

ЛІТЕРАТУРА

1. Дзісь Є. І. Основи гемостазіології / Є. І. Дзісь, О. Я. Томашевська. – Київ: Гідромакс, 2006. – 138 с.
2. Lopez JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004; 439–56.
3. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol 2009; 22:9–23.
4. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002; 100:3484–8.
5. Mendelsohn ME, Loscalzo JL. The endotheliopathies. Loscalzo JL, Creager MA, Dzau VJ, editors. Vascular medicine. A textbook of vascular biology and diseases. Boston: Little, Brown and Company, 1992:279-303.
6. Дубініна В. Г. Порушення ланок системи регуляції агрегатного стану крові в онкологічних хворих / В. Г. Дубініна, О. В. Туренко, Д. Г. Гавриченко // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. - 2013. - № 1. - С. 89-99.
7. Aboyans V, Lacroix P, Cornu E, et al. Paraneoplastic arterial thrombosis. Apropos of 2 cases. Arch Mal Coeur Vaiss 1996; 89(10):1297-300.
8. Kirszberg C, Lima LG, Da Silva de Oliveira A, et al. Simultaneous tissue factor expression and phosphatidylserine exposure account for the highly procoagulant pattern of melanoma cell lines. Melanoma Res 2009; 19(5):301-8.
9. Shaboodien R, Stansby G, Hunt BJ, Agarwal R. Unprovoked venous thromboembolism: assess for cancer. Lancet Oncol 2012; 13:973–4.
10. Chung WS, Lin CL, Hsu WH, et al. Idiopathic venous thromboembolism: a potential surrogate for occult cancer. QJM 2014; 107(7):529-36.
11. Tagalakis V, Levi D, Agulnik JS, Cohen V, Kasymjanova G, Small D. High risk of deep vein thrombosis in patients with non-small cell lung cancer: a cohort study of 493 patients. J Thorac Oncol 2007; 2:729–34.
12. Busch A, Tschernitz S, Thurner A, Kellersmann R, Lorenz U. Fatal paraneoplastic embolisms in both circulations in a patient with poorly differentiated neuroendocrine tumour. Case Rep Vasc Med 2013; 2013:739427.
13. Hwang SJ, Luo JC, Li CP, et al. Thrombocytosis: a paraneoplastic syndrome in patients with hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2004; 10(17):2472-7.
14. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. N Engl J Med. 2012; 366(7):610-8.
15. Krauth MT, Puthenparambil J, Lechner K. Paraneoplastic autoimmune thrombocytopenia in solid tumors. Crit Rev Oncol Hematol 2012; 81(1):75-81.

**Я.І. ТОМАШЕВСЬКИЙ,
М.В. САНДУРСЬКА, С.Ю. САНДУРСЬКА**

ДІАГНОСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗУ

У статті наведено інформативний метод – діагностики функціонального стану глюконеогенезу за показниками нічної α -кетонурії.

Ключові слова: інсулінорезистентність, глюконеогенез, α -кетонурія.

В статтє нриведен новий метод діагностики функціонального состояния глюконеогенеза по даным ночной α -кетонурии.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, глюконеогенез, α -кетонурия.

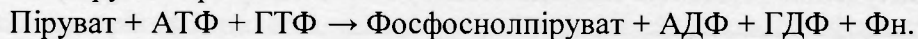
The paper presents a new method for functional state of gluconeogenesis diagnostiki according α - night ketonuria.

Keywords: insulin resistance, gluconeogenesis, α - ketonuria.

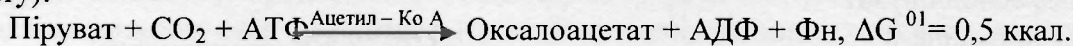
Вступ

Центральний шлях синтезу глюкози і глікогену із пірувату має назву глюконеогенезу (гліконеогенезу). Цей процес відбувається переважно у печінці і нирках, він дозволяє поповнювати резерви глікогену, але при необхідності ланцюг перетворень не доходить до глікогену, а закінчується на глюкозо- 6- фосфаті, який гідролізується до глюкози, що поступає через кров до клітин [1-6].

