мембрани в просвіт каналця, де з'єднується з протонами, утворюючи іон амоніаку.



Цей механізм є одним із шляхів знешкодження амоніаку. У результаті взаємодії аргініну та гліцину утворюється креатин. Далі креатин фосфорилується й претворюється на макроергічну сполуку – креатинфосфат, з якого при дефосфорилуванні утворюється креатинін. У сечі здорових дорослих людей креатину в нормі немає, а є креатинін – кінцевий продукт, що екскретується із сечею.

Нирки виконують такі функції:

- екскреторну;
- регулюють водно-сольовий баланс;
- регулюють кислотно-основну рівновагу;
- регулюють осмотичний тиск рідин організму;
- регулюють артеріальний тиск організму;
- стимулюють еритропоез.

Механізм сечоутворення

Сеча – це рідина, в якій містяться органічні й неорганічні речовини, що виводяться з організму. Із сечею виходить надлишок води, в якій розчинені кінцеві продукти азотого обміну; продукти гниття білків, що всмоктуються в кишківнику і через кров надходять до печінки; мінеральні солі та сторонні для організму речовини (ксенобіотики). Із сечею виділяються також гормони, вітаміни та їх похідні.

В основі утворення сечі є три процеси: фільтрація, реабсорбція та секреція (рис. 1.21).

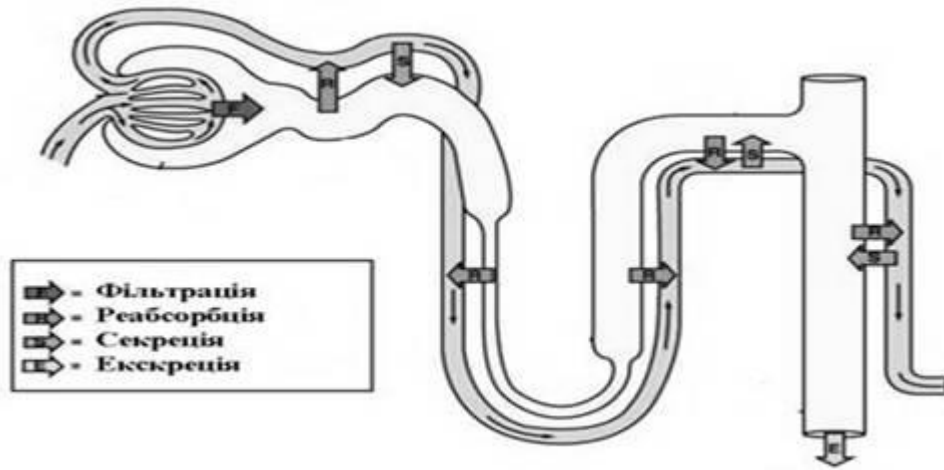


Рис. 1.21. Механізм сечоутворення

Клубочкова фільтрація води та низькомолекулярних компонентів плазми обумовлена різницею між гідростатичним тиском крові в капілярах клубочків, онкотичним тиском білків плазми крові та гідростатичним тиском ультрафільтрату плазми крові в капсулі клубочка (пасивний процес).

Клубочковий фільтр – це ультрафільтрат плазми (первинна сеча), тобто практично однаковий з плазмою за складом, за винятком майже повної відсутності білків. Це пов'язано з тим, що ендотелій утворює бар'єр для лейкоцитів та еритроцитів крові, а базальна мембрана, яка проникна для води й низькомолекулярних речовин, непроникна для більшості макромолекул. Білки з молекулярною масою меншою, ніж в альбуміну, проходять крізь мембрану.

Швидкість клубочкової фільтрації в нормі становить приблизно 120 мг/хв, що еквівалентно 180 л/добу. Однак при цьому за добу утворюється лише 1-2 л сечі; основна кількість фільтрату реабсорбується в нефроні. За добу епітелій каналців зворотно всмоктує значну кількість речовин: 179 л води, 1 кг NaCl, 500 г NaHCO₃, 250 г глюкози, 100 г вільних амінокислот. Зворотного всмоктування не зазнають сечовина, сечова кислота, креатинін та інші кінцеві продукти обміну, непотрібні організмові. Отже, другим етапом сечоутворення є реабсорбція (рис. 1.22).

Крім реабсорбції у каналцях відбувається ще й додаткова секреція лугів, кислот, деяких пігментів, лікарських речовин тощо. Унаслідок цих процесів, тобто зворотного всмоктування речовин, а також додаткової секреції, первинна

сеча поступово перетворюється на вторинну. Ця сеча вже істотно відрізняється за своїм складом від плазми крові.

До складу вторинної сечі входить понад 200 речовин, зокрема: сечовина, сечова кислота, креатинін, ферменти, вітаміни, гормони, пігменти (урохром, урохромоген, уроеритран, уробіліноген), амінокислоти (глутамінова, аспарагінова кислоти, глутамін, гістидин); конюгати; солі амонію, натрію, калію, кальцію, магнію; неорганічні (хлороводнева, фосфатна, сульфатна) та органічні (щавелева, глюкуронова, бурштинова) кислоти; солі органічних кислот (оксалати, урати); мікроелементи (йод, кобальт, цинк, залізо, мідь), феноли та їх ефіри; нейтральна сірка.

Таким чином, внаслідок переміщення крові через нирки відбувається очищення її від різних непотрібних і шкідливих речовин. Для оцінювання стану очищення організму від цих речовин існує показник клубочкової фільтрації, так званий кліренс (очищення). Кліренс будь-якої речовини виражають кількістю мілілітрів плазми крові, яка очищується від речовини за 1 хв при проходженні через нирки. Речовинами, за якими визначають клубочкову фільтрацію, є сечовина, креатинін, інулін, манітол.

Кліренс визначають за формулою:

$$C = K_c / K_{пл} \times V$$

де C – кліренс; K_c – концентрація речовини у сечі, мг%; $K_{пл}$ – концентрація речовини в плазмі, мг%; V – кількість сечі, мл за 1хв.

Чітке зниження клубочкової фільтрації при запальних захворюваннях нирок супроводжується зменшенням виділення з організму кінцевих продуктів обміну речовин, зокрема сечовини, сечової кислоти, креатиніну та інше, що призводить до так званої азотемії (підвищення концентрації цих компонентів у сироватці крові).

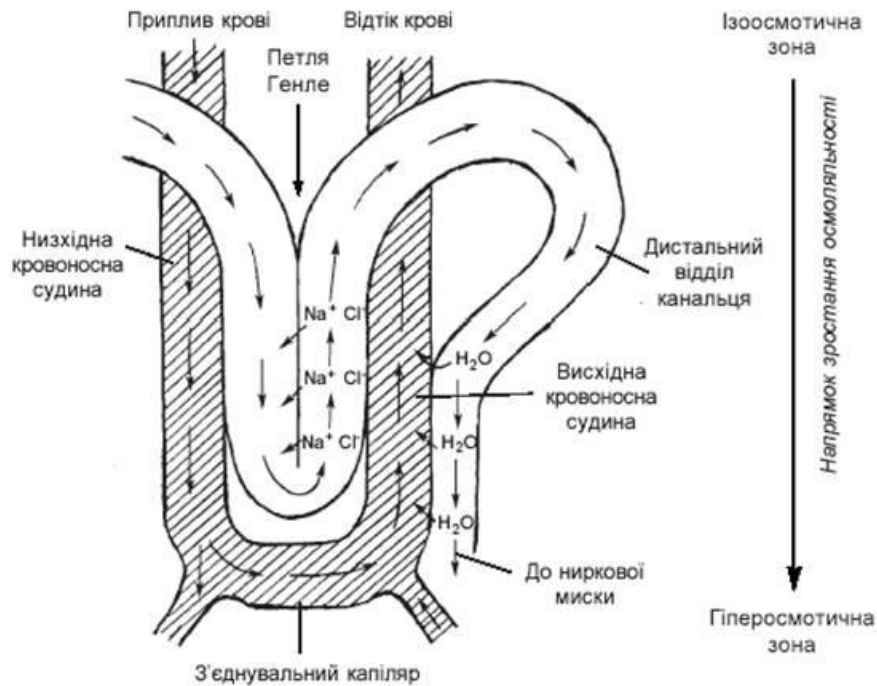


Рис. 1.22. Механізми реабсорбції речовин у каналцях нирок

Нирки також виконують внутрішньосекреторні функції. Вони контролюють рівень артеріального кров'яного тиску. Деякі різновиди гіпертонії людини пов'язані з різними нирковими порушеннями. До виникнення цієї гіпертонії має відношення ренін, що синтезується у нирках. Під дією реніну утворюється ангіотензин. Ангіотензин діє безпосередньо на надниркові залози, стимулюючи виділення альдостерону, який викликає затримання в організмі іонів натрію. Порушення водно-сольового обміну веде до змін у функціонуванні ренін-ангіотензинової системи. Синтезовані в нирках простагландини змінюють чутливість ниркових клітин до дії певних гормонів.

