Лекция 19. **Патология обмена углеводов**

План лекции:

1. гипергликемия

2. гипогликемия

3.виды сахарного диабета

4.ослажнения СД

5. лабораторная диагностика СД

6. гликогенозы

7. методы исследования углеводного обмена

 Значение углеводов для организма определяется их многообразными функциями, и нарушения углеводного обмена отражаются на состоянии всего организма.

 При патологии обмена углеводов могут наблюдаться следующие нарушения:

* Гипергликемия – повышение уровня глюкозы в крови.
* Гипогликемия – понижение уровня глюкозы в крови.
* Глюкозурия – появление глюкозы в крови.
* Кетонемия – повышение уровня кетоновых тел в крови.
* Кетонурия – повышение уровня кетоновых тел в моче.
* Ацидоз – изменение рН крови в кислую сторону.

**1. Гипергликемия** имеет инсулярное или экстраинсулярное происхождение.

Схема № 9 **. Классификация гипергликемий.**

Гипергликемия.

Инсулярная Экстраинсулярная

 Физиологическая Патологическая

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Гиперфункция бетта-клеток островков Лангерганса  | Поражение паренхимы поджелудочной железы. | Алиментарная. | Нейрогенная.  | Заболевания желез внутренней секреции. | Токсикозы, травмы | Снижение обмена глюкозы в периферических тканях |

Причины гипергликемий:

1. Инсулярная – связаны со снижением выработки инсулина в поджелудочной железе в результате следующих причин:
* Гиперфункция бетта-клеток островков Лангерганса является причиной сахарного диабета.
* Поражение паренхимы поджелудочной железы развивается при остром панкреатите, панкреатическом циррозе и т.д. Может привести к сахарному диабету.
1. Экстраинсулярные – не связаны с выработкой инсулина и могут быть разделены следующим образом:
* Физиологические: алиментарные (возникают при избытке углеводной пищи) и нейрогенные (связаны с различными эмоциональными состояниями, например, страх, радость).
* Патологические – проявляются при различных заболеваниях:
* Заболевания желез внутренней секреции (опухоли передней доли гипофиза, надпочечников, тиреотоксикоз и т.д.).
* Токсикозы и травмы различного происхождения (токсикозы беременных, отравления фосфором, угарным газом и т.д.).
* Снижение обмена глюкозы в периферических тканях, например при наркозе, воспалительных процессах, септических состояниях, вследствие нарушений функций ферментных систем, заболеваниях печени.

 **2. Гипогликемия** обычно клинически проявляется слабостью, потерей сознания, диффузным потоотделением, снижением деятельности клеток нервной системы. Признаки начинают проявляться при уровне глюкозы в крови 2,4 ммоль/л и становятся клинически выраженными при 2,1 ммоль/л.

 Гипогликемия может развиваться при следующих состояниях:

1. Передозировке инсулина у больных сахарным диабетом.
2. Повышенная секреция инсулина при аденоме поджелудочной железы.
3. Пониженная выработка контринсулярных гормонов при заболеваниях желез внутренней секреции (гипотериоз, аддисонова болезнь и др.).
4. Нарушения переваривания и всасывания углеводов в ЖКТ (энтероколиты, заболевания желчных путей).
5. Поражение почек (нефриты, нефрозы).
6. Поражения печени (гепатиты, жировая инфильтрация печени, гликогенозы).
7. Воспалительные и инфекционные заболевания (бронхопневмония)

 При нарушении обмена углеводов развивается ряд заболеваний, наиболее часто встречаются сахарный диабет и гликогенозы.

**3. Сахарный диабет** составляет 70 % от всех заболеваний, связанных с нарушением работы эндокринных желез. По определению Международного Экспертного Комитета по диагностике и классификации сахарного диабета (1997), сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

**Причины:**

1. Нарушение выработки инсулина бетта-клетками островков Лангерганса (выработка снижена или вообще отсутствует).
2. Снижение тканевого ответа на инсулин в одной или нескольких точках на сложных путях действия инсулина (дефекты действия инсулина или резистентность к действию инсулина).

**3. Виды сахарного диабета:**

1. Диабет I типа – вызван нарушением бетта-клеток, обычно ведущей к полному дефициту инсулина. Иногда называют инсулинозависимым диабетом ИЗСД.
2. Диабет II типа – комбинация резистентности к инсулину и повышением выработки глюкагона. Данный вид является более распространенным и иногда называется инсулинонезависимым сахарным диабетом ИНСД.