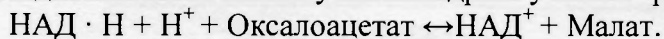
Шлях, який починається з пірвіноградної кислоти, - це обернений шлях гліколізу, але два стани каталізуються у протилежних напрямках різними ферментами: у процесі гліколізу піруваткіназа активує перетворення фосфоенолпірувату у піруват шляхом перенесення фосфатної групи на АДФ. Зворотню реакцію каталізують піруваткарбоксілаза та фосфоенолпіруваткарбоксікіназа:



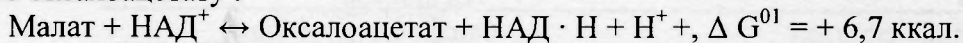
Перша реакція каталізується мітохондріальною піруваткарбоксілазою (головна анаплеротична реакція утворення проміжних продуктів циклу трикарбонових кислот із пірувату):



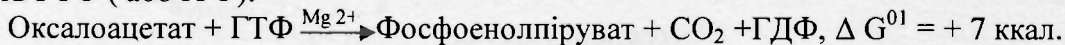
Піруваткарбоксілаза є регуляторним ферментом, який цілковито неактивний при відсутності позитивного модулятора ацетил - Ко А. Оксалоацетат, який утворюється у цій реакції, відновлюється опісля у мітохондріях у малат- реакція, що йде з участю НАД · Н :



Опісля малат дифундує з мітохондрій у цитоплазму, де він окислюється цитоплазматичною НАД - залежною формою малатдегідрогенази з утворенням позамітохондріального оксалоацетату :



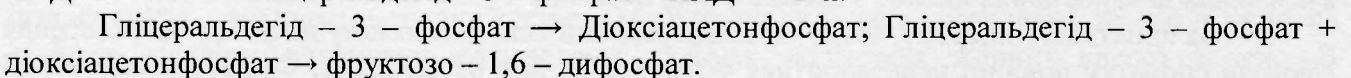
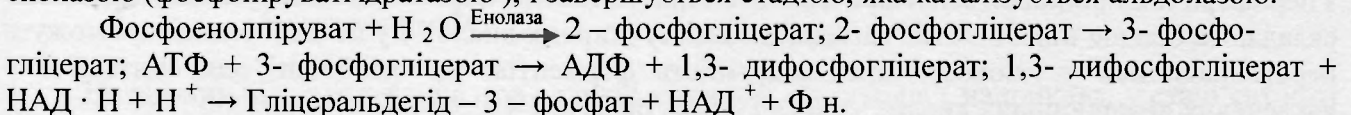
Реакція є сильно ендергонічною, але рівновага зміщена вправо, оскільки її кінцевий продукт швидко видаляється. Під дією фосфоенолпіруваткарбоксікінази (фосфопіруваткарбоксілази) з оксалоацетату утворюється фосфоенолпіруват; донором фосфату у цій реакції служить ГТФ (або ІТФ):



Малат легко проходить через мітохондріальну мембрану і служить переносником відновлювальних еквівалентів між двома відсіками клітини.

Перетворення фосфоенолпірувату у глюкозу

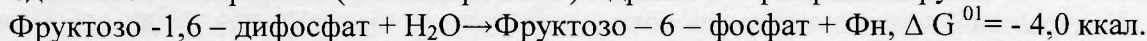
Фосфоенолпіруват, що утворюється з пірувату в результаті описаних вище реакцій, далі легко перетворюється у фруктозо - 1,6 - дифосфат у ході реакцій, які представляють собою обернення реакцій гліколізу. Ця послідовність починається стадією, що каталізується енолазою (фосфопіруватгідратазою), і завершується стадією, яка каталізується альдолазою:



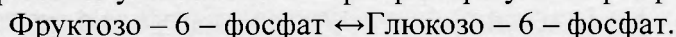
Друга гліколітична реакція, яка не йде у напрямі синтезу, - це реакція, що каталізується фосфотруктокіназою (АТФ : Д - фруктозо - 6 - фосфат - 1 - фосфотрансфераза):

АТФ + Д - фруктозо - 6 - фосфат → АДФ + Д - фруктозо - 1,6 - дифосфат, $\Delta G^{01} = - 3,40$ ккал.

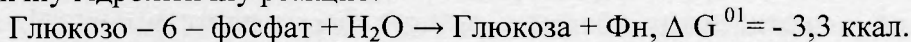
Біосинтез глюкози відбувається в обхід цій реакції, що досягається за допомогою ферменту дифосфотриозофосфатази (фруктозодифосфатази, гексозодифосфатази); цей фермент здійснює необоротний (безповоротний) гідроліз 1 - фосфатної групи:



На наступній (поворотній) стадії біосинтезу глюкози фруктозо - 6 - фосфат перетворюється у глюкозо - 6 - фосфат при участі фосфогексоізомерази:



Вільна глюкоза утворюється при дії глюкозо - 6 - фосфатази, що каталізує екзергонічну гідролітичну реакцію:



Цей фермент характерний для ендоплазматичної сітки клітин печінки і нирок хребетних [4,5].