У нирках синтезується також еритропоетин, який стимулює кісткомозковий еритропоез. Синтез еритропоетину стимулюють значні крововтрати, шок, гіпоксія тощо.

Ниркова регуляція тиску крові

Нирки контролюють рівень артеріального кров'яного тиску. До виникнення гіпертонії має відношення ренін, що виробляється нирками. Він діє на білок плазми ангіотензиноген, що синтезується в печінці, і відщеплює від

нього поліпептид – ангіотензин I. У хворих на есенціальну гіпертонію вміст реніну в плазмі підвищений. Пресорна дія реніну викликається ангіотензином II, який утворюється з ангіотензину I. Утворення і виділення реніну здійснюється юкстагломерулярним апаратом. Крім того, зменшення об'єму крові та позаклітинної концентрації іонів натрію або калію стимулює поза клітиною посилення синтезу і виділення реніну. Ангіотензин II діє безпосередньо на надниркові залози, стимулюючи виділення альдостерону, що викликає затримку в організмі іонів натрію. Гіпертензивна дія ангіотензину II регулюється також кінінами плазми, які підвищують проникність капілярів і розширюють судини, що спричиняє зниження артеріального тиску (рис. 1.23). До кінінів належать калідин і брадикінін. Порушення водно-сольового обміну призводять до змін функціонування ренін-ангіотензинової системи. У нирках синтезується еритропоетин, що стимулює кістково-мозкове кровотворення.



Рис. 1.23. Ниркова регуляція тону судин (за В.Н. Оріховичем та ін.)

Патологічні стани нирок

Захворювання нирок – дуже поширена патологія, яка спостерігається в 7-10% дорослого населення. Ураження нирок може бути самостійним або виникає на тлі будь-якого іншого захворювання.

Необхідно зазначити, що при нефрологічних захворюваннях лабораторна діагностика має особливо важливе значення.

Таблиця 1

Біохімічні тести функцій нирок

№	Показники	Зміни концентрації показників при патології	
		у плазмі	у сечі
1.	Креатинін	↑ патологія нирок, гостра та хронічна ниркова недостатність, обтурація сечових шляхів нижче за рівень нирок, діабетичне ураження нирок; ↓ зменшення м'язової маси, вагітність (I –II триместри)	↑ ретенційні азотемії, недостатність функцій нирок; ↓ дегенерація нирок, амілоїдоз нирок, міопатії, міозити, міоглобінурія, гіпертермія, кахексія, м'язові перенавантаження
2.	Сечовина	↑ патологія нирок, гостра та хронічна ниркова недостатність, ниркова гіпертонія; обтурація сечових шляхів; ↓ вагітність (іноді), безбілкова дієта, парентеральне харчування, порушення всмоктування	↓ гостра та хронічна ниркова недостатність, уремія, нефрит у дитячому віці, вагітність
3.	Сечова кислота	↑ подагра, ниркова недостатність, полікістоз нирок, хронічна свинцева нефропатія, зловживання алкоголем; ↓ гепатоцеребральна дистрофія (хвороба Вільсона –Коновалова), деякі злоякісні новоутворення	↑ лейкоз, подагра, цистиноз, істинна поліцімія
4.	Трансаміні-диназа	«+» ураження нирок (хронічний пієлонефрит, хронічний нефрит, хронічний нефрит з гіпертензивним синдромом, нефротичний синдром)	–

5.	Аланінаміно-пептидаза	«+» ураження ниркової тканини (гломерулонефрит, інфаркт нирки, трансплантація нирок)	
6.	Лактатдегідрогеназа	↑ гостра та хронічна ниркова недостатність	–
7.	Лужна фосфатаза	↑ хронічний гломерулонефрит і хронічний пієлонефрит	–
8.	γ-глутамілтрансфераза	↑ хронічний гломерулонефрит і хронічний пієлонефрит	–

Найпоширеніші захворювання нирок та їх біохімічні констеляції

Гострий гломерулонефрит – гостре імунозапальне захворювання, при якому насамперед уражений клубочковий апарат.

Біохімічні зміни схематично відображають так:

у сироватці – ↑ креатинін, сечовина, холестерол, ↓ загальний білок; у сечі – ↑ білок.

Хронічний гломерулонефрит – запальне захворювання обох нирок, яке виникає внаслідок перенесеного гострого стрептококового нефриту й інших системних захворювань.

Біохімічні зміни:

у сироватці – без суттєвих змін, а в сечі з'являється білок.

Хронічний пієлонефрит – інфекційно-запальне захворювання, при якому запальний процес уражає не тільки миски, а й саму ниркову тканину.

Такі захворювання проявляються у фазах загострення або ремісії.

Біохімічні зміни:

у сироватці – ↑ креатинін, потім ↑ сечовина, залишковий азот, сечова кислота, глюкоза, ↓ натрій, хлор.

у сечі – ↓ сечова кислота.

Гостра ниркова недостатність – гостре порушення основних ниркових функцій, що виникає внаслідок патологічного впливу на її паренхіму зовнішніх і внутрішніх чинників.

Біохімічні зміни:

у сироватці – ↑ калій, магній, амоніак, сечова кислота та індикан.

у сечі – ↑ білок.

Хронічна ниркова недостатність – прогресуюче захворювання, обумовлене погіршенням функції клубочків і канальців до стану, при якому нирки не підтримують гомеостаз.

Біохімічні зміни:

у сироватці – ↑ креатинін, сечовина, сечова кислота, хлор, ↑ калій, фосфати, магній, ↓ кальцій, рН.

у сечі – ↓ сечовина.

Нефротичний синдром – стан, який характеризується комплексом клініко-лабораторних змін, що спостерігаються як при первинних захворюваннях, так і при вторинних ураженнях.

Біохімічні зміни:

у сироватці – ↓ α -глобуліни, ↑ γ -глобуліни, ліпіди.

у сечі – ↑ білок.

Нефроз – захворювання нирок з дегенеративними змінами епітелію ниркових канальців і базальної мембрани капілярних петель клубочків та порушенням обмінних процесів – водно-солов'яного, білкового, холестеринового тощо.

Біохімічні зміни:

у сироватці – ↓ білок, альбуміни, α -глобуліни, ↑ γ -глобуліни, ліпіди, ↑ гіалуронідаза;

у сечі – ↑ білок.

Нефросклероз – патологічний процес у нирках. Він обумовлений склеротичними ураженнями ниркових артеріол, розростанням сполучної тканини, атрофією паренхіми.

Біохімічні зміни:

у сироватці – ↑ ренін, ангіотензин II, ; залишковий азот, хлориди;

у сечі – ↑ білок.

Амілоїдоз нирок – захворювання, при якому в усіх структурах нирок відбувається відкладення амілоїду (патологічного білка), що викликає порушення їх функцій та розвиток хронічної ниркової недостатності.

Біохімічні зміни:

у сироватці – ↓ білок, альбуміни, ↑ холестерол, β-ліпопротеїни, триацилгліцероли;

у сечі – ↑ білок, γ-глобулін, фібриноген, потім глюкозурія; ↑ амінокислоти, калій.