Послідовність залучення ферментів глюконеогенезу та гліколізу:

"доверху"	↑	↓	"донизу"
1. Піруваткарбоксілаза, Фосфоенолпіруват - карбоксікіназа			Піруваткіназа
2. Енолаза			Енолаза
3. Фосфогліцеромутаза			Фосфогліцеромутаза
4. Фосфогліцераткіназа			Фосфогліцераткіназа
5. Гліцеральдегід - 3 - фосфатдегідрогеназа			Гліцеральдегід - 3 - фосфатдегідрогеназа
6. Триозофосфат - ізомераза			Триозофосфат - ізомераза
7. Альдолаза			Альдолаза
8. Фруктозодифосфатаза			Фосфотриозокіназа
9. Фосфогексоізомераза			Фосфогексоізомераза
10. Глюкозо - 6 - фосфатаза			Гексокіназа(глюкокіназа - у печінці і нирках)

Матеріали і методи

Вперше застосовано "Альфа - кетонуричний тест" (АКТ) для визначення функціонального стану глюконеогенезу (нічна α - кетонурія) та гліколізу (постпрандіальна 2 - годинна і 5 - годинна α - кетонурія).

Основними субстратами - попередниками, з яких може утворюватись глюкоза, є піруват, лактат, гліцерин, жирні кислоти з непарним числом вуглецевих атомів та амінокислоти. Відомо, що всі амінокислоти білків, за винятком лейцину, можуть перетворюватись у глюкозу. При цьому головним глюкогенним субстратом, який звільнюється з периферичних білкових запасів, є аланін. Жирні кислоти з парним числом вуглецевих атомів (складають більше ніж 95 % від загального вмісту жирних кислот) у печінці ссавців не можуть перетворюватись у глюкозу через відсутність ферментів, що необхідні для синтезу 4 - вуглецевих дикарбонових кислот з ацетил - CoA de novo [4].

За винятком гліцерину, будь - які попередники глюконеогенезу на шляху до утворення глюкози спочатку повинні перетворитися у піруват і / або оксалацетат. Ферментативні стадії утворення глюкози із пірувату відрізняються від тих, з яких складається гліколіз, за трьома пунктами, у яких відбуваються термодинамічно необоротні реакції: 1) дефосфорилування фосфоенолпірувату з утворенням пірувату; 2) фосфо-рилювання фруктозо - 6 - фосфату з утворенням фруктозо - 1,6 - дифосфату;

3) фосфорилювання глюкози з утворенням глюкозо – 6 – фосфату. Біологічна оборотність досягається за допомогою чотирьох ферментів, що беруть участь тільки в глікогеногенезі: піруваткарбоксилази, фосфоснолпіруваткарбоксикінази, фруктозо – 1,6 – дифосфатази і глюкозо – 6 – фосфатази. Реакції, що каталізуються цими ферментами,- ключові регуляторні стани глікогеногенезу, і перебігають вони у печінці, нирках та епітелії кишок, але не в м'язах і серці [4 -6]. З кількісної сторони найважливішим місцем глікогеногенезу в таких фізіологічних умовах, як голодування або фізичне навантаження, і при таких патологічних станах, як діабет, є печінка. Нирки набувають значення в якості органу глікогеногенезу тільки при дуже тривалому голодуванні [6].

Постійна регуляція глікогеногенезу залежить від присутності субстратів, активності ферментів і гормонального середовища. У стані натщесерце (після нічного голодування) і при короткотривалому голодуванні знижується рівень інсуліну у сироватці крові. Це сприяє збільшенню розпаду білка та мобілізації амінокислот, що забезпечує постачання процесу великою кількістю попередників глюкози. У таких умовах мобілізуються і жирні кислоти, які служать головним субстратом окислення у печінці. Це веде до підвищення внутрішньопечінкового рівня ацетил – СоА та активації ключового ферменту глікогеногенезу – піруваткарбоксилази (алостерично активується ацетил – СоА). "Чистим" результатом є збільшення як рівня субстратів, так і активності ферментів, необхідних для глікогеногенезу. Але при подальшому продовженні голодування упродовж тривалих періодів обмежувачим швидкість процесом стає доступність субстрата – попередника, оскільки звільнення аланіну периферичними тканинами суттєво зменшується [6].

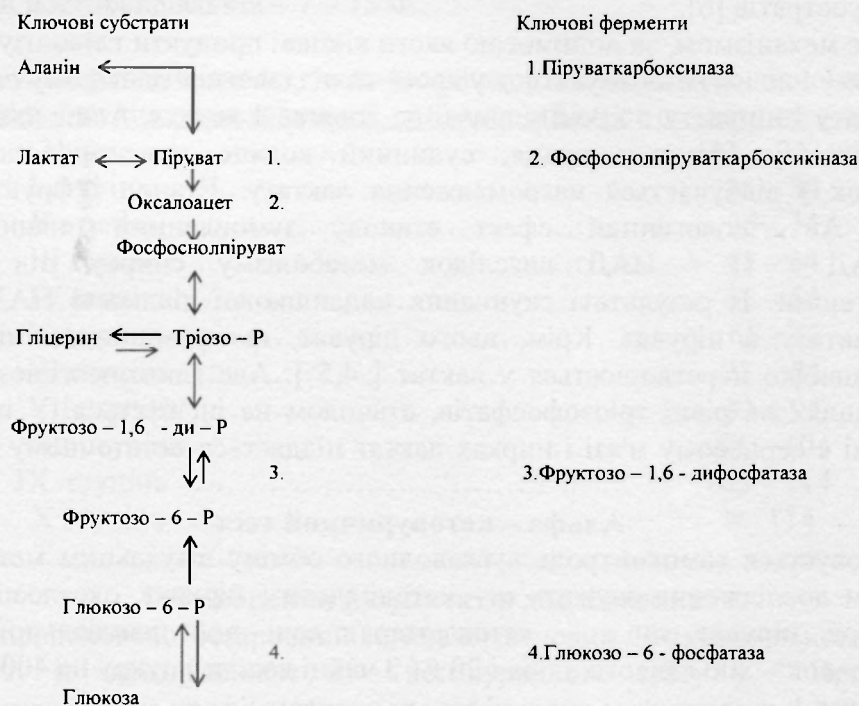


Рис. 1. Глікогеногенез. Основні субстрати глікогеногенезу і ключові обмежувачі швидкість ферментативні стадії [6].

На відміну від голодування при великій кількості вуглеводів (наприклад, у стані ситості) інтенсивність глікогеногенезу знижується. Мобілізується менше жиру через те, що підвищена секреція інсуліну, викликана вуглеводами, гальмує звільнення жирних кислот з депо. В результаті утворюється менша кількість ацетил – Со А та активність піруваткарбоксилази знижується. Поряд із цим, у меншому ступені мобілізуються амінокислоти. В результаті, поглинання печінкою і перетворення у глюкозу попередників глікогеногенезу, особливо аланіну, пригнічується [4-6].

Регуляторний вплив таких гормонів, як глюкокортикоїди і глюкагон на глюконеогенез реалізуються також на станах перетворення пірувату в фосфоенолпіруват. При цьому глюкокортикоїди впливають на глюконеогенез ще завдяки своїй катаболічній дії на тканинні білки, що збільшує кількість амінокислот – попередників, вміст пірувату та оксалоацетату у печінці.

Наведені дані літератури обґрунтовують – доцільність використання показників рівня α - кетокислот (піруват, оксалоацетат, α - кетоглутарат) як маркерів функціонального стану глюконеогенезу та гліколізу [5-6].

Інтеграція гліколізу і глюконеогенезу: цикл Корі

У печінці переважає рух вуглецевих атомів у напрямі або гліколізу, або глюконеогенезу, але в організмі в цілому гліколіз і глюкогенез відбуваються переважно одночасно у різних тканинах. Печінка виявляє глюконеогенну активність, починаючи приблизно через 3 години після прийому вуглеводної їжі і зберігає цю активність до наступного прийому їжі [6]. У той же час формені елементи крові, м'язи безперервно продукують лактат. Поєднана активність глюконеогенезу і гліколізу, яка обумовлює кругообіг (кругооборот) вуглецевих скелетів глюкози і лактату між печінкою і м'язом, має назву цикл Корі. Глюкоза звільнюється печінкою у кровоплин і поглинається м'язовою тканиною, де підлягає гліколізу і її вуглецевий скелет звільнюється в кров у вигляді лактату і пірувату. Печінка екстрагує лактат і піруват з крові та в ході глюконеогенезу знову перетворює ці субстрати у глюкозу – повторний кругооборот вуглецевих скелетів між лактатом і глюкозою становить 20 % від загального кругообігу кожного із цих субстратів [6].