Лабораторна діагностика при захворюваннях сечовидільної системи є одним із найскладніших видів діагностики і базується на використанні різних методичних способів, спрямованих на встановлення складових сечі та оцінюванні загального біохімічного статусу хворого.

Властивості й склад сечі

Кількість сечі (діурез) у здорової людини становить 1000-2000 мл на добу. Добовий діурез змінюється від характеру дієти, умов праці, температури середовища тощо. Вживання великої кількості води, фруктів, ягід і овочів, багатих на воду, супроводжується збільшенням діурезу до 2000-3000 мл, і навпаки, споживання сухих продуктів, особливо солоних, обмеження води призводить до зменшення діурезу (700 і менше). Зменшується діурез при роботі у гарячих цехах, у спеку, коли людина втрачає воду переважно з потом. Збільшення діурезу (поліурія) спостерігається при багатьох захворюваннях, особливо цукровому і нецукровому діабеті, а також при застосуванні сечогінних засобів. Зниження добової кількості сечі (олігурія) спостерігається при лихоманці, проносах, блюванні, гострих нефритах, серцевій недостатності тощо. Повна зупинка виділення сечі (анурія) буває при отруєнні свинцем, арсеном, сильних стресах, сечокам'яній хворобі. Тривала анурія призводить до уремії. У нормі вдень виділяється сечі у 3-4 рази більше, ніж уночі. Але деякі патологічні стани (серцева декомпенсація, цукровий діабет, хвороби нирок)

проявляються переважанням нічного виділення сечі над денним. Такий стан називається ніктурією.

Колір сечі. Звичайно сеча має бурштиновий або солом'яно-жовтий колір. Головними її пігментами є урохром, що утворюється з уробіліну або уробіліногену, уроеритрин, що, вірогідно, є похідним меланіну; уропорфірини, рибофлавін тощо. При зберіганні в результаті окиснення уробіліногену, сеча темніє. Така ж сеча спостерігається при екскреції білірубіну, що характерне при обтураційних жовтяницях, а також жовтяницях печінкового походження. При патологічних станах сеча може набувати різних відтінків. Так, червоний або рожево-червоний колір сечі буває при гематурії, гемоглобінурії, під час приймання амідопірину, сантоніну й інших лікарських середників. Висока концентрація уробіліну і білірубіну може надавати сечі бурого або червоно-бурого відтінку. Зелений або синій колір сечі спостерігається при посиленні гниття білків у кишківнику, яке зумовлює утворення індоксилсірчаних кислот. Останні, розкладаючись, утворюють індиго.

Прозорість. Свіжовипущена сеча – прозора. При стоянні мутнішає у зв'язку з наявністю в ній муцинів і клітин епітелію слизової оболонки сечовивідних шляхів та солей щавелевої кислоти (оксалатів) і сечової (уратів). Сеча каламутніє й у хворих із запальними процесами сечовивідних проток, коли в сечу потрапляють гній, білок, клітини крові тощо.

Густина сечі в середньому дорівнює 1,012-1,020, залежно від концентрації розчинених речовин, і протягом доби коливається в межах від 1,002 до 1,035 г/см³. Підвищення густини спостерігається при посиленні екскреції органічних й неорганічних речовин. Так, у сечі хворих на цукровий діабет містяться цукор, кетоніві тіла, що зумовлюють її високу густину (до 1,035). Підвищений діурез із низькою питомою масою сечі буває у хворих на нецукровий діабет. При порушеннях концентраційної функції нирок постійно виділяється сеча з низькою густиною, близькою до первинної сечі (1,010) – ізостенурія. Олігурія, що супроводжує гострий нефрит, проявляється високою густиною сечі.

Реакція сечі. У нормі при змішаній їжі сеча кисла або слабо кисла (рН=5,3-6,8). Споживання переважно м'ясної їжі веде до кислотної реакції сечі, овочевої – лужної. Лужна реакція сечі – у хворих на цистит і пієліт, що пов'язано з розкладом сечовини в міхурі й утворенням аміаку; після блювання; споживання лужних мінеральних вод тощо. Кисла реакція сечі буває у хворих на цукровий діабет, при лихоманках і голодуванні.

Запах сечі. Свіжовипущена сеча має специфічний запах, зумовлений, головним чином, наявністю в ній летких кислот. Сеча здорових людей може мати різний запах, залежно від виду харчування. Споживання часнику, хрону, цибулі надає специфічного запаху сечі. Вживання ліків, а також деякі захворювання теж можуть надавати їй специфічного запаху.

Хімічний склад сечі

У сечі міститься багато (близько 200) різних органічних і неорганічних речовин.

Органічні речовини сечі

Білки. Здорова людина за добу виділяє із сечею до 30 мг білка, який звичайними лабораторними методами не виявляється. Це низькомолекулярні білки плазми крові або інших тканин і органів, ферменти, наприклад, пепсин, трипсин, підшлункова амілаза. У сечу потрапляють білки злущених клітин сечовивідних органів. Збільшення вмісту білків у сечі (протеїнурія) свідчить про патологічний стан. Запальні процеси нирок (гломерулонефрити) супроводжуються підвищенням проникності базальних мембран клубочків нефрону, фільтрації білків і появи їх у сечі. При нефрозах порушується реабсорбція білків у каналцях. Сечовина становить основну масу органічного залишку сечі. Доросла людина за добу виділяє із сечею 20-35 г сечовини. Зменшення її концентрації спостерігається при обмеженні білка в раціоні, порушенні функції печінки. Кількість сечовини знижується при ацидозі, оскільки значна частина NH_3 використовується для нейтралізації кислот. Разом із тим, ураження нирок (нефрити) супроводжується погіршенням виділення

сечовини в сечу і нагромадженням її у крові - настає отруєння організму продуктами азотного обміну (уремія). Домінують харчування білковою їжею, а також захворювання, що пов'язані з посиленням розпадом білків (цукровий діабет, злоякісні пухлини, деякі інфекційні хвороби, що супроводжуються лихоманкою), зумовлюють підвищення рівня сечовини в сечі.

Сечова кислота. За добу виводиться 0,6-1,0 г сечової кислоти. Зменшення її виділення буває при харчуванні переважно вуглеводною їжею (не містить пуринів). М'ясні продукти, ікра, багаті на нуклеопротейни, є причиною підвищення сечової кислоти в крові й сечі. Підвищене виділення сечової кислоти буває при лейкозах, після прийому аспірину, кортикостероїдів. Унаслідок слабкої розчинності сечової кислоти та її солей (уратів) вони можуть утворювати камінці в сечовивідних шляхах. При багатьох захворюваннях (подагра, опікова і променева хвороби), пов'язаних із порушенням обміну білків і нуклеїнових кислот, уміст сечової кислоти в крові й сечі може значно підвищуватися.

Креатинін і креатин. У нормі доросла людина виділяє 12 г креатиніну за добу. Кількість виділеного креатиніну людини віддзеркалює її м'язову масу. У чоловіків на кожний 1 кг маси тіла за добу виділяється 18-32 мг креатиніну (креатиніновий коефіцієнт), а в жінок 10-25 мг. Синтез креатину, з якого утворюється креатинін, відбувається в нирках і печінці. Тому при ураженнях печінки і нирок кількість креатиніну в сечі зменшується. Концентрація креатиніну в сечі зменшується при атрофії м'язів та в інших випадках. При втраті білкової маси тіла внаслідок тривалого негативного азотогового балансу виділення креатиніну зменшується, а креатину зростає, але їх сумарне виділення лишається сталим. Це спостерігається при цукровому діабеті, гіпертиреозі, лихоманці, голодуванні. Виділення креатину в дітей більше, ніж у дорослих, у жінок більше, ніж у чоловіків. Посилене виділення креатину буває у вагітних жінок і в ранньому післяпологовому періоді. Креатинурія буває у літніх людей як наслідок атрофії м'язів. Найбільший його вміст спостерігається при патології м'язової системи, особливо при міопатії та м'язовій дистрофії.