Цикл Корі є механізмом, за допомогою якого кінцеві продукти гліколізу можуть вступати на шлях анаболізму і не нагромаджуватись у крові чи піддаватись дальшому окисленню.

Рівень лактату і пірувату в крові у нормі не досягає 1 ммоль. Але в умовах підвищеного анаеробного гліколізу (фізична праця, судинний колапс при гіповолемії, сепсис або кардіогенний шок) відбувається нагромадження лактату. Етанол і фруктоза пригнічують глюконеогенез. Антиглюкогенний ефект етанолу зумовлений значним збільшенням відношення НАД · Н / НАД внаслідок метаболізму спирту під дією ферменту алкогольдегідрогенази. В результаті скупчення надлишкової кількості НАД · Н інгібується перетворення лактату в піруват. Крім, цього піруват, що утворюється при дезамінуванні аланіну, також швидко перетворюється у лактат [4,5]. Але глюконеогенез із гліцерину, що вступає на цей шлях на рівні тріозофосфатів, етанолом не інгібується. У печінці і значно у більшому ступені в серцевому м'язі і нирках лактат піддається остаточному окисленню у CO_2 [6].

Альфа – кетонуричний тест

Використовується самоконтроль вуглеводного обміну візуальним методом у домашніх умовах. Об'єктом дослідження служать α – кетокислоти (піруват, оксалоацетат сечі нічної і передпрандіальної; піруват та α – кетоглутарат сечі постпрандіальної). Стандартний вуглеводний сніданок – 200 г білого хліба і 20 г (3 чайні ложки) цукру на 400 мл води.

Обладнання :

- 1.Пробірки (5 мл) – можуть бути ампули для дистильованої води, новокаїну чи ізотонічного розчину Na Cl.
- 2.Піпетки – використовується інсуліновий шприц.
- 3.Домашня аналітична вага – надає Академія профілактичної медицини.

Реактиви :

- 1.Розведена соляна кислота (HCl, 8,33 %), придбати в аптеці.
- 2.Солянокислий 0,1 % розчин 2,4 – динітрофенілгідрозину (ДНФГ) : 50 мг реактиву розчиняють у 30 мл розведеної соляної кислоти (8,33 %) при слабкому підігріванні суміші. Її залишають до наступного дня, коли об'єм розчину доводять до 50 мл водою (зберігати в холодильнику).

3. Розчин натрію гідроксиду (Na OH) 12 % - 12 г на 10 мл H₂O.

4. Стандартний розчин пірватату – 80 мг % : 50 мг пірватату натрію (відповідає 40 мг пірвиноградної кислоти) розчиняють у 50 мл H₂O (зберігати у холодильнику). У день дослідження готують 2 еталонні розчини : E₁ (4 мг %), E₂ (8 мг %).

Хід визначення :

у 3 пробірки – Д (дослід), E₁ і E₂ вносять :

1. H ₂ O, мл	0,5	0,5	0,5
2. ДНФГ, мл	0,4	0,4	0,4
3. Сечу, мл	0,1	-	-
4. Еталони, мл	-	0,1	0,1

Вміст пробірок змішують після додавання кожного реактиву і на 20 хв. залишають у темному місці при кімнатній температурі. Опісля у пробірки додають по 1,0 мл 12 % розчину NaOH, змішують і через 5 хв. порівнюють інтенсивність червоно- оранжевого забарвлення розчину дослідної пробірки з еталонами.

Визначають сумарний вміст α – кетокислот сечі за наступною формулою :

$$\text{Мг} = \frac{\text{Мг} \% \cdot \text{Д}}{100}, \text{ де Д – діурез, мл.}$$

Норма сумарного вмісту α – кетокислот у сечі нічній – 12 – 24 мг ;

у сечі 2 – годинній передпрандіальній – 2,8 – 5,7 мг ;

у сечі 2 – годинній постпрандіальній – 6,0 – 11,4 мг ;

у сечі 5 – годинній постпрандіальній – 7 – 15 мг.

Ступені інсулінорезистентності глікоконезу за показниками нічної α – кетонурії :

Ступінь інсулінорезистентності	Сумарний вміст α – кетокислот, мг
Норма	12 - 24
I ступінь	25 - 34
II ступінь	35 - 44
III ступінь	45 - 54
IV ступінь	55 - 64
V ступінь	65 - 74
VI ступінь	75 - 84
VII ступінь	85 - 94
VIII ступінь	95 - 104
IX ступінь	105 - 114
X ступінь	> 114

Обговорення результатів дослідження

Вперше запропоновано безкровний метод визначення функціонального стану гліколізу та глікоконезу із застосуванням α – кетонурічного тесту у " Програмі загальної диспансеризації населення та профілактики йододефіцитних захворювань ".