Амінокислоти. За добу здорова людина виділяє із сечею до 23 г амінокислот. Уміст амінокислот у сечі зростає при різних патологічних станах, що супроводжуються розпадом тканинних білків, а саме: травмах, променевої і опікової хворобі, порушеннях функцій печінки. Є спадкове порушення обміну окремих амінокислот. Наприклад, фенілкетонурія, що зумовлена спадковою нестачею в печінці фенілаланінгідроксилази; алкаптонурія, при якій у сечі різко зростає вміст гомогентизинової кислоти – проміжного продукту обміну тирозину.

Парні сполуки. Гіпурова кислота утворюється при сполученні у печінці бензойної кислоти з гліцином. У добовій сечі її 0,6-1,5 г. Споживання продуктів рослинного походження, зокрема ягід і фруктів, де багато бензойної кислоти, призводить до підвищеного виділення гіпурової кислоти. Аналогічно і за умов посилення гниття білків у кишківнику. У клініці для з'ясування антитоксичної функції печінки проводять пробу Квіка: визначають уміст гіпурової кислоти в сечі після введення бензоату натрію (6 г).

Індикан (калієва сіль індоксилсірчаної кислоти). За добу виділяється 10 - 25 мг індикану. Його екскреція зростає при посиленні процесів гниття в кишківнику (надмірне вживання м'ясних продуктів і послаблення функції кишківника), а також при хронічних інфекційних захворюваннях, що супроводжуються розпадом білків, наприклад туберкульоз легенів.

Органічні кислоти. У сечі здорової людини завжди виявляють незначну кількість органічних кислот: мурашину, оцтову, масляну, β -оксимасляну, ацетооцтову тощо.

Вітаміни. Із сечею виділяються майже всі вітаміни. Найбільше в сечу потрапляють водорозчинні вітаміни.

Гормони. У сечу потрапляють гормони та продукти їх обміну. Вміст їх змінюється залежно від функціонального стану організму, зокрема печінки та ендокринних залоз. У клініці використовують визначення 17 – кетостероїдів продукти перетворень кортикостероїдів і чоловічих статевих гормонів. При гіперфункції кори наднирників їх кількість зростає.

Уробілін. Уробілін (стеркобілін) завжди є у сечі у незначній кількості. Але у хворих на гемолітичну та печінкову жовтяницю вміст його значно зростає, що пов'язане з пригніченням здатності печінки розкладати мезобіліноген (уробіліноген), який потрапляє з кишківника. Призупинення надходження жовчі в кишківник унаслідок закупорення їх жовчовидільних шляхів викликає зникнення із сечі уробіліногену та появу в ній білірубіну.

Білірубін. Сеча здорової людини практично не містить білірубіну. Білірубінурія спостерігається при закупоренні жовчної протоки й ураженні паренхіми печінки. Підвищення концентрації прямого білірубіну в крові зумовлює появу його й у сечі.

Глюкоза. Сеча здорової людини практично не містить глюкози. Підвищення кількості глюкози в сечі може спостерігатися, коли її у крові більше 8-9 мМ/л (нирковий поріг глюкози). Глюкозурия відзначається при цукровому і стероїдному діабеті, гіперфункції щитовидної залози, введенні кортикотропного гормону та в інших випадках. У деяких випадках глюкозурия може бути при нормальній концентрації глюкози у крові. Це – ниркова глюкозурия, яка є наслідком порушення реабсорбції глюкози.

Галактоза. Спостерігається в сечі дітей за умов порушення процесів травлення або перетворення галактози в глюкозу. У немовлят галактозурия часто поєднується з лактозуриею.

Кетонові тіла. Добова сеча містить 20-50 мг кетонових тіл. Деякі патологічні стани, зокрема цукровий діабет, призводять до зростання концентрації кетонових тіл у сечі, кількість їх може сягати 20-50 г і більше. Кетонурія спостерігається також при голодуванні, надмірному вживанні жирів на тлі обмеження вуглеводів тощо.

Кров. Поява в сечі крові (гематурія) або гемоглобіну (гемоглобінурія) може бути при ураженні сечовивідних шляхів або нирок (при проходженні камінців і крововиливах у нирки).

Порфірини. У здорових людей сеча містить дуже малу кількість порфіринів I типу. Порфіринурія спостерігається при деяких захворюваннях печінки, кишкових кровотечах, інтоксикаціях свинцем. Виділення порфіринів

зростає у хворих на злоякісну анемію та з ураженням печінки. При вроджених порфіріях настає надмірне продукування порфіринів I типу (уропорфірин I, копропорфірин I). Гостра порфірія проявляється значною екскрецією із сечею уропорфірину III, копропорфірину III та порфобіліногену. Виділення копропорфірину III спостерігається також у хворих зі свинцевим отруєнням.

Мінеральні компоненти сечі

У добовій сечі здорової людини міститься 15-25 г мінеральних компонентів, найбільше хлориду натрію (8-16 г) і калію. Підвищується вміст останнього, якщо людина харчується здебільшого рослинною їжею.

Кальцій і магній. У добовій сечі міститься 0,1-0,3 г кальцію. При концентрації кальцію в крові, нижчій ніж 8 мг%, виділення його із сечею майже припиняється. Це спостерігається при гіпофункції паращитовидних залоз, вагітності тощо. Магнію в добовій сечі є – 0,03-0,18 г. Кількість **заліза**, що виділяється із сечею за добу, незначна (близько 0,2-0,3 мг). Однак його вміст зростає при гемолітичних анеміях та інших хворобах, які пов'язані з гемолізом.

Фосфор виділяється із сечею переважно у вигляді однозаміщених фосфатів калію чи натрію. При ацидозі (підвищенні кислотності) двозаміщені фосфати, наприклад Na_2HPO_4 , реагують із кислотами і перетворюються в однозаміщені (NaH_2PO_4), які виводяться із сечею.

Сірка виділяється із сечею у вигляді сульфатів і парних сполук.

Аміак міститься у вигляді сульфату і хлориду амонію. Споживання білкової їжі призводить до зростання вмісту солей амонію в сечі, а рослинної – до зменшення. Концентрація амонійних солей у сечі зростає при посиленні утворення кислот (голодування, цукровий діабет тощо), для нейтралізації яких використовується аміак.

Патологічні компоненти сечі

До основних патологічних компонентів сечі належать білки, вуглеводи, кетонові тіла, жовчні та кров'яні пігменти.

Білки. Здорова людини за добу виділяє із сечею до 30 мг білка, який звичайними лабораторними методами не виявляється. Як правило, із сечею виділяються низькомолекулярні білки плазми крові або інших тканин і органів.

Підвищення вмісту білків у сечі дозволяє визначати їх звичайними лабораторними методами і свідчить про патологічний стан. При цьому вміст білка у сечі зростає переважно за рахунок білків плазми крові або клітин сечовивідних шляхів, тобто виникає протеїнурія.

Протеїнурія може бути ниркова, яка виникає при органічному ураженні нефрона, та позаниркова, яка є результатом ураження сечовивідних і статевих шляхів.

Запальні процеси нирок (гломерлонефрити) супроводжуються підвищенням проникності базальних мембран клубочків нейрона. При нефрозах порушується реабсорбція низькомолекулярних білків у канальцях, що зумовлює вихід білків у сечу.

Незважаючи на впровадження кліренсових, інструментальних і морфологічних методів, лабораторне дослідження сечі відіграє важливу роль у діагностиці й лікуванні ренальної та екстраренальної патології. Одним із найпоширеніших симптомів захворювання нирок є протеїнурія (поява білка у сечі).

Концентрація білка в сечі, його якісні характеристики визначаються функціональним станом гломерулярного бар'єру та канальцевого апарату, особливостями гемодинаміки, концентрацією та якісним складом протеїнів плазми.

Глюкоза. Сеча здорової людини містить незначну кількість глюкози, яку звичайними лабораторними методами не виявляють. Підвищення кількості глюкози в сечі може спостерігатися тоді, коли вміст її у крові перевищує 8-9 ммоль/л (нирковий поріг глюкози). Але в деяких випадках глюкозурія може виникати при нормальній концентрації глюкози у крові. Це так звана ниркова глюкозурія, яка є наслідком порушення зворотного всмоктування глюкози в ниркових канальцях.

Розрізняють кілька видів глюкозурії:

– фізіологічна (при надходженні з їжею великої кількості вуглеводів, після емоційного напруження);

– позаниркова (цукровий діабет, цироз печінки, панкреатит, рак підшлункової залози, інсульти, отруєння чадним газом, морфіном, хлороформом);

– ниркова (хронічні нефрити, нефрози, амілоїдоз, гостра ниркова недостатність, отруєння фосфором).

Глюкозурія відзначається при цукровому і стероїдному діабеті, гіперфункції щитовидної залози. У хворих на цукровий діабет уміст глюкози в сечі може зрости до 5-10%.

Кетонові тіла (ацетон, ацетооцтова та β -оксимасляна кислоти). У нормальній сечі ці сполуки зустрічаються в дуже малій кількості (не більше ніж 0,01 г на добу) і не виявляються звичайними якісними пробами. При виведенні великої кількості кетонових тіл якісні позитивні проби – це явище патологічне, бо свідчить про кетонурію. Кетонурія можлива при цукровому діабеті, голодуванні, надмірному вживанні жирів тощо.

pH. Окрім біохімічних показників, які характеризують стан ниркової тканини, важливе клініко-діагностичне значення має також хімічний показник рН сечі. Норма рН сечі коливається в інтервалі 5,0-7,0 (як правило 6,0), тобто реакція сечі є слабокислою.

Кисла реакція сечі (рН менше ніж 5,0) спостерігається за певних умов:

– за фізіологічних умов (перенавантаження м'ясними продуктами);
– при респіраторному і метаболічному ацидозі (діабетичній комі, серцевій недостатності);

– гострому нефриті;

– подагрі;

– туберкульозі нирок.

Лужна реакція сечі (рН більше 7,0) спостерігається за таких умов:

– при овочевій дієті;

– метаболічному й респіраторному алкалозі (підвищеній кислотності шлункового соку, після сильного блювання, під час розсмоктування набряків);

– активних запальних процесах у сечових шляхах;

– хронічній нирковій недостатності.

Після вживання рослинної їжі або великої кількості лужних мінеральних вод сеча набуває лужних властивостей, рН її перевищує 7,0. Така ж сама реакція сечі спостерігається під час запальних процесів у сечовидільних шляхах. Зміна реакції сечі від слабокислої до слаболужної є сигналом для детального обстеження стану нирок та сечовидільної системи. Слід пам'ятати про те, що лужна сеча може з'являтися під впливом лікарських препаратів.

У дітей лужна сеча спостерігається при перегріванні внаслідок гіпервентиляції, тому, відпочиваючи в умовах жаркого клімату, необхідно уважно слідкувати за рН сечі у дитини. Ознакою перегріву буде значення рН більше 7,0. Кислотність сечі визначають за допомогою тест-смужок, наприклад, «рН-тест».

Показники глюкозурії, кетонурії, рН сечі легко визначають день у день, використовуючи тест-смужки «Глюкотест», «Ацетон-тест», «рН-тест», «Пентафан».

Програмні питання

1. Загальна характеристика біохімії нирок.
2. Механізм сечоутворення.
3. Ниркова регуляція тиску крові.
4. Патологічні стани нирок.
5. Властивості й склад сечі.
6. Хімічний склад сечі.

1.8. КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБМІНУ РЕЧОВИН У НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЯХ

Білковий метаболізм та його порушення

Обмін білків займає головне місце в метаболізмі речовин в організмі людини. Його порушення є причиною переважної більшості патологій. Знання причин і проявів патологічних порушень білкового обміну на всіх етапах та відповідних клініко-біохімічних показників, уміння правильно їх

інтерпретувати необхідні для точної діагностики захворювань і правильного лікування.

Інтегральним показником білкового метаболізму є *азотовий баланс*. Азотовий баланс – це добова різниця між кількістю нітрогену, який виділився з організму в складі нітрогеновмісних компонентів сечі та калу (сечовина, сечова кислота, амінокислоти, солі амонію) і кількістю нітрогену білків, що надійшли з їжею.

Азотова рівновага спостерігається у здорової людини у віці 25-50 років. Позитивний азотовий баланс наявний під час фізіологічних процесів – росту, інтенсивної регенерації, лактації та вагітності, а також при патологіях – поліцитемії, доброякісних пухлинах і в разі деяких злоякісних клональних процесів, у період видужування після тривалих захворювань, а також при гіперсекреції гормону росту. Негативний азотовий баланс супроводжує такі стани, як голодування, білково-енергетична недостатність, інсулінозалежний цукровий діабет, гіперкортицизм, стрес. Недостатність будь-якої незамінної амінокислоти також зумовлює негативний азотовий баланс. Значні зміни в азотовому обміні спричиняють розлади нервової системи як центрального, так і периферійного її відділів. При цьому залежно від типу ураженої ділянки виявляють або порушення процесів засвоєння білків у травному каналі або підвищений розпад тканинних білків і сповільнення їх ресинтезу, що веде до розвитку атрофій, дистрофій тощо.

Загалом, порушення білкового обміну пов'язані з кількісним надходженням білка в організм та його якісним складом, процесами перетравлювання білків у травному каналі, трансмембранним транспортуванням амінокислот, порушенням проміжного обміну амінокислот (процесів дезамінування, переамінування, декарбоксилювання), порушенням синтезу простих і складних білків (виявляється, зокрема, порушенням співвідношення білкових фракцій плазми – гіпо-, гіпер- і диспротеїнемії) та порушенням кінцевих етапів обміну білків (аномалії та недостатність циклу сечовини тощо).

Білкове голодування розвивається внаслідок недостатнього надходження в організм білків із їжею, незбалансованого харчування, порушення співвідношення між умістом окремих незамінних амінокислот, порушення процесів травлення та всмоктування їх у травному каналі. Білкове голодування характеризується посиленням розпадом власних білків тканин, що зумовлює негативний азотистий баланс. Насамперед витрачаються білки крові – розвивається гіпопротеїнемія. Вміст білків у крові при цьому може знижуватися до 3-5 % (норма – 6,5-8 %). У сечі знижується кількість загального нітрогену й уміст сечовини. Розвиваються явища дистрофії, що характеризуються загальним виснаженням, низьким умістом загального нітрогену в сечі (до 2 г за добу). Однак кількість нітрогену, що виводиться з калом, змінюється мало (приблизно 1 г за добу).

Тривала білкова недостатність супроводжується пригніченням біосинтезу білків в організмі, що впливає на всі метаболічні процеси. У разі тривалого голодування розпадаються білки печінки, непосмугованих м'язів і шкіри. Останніми витрачаються білки серця та головного мозку.

Порушення загальних шляхів перетворення амінокислот

Серед перетворень амінокислот найпоширенішими є трансамінування або переамінування, окисне дезамінування і декарбоксілювання та відновне амінування.

Порушення реакцій *трансамінування* можуть виникати з різних причин, передусім унаслідок нестачі піридоксину (вагітність, пригнічення сульфаніламідними препаратами кишкової флори, яка частково синтезує піридоксин, гальмування синтезу піридоксальфосфату під час лікування фтивазидом). У зміні швидкості трансамінування істотну роль відіграють порушення співвідношень між субстратами реакції, а також вплив гормонів, особливо глюкокортикоїдів та гормонів щитоподібної залози, які стимулюють цей процес.

Інгібування *окисного дезамінування*, що призводить до руйнування невикористаних амінокислот, спричинює зростання концентрації амінокислот у крові – гіпераміноацидемію. Наслідком цього є посилена екскреція амінокислот

нирками (аміноацидурія) і зміна співвідношення окремих амінокислот у крові, що створює несприятливі умови для синтезу білків. *Дезамінування* порушується в разі дефіциту компонентів, які прямо чи опосередковано беруть участь у реакції (піридоксин, рибофлавін, нікотинова кислота), під час гіпоксії, голодування (білкова недостатність).

Патології обміну *декарбоксілаз* є дуже небезпечними для головного мозку, оскільки впливають на утворення дофаміну та діоксифенілаланіну. У таких випадках дегенерують дофамінсекретуючі нейрони *substantia nigra*, що призводить до виникнення хвороби Паркінсона.