Обстежено населення Прикарпатського регіону (37 тис. осіб віком від 6 до 85 років) і визначено частоту порушень толерантності циклу трикарбонних кислот до глюкози, що становить 41,1% загальної популяції. Зручність самоконтролю вуглеводного обміну апробована багаторічними спостереженнями. Ліквідовано йододефіцит систематичним прийомом " Йодоментолу – 25 " курсами по 3 тижні і 7-денними перервами.

Всі обстежені приймають також " Саліфілін - 50 ", що забезпечує профілактику тромбоутворення в організмі. Застосована комплексна вітамінопрофілактика і дієта з обмеженням вуглеводів, що легко засвоюються.

Контрольні дослідження виконуються у динаміці двічі упродовж року – весною та осінню.

P.S. у 2-му томі "Эндокринология и метаболизм" на с.14 (14 –й рядок знизу) надруковано помилково :

" фруктозо -1 – фосфата " замість " фруктозо – 6 – фосфата ".

Тут мова йде про гліколітичну реакцію перетворення фруктозо – 6 – фосфату у фруктозо – 1,6 – дифосфат.

Висновки

1. Альфа – кетонуричний тест дозволяє визначати 10 ступенів інсулінорезистентності механізмів глюконеогенезу, який можна використовувати з метою ранньої діагностики цукрового діабету.

2. Дослідження сумарного вмісту α - кетокилот на 120-й хвилині глюкозотолерантного тесту дозволяють діагностувати порушення вуглеводного обміну у 41,1 % загальної популяції.

3. Опрацьована методика самоконтролю вуглеводного обміну пропонується використовувати у "Програмі загальної диспансеризації населення та профілактики йододefіцитних захворювань".

ЛІТЕРАТУРА

1. Програма загальної диспансеризації населення та профілактики йододefіцитних захворювань. Методичний посібник для студентів, інтернів та лікарів / за ред. проф. Я.І. Томашевського.- Львів, 2014.- 15 с.
2. Томашевський Я.І., Томашевська Н.Я. Дзись І.Є. Діагностика порушень толерантності до глюкози циклу трикарбонних кислот. Українські Медичні Вісті. Науково – практичний часопис Всеукраїнського Лікарського Товариства. XV конгрес СФУЛТ. м. Чернівці, 16 – 18 жовтня 2014 року. Матеріали. – Чернівці – Київ – Чикаго.- січень – грудень 2014, том 11, число 1 – 4 (80 – 83). – С.222.
3. Томашевський Я.І., Данилевич Н.Р., Сандурська С.Ю., та ін. Рефлексотерапія із застосуванням ліпоєвої кислоти (тіоктодар) та ксантинолу нікотинату (компламін, тсонікол) при цукровому діабеті 2 – го типу // Феномен людини. Здоровий спосіб життя. – Л., 2015. – Вип. 43 (109). – 2015. – с. 25 – 29.
4. Крю Ж. Биохимия. Медицинские и биологические аспекты / пер.с франц.. – М.: Медицина , 1979. – 510 с.
5. Ленинджер А. Биохимия / пер. с англ. – Изд. " Мир ". – М., 1976. – 960 с.
6. Эндокринология и метаболизм. – 2 том / пер. с англ. – М. : "Медицина ", 1985. – 416 с.

Л.Т.ШЕВЧУК

ПРИРОДНІ І СОЦІАЛЬНІ ЦУНАМІ: ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ І НАСЛІДКИ

В статті привертається увага населення, фахівців і вчених до суті цунамі, їх видів, причин виникнення та пошуку шляхів попередження. Обґрунтовується необхідність здійснення поглиблених досліджень окресленої проблематики, розроблення і реалізації заходів, спрямованих на збереження і поліпшення суспільно-політичної та соціально-економічної ситуації в світі.

Ключові слова: цунамі, причини, наслідки.

В статье привлекается внимание населения, специалистов и ученых к сути цунами, их видам, причинам возникновения и поиску путей предупреждения. Обосновывается необходимость осуществления углубленных исследований очерченной проблематики, разработки и реализации мероприятий, направленных на сохранение и улучшение общественно-политической и социально-экономической ситуации в мире.

Ключевые слова: цунами, причины, последствия.