Моноаміноксидази беруть участь в інактивації біологічно активних амінів. Порушення функціонування цієї групи ферментів підвищує чутливість організму до екзогенних амінів. Наприклад, при вживанні сиру, деяких сортів червоного вина, багатих на тирамін, виникає гіпертензія. Згодом розвиваються хронічні ниркова та печінкова недостатності, тяжкі депресивні стани.

Розрізняють *спадкові та набуті* порушення обміну амінокислот. Швидкість обміну амінокислот у нормі найвища в нервовій тканині, тому спадкові аміноацидопатії вважають однією з причин патологічних станів психічного розвитку.

Порушення обміну *фенілаланіну й тирозину* спричинює появу таких захворювань, як алкаптонурія, фенілпіровиноградна олігофренія, альбінізм та ін. Більшість випадків фенілкетонурії супроводжується дефіцитом ферменту печінки фенілаланін-4-гідроксилази. Зазвичай, це призводить до різкого підвищення концентрації фенілаланіну в крові і утворення метаболітів, яких практично немає в нормі (фенілетиламін, ортофенілоцтова кислота). Усі ці сполуки є потужними нейротоксинами й здатні порушувати метаболізм ліпідів у мозку. *Фенілпіровиноградна олігофренія* характеризується порушенням обміну фенілаланіну з одночасним розладом психіки. У таких хворих із сечею виділяється фенілпіровиноградна кислота.

Альбінізм є аномалією обміну тирозину. При цьому порушується синтез ферменту тирозинази, внаслідок чого блокується перетворення діоксифенілаланіну (ДОФА) на меланіни. Разом із цим спостерігають і такий

патологічний стан, за якого посилено утворюються меланіни. Так, у процесі розвитку злоякісної пухлини – меланоми – значна частка тирозину й фенілаланіну використовується клітинами для синтезу меланіну. Виникає дефіцит незамінної амінокислоти фенілаланіну, що спричинює значне порушення білкового обміну.

В організмі людини у результаті процесів *декарбоксілювання гістидину* утворюється гістамін, який виявляють у багатьох тканинах, особливо в печінці та нирках. Він виявляє судинорозширювальну дію, внаслідок чого знижується артеріальний тиск. Крім цього, гістамін знижує проникність капілярів, спричинює скорочення непосмуговаих м'язів матки. У нормі надлишок гістаміну швидко зникає з крові. Накопичення в тканинах гістаміну може спричинювати патологічні явища.

Гіперадреналінемію та гіперадреналінурію спостерігають при фехрохромоцитомі, яка розвивається в мозковому прошарку наднирників або у вузлах симпатичного відділу вегетативної нервової системи. При цьому відбувається посилений синтез адреналіну і норадреналіну з фенілаланіну чи тирозину, що веде до збіднення амінокислотного пулу даними амінокислотами.

Серотонін є продуктом окислювального декарбоксілювання амінокислоти триптофану. У разі травматичного ушкодження людини, перебуваючи у тромбоцитах, він діє пресорно, тобто сприяє припиненню кровотечі. Діючи збудливо на гладенькі м'язи, серотонін звужує бронхіоли, спричиняє посилену перистальтику кишок і звуження судин, знижує діурез. Серотонін виявлено також у тканинах центральної нервової системи. З його дією пов'язують емоційні прояви задоволення, а його нестача веде до психічних розладів.

Порушення кінцевих етапів обміну білків

Кінцевий етап білкового обміну – це сукупність перетворень, що забезпечують формування екскретованих із організму нітрогеновмісних продуктів – аміаку, сечовини, сечової кислоти, креатиніну, індикану, а також сам процес їх екскреції. Оскільки нітроген *сечовини* становить приблизно 50% залишкового нітрогену крові, то рівень сечовини в крові великою мірою

визначає значення цього показника. У клініці концентрація сечовини має вирішальне значення для діагностики захворювань нирок як при гострій, так і при хронічній нирковій недостатності. При цьому кількість сечовинного азоту у фракції залишкового азоту зростає до 90-95%. Підвищення рівня сечовини у крові спостерігають при серцево-судинній декомпенсації, зневодненні організму, кровотечах, опіках, травматичному шоку та інших патологіях, що супроводжуються порушенням гемодинаміки та відтоку сечі. Зниження концентрації сечовини в крові може бути причиною гіпергідратації, а також спостерігають при патології печінки та у вагітних жінок. Зростання екскреції сечовини наявне при дієті з підвищеним умістом білка, у хворих на гіпертиреоз, у післяопераційному періоді а також при анемії. Знижується її екскреція під час активного росту дітей, у вагітних жінок, при білковому голодуванні, захворюваннях печінки і нирок.

Існують численні патології екскреції зі сечею несечовинних компонентів нітрогену – креатиніну (0,3-0,8 г/добу), сечової кислоти (0,08-0,2 г/добу), пептидів (0,3-0,7 г/добу), амінокислот (0,08-0,15 г/добу), гіпурової кислоти (0,04-0,08 г/добу), індикану (0,005-0,025 г/добу).

Зокрема, у нормі вміст *креатину* в цільній крові становить 220-300 мкмоль/л, у плазмі – 76-114 мкмоль/л. У нормі креатин у сечі не виявляють і лише в разі збільшення його концентрації у сироватці крові понад 120 мкмоль/л він з'являється. Порушення креатинового обміну пов'язане зі зміною біохімічної динаміки м'язів унаслідок розладу їх функцій при низці захворювань. У таких хворих із сечею виділяється велика кількість креатину. Появу креатину в сечі називають креатинурією. Фізіологічним явищем є й аліментарна (харчова) креатинурія, зумовлена вживанням їжі, багатой на креатин. Креатинурія може виникати внаслідок охолодження організму, а також при захворюваннях скелетних м'язів, які супроводжуються порушенням функцій, трофіки та структури м'язів.

При міастенії – м'язовій слабкості з явищами паралічу, міозиті – запаленні скелетних м'язів, міотонії, природженій слабкості м'язів тощо спостерігають креатинурію зі зменшенням кількості креатиніну в сечі.

Механізм креатинурії при цих захворюваннях полягає в порушенні перетворення креатину на креатинін і нездатності м'язів накопичувати креатин.

При авітамінозах С і Е посилюються процеси розпаду білків, що зумовлює креатинурію; вона також супроводжує тонічні судоми при правці й тетанічні – при видаленні прищитоподібних залоз тощо. Креатинурія може розвиватися і як наслідок розладу функції нирок, коли значно знижується нирковий поріг для креатину. При інфекційних захворюваннях спостерігають креатинурію, яка є наслідком ураження нирок і печінки.

Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові свідчить про порушення видільної функції нирок і характерне для ретенційної гіперазотемії. Підвищення вдвічі концентрації креатиніну в сироватці крові супроводжується зниженням ниркової фільтрації на 50%.

Сечова кислота є головним продуктом обміну пуринових основ, які входять до складу нуклеїнових кислот. Підвищення вмісту сечової кислоти у сироватці крові спостерігають при захворюваннях нирок (ниркова недостатність, полікістоз та ін.) і при подагрі. Зниження концентрації сечової кислоти в крові спостерігають при хворобі Вільсона-Коновалова (гепатоцеребральна дистрофія) та деяких злоякісних новоутвореннях.

Порушення біосинтезу білків при патології

Для нормального синтезу білків потрібні достатня кількість амінокислот і відповідне контрольоване функціонування систем цього синтезу та генетичних структур, що кодують його. Збільшення або зменшення швидкості синтезу білка пов'язане переважно з регуляторним впливом певних гормонів, нервової та імунної систем. Порушення продукування білка може бути спадковим і набути. Воно виявляється зміною кількості синтезованих молекул або утворенням аномальних за своєю структурою білків.

Порушення процесів перетравлювання і всмоктування ліпідів

Порушення процесів перетравлювання і всмоктування ліпідів можуть зумовлювати три групи патологічних процесів: у підшлунковій залозі, які

супроводжуються дефіцитом панкреатичної ліпази; у печінці – закупорювання жовчних проток і фістули жовчного міхура, що призводить до дефіциту жовчі в кишці; у кишці, що супроводжується зниженням метаболічної активності слизової оболонки, де локалізовані ферменти ресинтезу тригліцеридів. Відповідно розрізняють панкреатогенну, гепатогенну й ентерогенну форми стеатореї.

Панкреатогенну стеаторею спричинює дефіцит (спадковий чи набутий) панкреатичної ліпази, спадкова гіпоплазія панкреатичної залози, а також муковісцидоз, коли крім інших залоз ушкоджується й підшлункова. Уміст жовчних пігментів у калі за цієї форми стеатореї супроводжується високою концентрацією триацилгліцеридів. Виявлення вільних жирних кислот і тригліцеридів свідчить про зниження вмісту перших і значне зростання нерозщеплених жирів.

Гепатогенну стеаторею спостерігають при природженій атрезії жовчних шляхів, механічних жовтяницях, гепатитах і цирозі. Найхарактерніші ознаки цієї форми – зменшення чи відсутність у калі жовчних пігментів (ахолічний кал) і високий уміст мил, особливо кальцієвих.

Ентерогенна стеаторея настає при резекції великої ділянки тонкої кишки та при інших патологіях. Характерним є зростання вмісту в калі жирних кислот, зсув рН калу в кислий бік.

Лабораторний контроль перетравлення та всмоктування ліпідів передбачає визначення таких показників:

- загального вмісту ліпідів у калі (норма – 5 г/добу);
- концентрації жирних кислот у калі (норма – 20 ммоль/добу);
- кількості стеркобіліну в калі як показник, що відображує нормальне надходження жовчі (у нормі – 0,2-0,6 г/добу);
- альбуміну в калі.

Порушення внутрішньоклітинного обміну ліпідів

Порушення ліпідного обміну в клітині виявляються при різноманітних захворюваннях, їх можна розподілити на первинні та вторинні. При *первинних* або *спадкових* порушеннях ліпідного обміну патологічні стани виникають як

наслідок генетичного дефекту, що супроводжується порушенням синтезу відповідних білкових молекул. До них належать гіперхіломікронемія, хвороба Німанна-Піка (в клітинах хворого відсутній фермент лізосом – сфінгомієліназа або його активність значно знижена), хвороба Тея-Сакса (спадкове порушення обміну сфінголіпідів, унаслідок чого вони накопичуються в лізосомах клітин мозку) та ін.

Вторинні порушення ліпідного обміну розвиваються або як наслідок наявного захворювання, наприклад цукрового діабету, або як наслідок впливу чинників довкілля, наприклад отруєння CCl_4 чи ожиріння при систематичному переїданні.

Патохімія ожиріння

Ожиріння – патологія, пов'язана з підвищеним відкладанням ліпідів в організмі, коли маса тіла перевищує оптимальну на 20%. Ожиріння може бути *первинним*, зумовленим аліментарно-конституційними чинниками, або *вторинним*, як наслідок патології. У нормі жири становлять близько 15% маси тіла дорослої здорової людини. Збільшення маси тіла при ожирінні пов'язане в основному з накопиченням резервних тригліцеридів у жирових депо. В етіології захворювання значну роль відіграє енергетичний дисбаланс, коли кількість енергії, що надходить в організм у складі їжі, набагато перевищує витрати енергії в організмі. Ожиріння може також розвиватися внаслідок гормональних порушень, пов'язаних з посиленням процесів синтезу жиру. Депонований жир людини характеризується високим умістом ненасичених жирних кислот, більша частина яких припадає на олеїнову та лінолеву. Тому жир людини має низьку температуру плавлення (10-15 °C) і перебуває в клітинах у рідкому стані. Розрізняють два типи ожиріння – гіперцелюлярний і гіпертрофічний. При гіперцелюлярному ожирінні в організмі у 2-3 рази збільшується кількість адипоцитів. У такому разі навіть за нормального вмісту жиру в кожному окремому адипоциті загальна маса резервного жиру може значно перевищувати норму. Цей тип ожиріння має спадковий характер. При гіпертрофічному ожирінні кількість адипоцитів в організмі залишається нормальною, однак збільшується вміст тригліцеридів у кожному окремому

гепатоциті. За збільшеної кількості ліпоцитів в організмі вища потенційна можливість для розвитку ожиріння, оскільки вища загальна резервна місткість жирових депо. Тому лікувати таких хворих складніше.

Для хворих на ожиріння характерною є гіперліпідемія, особливо виражена на II–III ступенях ожиріння. Практично в усіх хворих реєструється порушення толерантності до глюкози, знижена секреція катехоламінів, що гальмує ліполіз у ліпоцитах і сприяє подальшому накопиченню жиру в жирових депо, спостерігаються розлади водно-сольового обміну з порушенням функцій нирок.

Характерними біохімічними змінами у крові є підвищення вмісту вільних жирних кислот, β -ліпопротеїдів, часто збільшення концентрації глюкози, підвищення рівня сечової кислоти, зниження загальної кількості білка за рахунок зменшення кількості альбумінів, гіперкоагуляція, підвищення рівня фібриногену, пригнічення фібринолізу. Вміст натрію в крові збільшується тільки при ожирінні IV ступеня.

Жирове переродження клітин печінки та м'язів. Жирове переродження печінки (жировий гепатоз, стеатоз) розвивається в результаті перенаповнення гепатоцитів жировими краплями, переважно тригліцеридами (маса тригліцеридів має становити понад 50% об'єму клітини), що призводить до руйнування клітин і утворення в печінці жирової кисти, які з часом обростають фіброзною сполучною тканиною. Розвивається жирова дистрофія печінки з порушенням функцій органа. Це може бути пов'язано як з надмірним надходженням жирів із їжею, так і з процесами посилення ліполізу жирів із жирових депо (стреси, захворювання, що виснажують запаси глікогену в печінці, хронічні інфекції, туберкульоз, цукровий діабет, голодування). Порушення балансу між синтезом і розпадом жирів, а також виведенням їх із клітин призводить до жирового переродження печінки.

Гіперхолестеринемія та її причини

Ліпопротеїди (ЛП) – це клас складних білків, простетичною групою яких є ліпіди. Їх класифікація ґрунтується на різниці в щільності ЛП, яка залежить від умісту в них ліпідів. Їх поділяють на хіломікрони (ХМ), ліпопротеїди дуже

низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ).

Основними транспортними формами ліпідів у крові є хіломікрони, ліпопротеїди високої, низької або дуже низької щільності. Транспортуючи холестерин із тканин до печінки, ЛПВЩ сприяють його трансформації та виведенню з організму, зменшуючи ризик відкладання його в судинах і виникнення атеросклерозу. За допомогою ЛПНЩ холестерин транспортується до тканин (надниркові й статеві залози, мозок тощо). Тому ЛПНЩ і ЛПДНЩ, багаті на холестерин, проникають із плазми крові в судинну стінку й слугують первинним субстратом для атеросклеротичного ушкодження артерій.

Хіломікрони – найбільші ЛП, складаються переважно з триацилгліцеролів, оточених тонким шаром білків. Вони переносять триацилгліцероли з тонкої кишки в печінку.

ЛПВЩ синтезуються в печінці, багаті на фосфоліпіди та холестерол. Вони транспортують холестерол від периферійних тканин до печінки.

Порушення холестеринового обміну зумовлене дисбалансом між надходженням холестерину з їжею і синтезом його в організмі і виведенням холестерину з організму. Ці порушення виявляються у зміні вмісту холестерину в цілому організмі та окремих органах і тканинах. Збільшення вмісту холестерину в крові понад 6,3 ммоль/л трактують як гіперхолестеринемію, а зниження нижче ніж 3,9 ммоль/л – як гіпохолестеринемію.

Гіперхолестеринемію поділяють на первинну (аліментарну та спадкову) і вторинну, зумовлену різними захворюваннями.

Спадкова гіперхолестеринемія. В основі розвитку спадкових форм гіперхолестеринемії є генетична відсутність чи недостатність рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин.

Аліментарна гіперхолестеринемія розвивається внаслідок тривалого вживання значної кількості їжі, багаті на холестерин (ячні жовтки, ікра, печінка, тваринні жири).

Атеросклероз – хронічне захворювання, пов'язане зі специфічним ураженням артерій, яке полягає в ушкодженні внутрішньої стінки артерій у вигляді осередкової ліпідної інфільтрації внутрішньої оболонки з подальшим звуженням просвіту судин.

Основною причиною розвитку атеросклеротичного процесу в організмі є гіперхолестеринемія, а також гіпертригліцеридемія з гіперхолестеринемією. Істотне значення для розвитку атеросклеротичного процесу має зниження вмісту у плазмі крові холестеролу ЛПВЩ, а вміст холестерину в ЛПНЩ може перевищувати 4 ммоль/л. Якщо вміст холестеролу ЛПВЩ у плазмі крові падає нижче ніж 0,9 ммоль/л (35 мг/дл), це свідчить про високий ризик розвитку серцево-судинної патології.

Судинна стінка в цьому місці потовщується, її еластичність порушується, підвищується ламкість, такі судини мають тенденцію до спазмів. Біохімічними методами виявлено накопичення холестерину та сфінгомієліну, збільшення частки насичених жирних кислот у ліпідах мембран еритроцитів, лімфоцитів і тромбоцитів, виділених з крові хворих на атеросклероз.

При атеросклерозі у плазмі крові спостерігають підвищення загальної кількості ліпідів (>7 г/л), концентрації вільного ($>2,3$ ммоль/л), етерифікованого ($> 3,38$ ммоль/л) і загального ($> 6,5$ ммоль/л) холестерину; вмісту тригліцеридів (>2 ммоль/л); зниження співвідношення фосфоліпід/холестерин ($< 1,5$).

Патології обміну вуглеводів

Вуглеводи – основне джерело енергії в харчуванні людини. Як правило, на їх частку припадає близько 50% постачання енергією і майже $\frac{2}{3}$ маси добового раціону.

У зв'язку з постійною витратою вуглеводів потреба в них особливо зростає під час фізичних навантажень.

Дуже важливою є також структурна функція вуглеводів. Основу міжклітинної речовини сполучної тканини, найпоширенішої в організмі речовини, становлять глікозаміноглікани. Сотні білків людини, які виконують в

організмі ферментативну, гормональну, транспортну функції, є глікопротеїдами. Тріози необхідні для синтезу ліпідів, а пентози є компонентами нуклеїнових кислот. Вуглеводи є складовою полісахаридних антигенів (наприклад, еритроцитарних аглютиногенів), вони також входять до складу гліколіпідних і глікопептидних антигенів. Великого значення під час локальних типових патологічних процесів набувають полісахаридні медіатори запалення, носії важливих протизапальних і антитромбогенних властивостей. Глюкуроніди є важливою формою детоксикації ендогенних отруйних речовин і ксенобіотиків. Отже, цей клас органічних сполук бере участь у численних реакціях метаболізму в організмі людини.

Біохімічні основи порушення всмоктування і перетворення вуглеводів.

Усмоктування глюкози та інших моносахаридів залежить від роботи "натрієвої помпи" слизової оболонки кишки та наявності специфічних переносників. Будь-які порушення в роботі $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФ-ази (природжений дефект, наявність інгібіторів тощо) перешкоджають нормальному всмоктуванню моносахаридів.

Синдроми мальабсорбції вуглеводів – це “ферментний блок”, який виникає або на етапі всмоктування вуглеводів, або на ранніх стадіях їх проміжного обміну.

Порушення кишкового всмоктування належать до категорії спадкових аутосомнорецесивних ензимопатій. Виділяють синдроми, пов’язані з недостатністю натрійзалежного транспортера моносахаридів, а також дисахаридаз – лактази, інвертази або мальтази. При *глюкозогалактозній мальабсорбції* дефіцит натрійзалежного транспортера глюкози та галактози в кишках спричинює у дітей пронос після вживання їжі. З віком толерантність до цих моносахаридів поліпшується. Хвороба може супроводжуватися нирковою глюкозурією.

При природженій *алактазії*, як і при природженому порушенні всмоктування глюкози та галактози, симптоми з’являються відразу після першого вживання молока. У разі природженої недостатності інвертази чи мальтази симптоматика виявляється при переведенні дитини на штучне

годування, тобто з уведенням в організм цукру та крохмалю. Неліковані синдроми мальабсорбції ускладнюються хронічним дисбактеріозом і затримкою фізичного розвитку в дітей.

У разі порушення продукування сахарози (інвертази) виникає непереносність цукру та цукровмісних продуктів. Не відбувається зростання глікемічної кривої при цукровому навантаженні.

При мальтазній та ізомальтазній недостатності диспепсію провокують крохмаль, крупи, пиво та інші напої на основі солоду. Описано спадкову недостатність трегалази, за якої диспепсію спричинюють гриби, що містять трегалозу.

Галактоза – продукт перетравлення глюкози. Після всмоктування вона перетворюється на глюкозу. Існує кілька можливих причин виникнення галактоземії: 1) недостатність галактокінази, яка в нормі перетворює галактозу на галактозо-1-фосфат; 2) недостатність галактозо-1-фосфатуридилтрансферази, яка перетворює галактозо-1-фосфат на УДФ-галактозу; 3) недостатність УДФ-галакто-4-епімерази, яка перетворює УДФ-галактозу на УДФ-глюкозу.

Непереносимість фруктози – аутосомно-рецесивна форма патології. Причиною її є відсутність альдолази фруктозо-1-фосфату, внаслідок чого накопичується фруктозо-1-фосфат, який гальмує активність фосфоглюкомутази. В результаті можливим є формування подагри у молодому віці. Перебіг непереносності фруктози дуже тяжкий і може призвести до смерті.

Глікогенози – група спадкових порушень накопичення глікогену та його утилізації, які призводять до недостатності підтримання рівня глюкози в крові (печінка) і генерації енергії (м'язи).

На сьогодні існує патогенетичний поділ глікогенозів на печінкові, м'язові та змішані форми.

Печінкові – уражують метаболічний шлях, за яким відбувається утилізація глікогену для підтримання рівня глюкози в крові. Це веде до накопичення глікогену в печінці (хвороба фон Гірке).

М'язові глікоgenoзи характеризуються домінуванням порушень в енергозабезпеченні скелетних м'язів, які найчастіше виявляються при фізичному навантаженні та характеризуються такими симптомами, як міалгія, міоглобінурія, судоми, слабкість. До цієї групи належать глікогеноз V типу – хвороба Мак-Ардля (відсутність м'язової фосфорилази). При цій патології уражуються тільки скелетні м'язи. Під час фізичного навантаження можуть виникнути судоми. Стоплення не супроводжується адекватним продукуванням лактату. Глікогеноз VII типу (дефіцит м'язової фосфогліцеромутази в скелетних м'язах). Хворі на цю хворобу здатні до помірних фізичних навантажень. Та дефект М-субодиниці лактатдегідрогенази (ЛДГ).

Аглікогеноз – спадковий аутосомно-рецесивний дефіцит УДФ-глюкозо-глікогентрансферази, тобто глікогенсинтетази. У тканинах організму хворих не відкладається глікоген. Ця хвороба сумісна з життям, однак хворим дітям необхідне часте годування. Для них характерна тенденція до ранкової гіпоглікемії, а також кетоз із блюванням та судомами.

Програмні питання

1. Білковий метаболізм та його порушення
2. Порушення загальних шляхів перетворення амінокислот.
3. Порушення кінцевих етапів обміну білків.
4. Порушення біосинтезу білків при патології
5. Порушення процесів перетравлювання і всмоктування ліпідів
6. Порушення внутрішньоклітинного обміну ліпідів
7. Патохімія ожиріння
8. Гіперхолестеринемія та її причини.
9. Патології обміну вуглеводів
10. Біохімічні основи порушення всмоктування і перетворення вуглеводів.