Основные признаки и лечение сахарного диабета обеих типов представлены в таблице.

**Основные признаки сахарного диабета I и II типов.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Признак | I тип (ИЗСД) | II тип (ИНСД) |
| 1. Преобладание  | 0,2-0,5 %, оба поражаются одинаково | 2-4 %, женщины болеют чаще мужчин |
| 2. Возраст возникновения болезни | дети, молодые люди | взрослые люди, старики |
| 3. Развитие симптомов | острое | постепенное |
| 4. Телосложение | худые | часто ожирение |
| 5. Потеря веса при заболевании | как правило, происходит | похудение очень редко |
| 6. Запах кетонов изо рта | бывает часто | обычно запаха нет |
| 7. Моча | глюкоза и ацетон | глюкоза |
| 8. Концентрация инсулина в плазме | низкая или не определяется | часто нормальная, может быть повышенной |
| 9. Антитела к островковым клеткам | присутствуют | отсутствуют |
| 10. Наследственность | поражено менее 10% родственников I степени родства, конкорданность среди идентичных близнецов 50% | поражено более 20% родственников I степени родства, конкорданность среди идентичных близнецов 90-100% |
| 11. Лечение (основное) | инсулин | диета, сульфонилмочевинные препараты |

 При сахарном диабете происходит нарушение не только обмена углеводов, но и обмена белков, липидов и т.д.

4. **Клинические осложнения** при сахарном диабете могут быть следующие:

1. Хроническая гипергликемия, приводит к избыточному гликированию белков крови и нарушению их функций.
2. Углеводное и энергетическое голодание в клетках, на которые может действовать инсулин (из-за его отсутствия глюкоза не проникает в клетки).
3. В инсулин независимых клетках концентрация глюкозы существенно увеличивается, но не может вся распадаться до ПВК, и частично распадается до сорбитолла и фруктозы.
4. Сорбитол приводит к гипергидратации и отеку клеток, снижению выработки НАДФН; фруктоза вызывает гликирование внутриклеточных белков, что приводит к нарушению внутриклеточного метаболизма.
5. Нефропатия, нейропатия, артериопатия и т.д.
6. Нарушение иммунитета.
7. Нарушение липидного обмена приводит к атеросклерозу.
8. Нарушение работы сердечно-сосудистой системы.

**5. Диагностика сахарного диабета:**

1. Гипергликемия и глюкозурия. В неясных случаях проводят ГТТ.
2. Азотемия и азотурия.
3. Полидипсия (жажда, потребление большого количества воды).
4. Полиурия.
5. Ацидоз.
6. Кетонемия и кетонурия.
7. Гликированные белки: гемоглобин, фруктозамин.

**6. Гликогенозы** вызваны отсутствием или снижением активности ферментов распада гликогена. Известно несколько типов гликогенозов, связанных с недостаточностью различных ферментов или одного и того же фермента в разных органах. Типы гликогенозов представлены в таблице.

Таблица № 8. **Гликогенозы - болезни накопления гликогена.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип | Название болезни | Дефект фермента | Пораженный орган, ткань | Структурные и клинические проявления дефекта |
| I | Болезнь Гирке | глюкозо-6-фосфат | Печень, почки | тяжелая постабсорбционная гипогликемия, лактоацидоз, гиперлипидемия |
| II | Болезнь Помпе | лизосомальная а-глюкозидаза | Все органы и ткани | гранулы гликогена в лизосомах |
| III | Болезнь Кори | трансглюкозилаза | Печень, сердечн. и скелет. мышцы, лейкоциты, эритроциты | изменения структуры гликогена, гипогликемия |
| IV | Болезнь Андерсона | «ветвящий» фермент | Печень, мышцы, почки, лейкоциты | изменение структуры гликогена |
| V | Болезнь Мак-Ардля | мышечная фосфорилаза | Мышцы  | отложение гликогена в мышцах, судороги при физической нагрузке |
| VI | Болезнь Херса | фосфорилаза печени | Печень  | гипогликемия, но не такая тяжелая, как при I типе |

**7. Методы исследования углеводного обмена.**

 Основным показателем углеводного обмена является глюкоза, ее исследуют многими методами, основными являются:

1. Редуктометрические методы: основаны на восстановлениях свойства глюкозы, определяют глюкозу в моче с реактивом Гайнеса-Акимова (этот метод почти не используется).
2. Колориметрические методы: основаны способности глюкозы образовывать окрашенные соединения. К ним относится ортотолуидиновый метод, унифицирован в 1978 году (почти не используется).
3. Ферментативные методы: определение глюкозы по реакциям со специфическими ферментами. В основном используют глюкозооксидный и гексокиназный методы. Гексокиназный метод является наиболее точным для определения уровня глюкозы.
4. Использование диагностических тест-полосок для полуколичественного определения уровня глюкозы в крови и моче.
5. Использование автоматических и полуавтоматических анализаторов, например «Эксан», карманные глюкометры.
6. При сахарном диабете проводят специальные исследования, например ГТТ, кортизон (преднизалон) глюкозотолорантный тест КПТГ, инсулиновый тест и др.

**Вопросы для самоподготовки.**

1. Признаки нарушения обмена углеводов в организме.
2. Гипогликемия - причины, клинические и лабораторные признаки.
3. Гипергликемия - причины, клинические и лабораторные признаки.
4. Сахарный диабет - этиология, патогенез, патоморфология, клинические признаки.
5. Лабораторные исследования при сахарном диабете.
6. Профилактика и лечение сахарного диабета.
7. Гликогенозы - причины, клинические и лабораторные признаки.
8. Методы исследования углеводного обмена.

Лекция 20**. Обмен простых белков:переваривание и всасывание.**

План лекции:

1. Переваривание в ЖКТ.

2. Функции соляной кислоты в переваривании белков

3 Механизм действия ферментов следующий:

4. Всасывание белков

5. Гниение белков

6. Регуляция переваривания белков.

**1. Переваривание в ЖКТ.**

 Белки являются важнейшими компонентами каждой клетки организма. В отличие от липидов и углеводов они про запас не откладываются, и должны поступать с пищей постоянно. При длительном белковом голодании какое-то время сохраняется состояние белкового равновесия, но при этом уменьшается содержание белков в организме. В первую очередь это относится к белкам плазмы крови (потеря 1 г белков плазмы сопровождается потерей 30 г белков тканей), затем белки печени, сердца и т.д. деятельность органов при этом нарушается. При переводе человека на полноценное питание уровень белка восстанавливается до нормы.

 В полости рта белки не перевариваются, т.к. здесь отсутствуют протеолитические ферменты (протеазы).

 Активное переваривание бека начинается в желудке. Здесь присутствуют протеазы:

1. Пепсин, который действует при рН 1,5-2,0. Образуется из профермента пепсиногена путем отщепления от него под действием соляной кислоты и активного пепсина полипептида. Пепсин расщепляет пептидные связи образованные ароматическими и дикарбоновыми аминокислотами.
2. Гастриксин (рН 3,5-4,5). Гастриксин гидролизует пептидные связи и начинает работать после того, как рН в желудке станет менее кислой, т.е. оптимальной для его работы и равной 3,5-4,5.
3. У детей обнаружен фермент химозин или ренин. Химозин створаживает молоко и расщепляет казеиноген. В процессе роста ребенка его активность падает.

**2. Функции соляной кислоты в переваривании белков**

Большое значение в процессе переваривания белков играет соляная кислота, вырабатываемая обкладочными клетками слизистой оболочки желудка. Она выполняет следующие функции:

* Способствует денатурации белков, что облегчает их гидролиз.
* Создает оптимальную среду для работы пепсина рН 1,5-2,0.
* Способствует превращению пепсиногена в пепсин.
* Обладает бактерицидным действием.
* Регулирует работу пилорического отдела желудка.

Под действием соляной кислоты и ферментов белок расщепляется на большие полипептиды. Активнее всего в желудке расщепляются альбумины и глобулины, хуже коллаген и эластин.

 В кишечнике белки расщепляются ферментами поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин, аминопептидаза, карбоксипептидаза) и ферментами клеток тонкого кишечника (ди-, три- и тетрапептидазы). РН действия этих ферментов 7,8-8,2.

 Ферменты поджелудочной железы выделяются в неактивном виде, а затем активируются: трипсиноген активирует фермент кишечника энтерокиназа, а химотрипсиноген и др. пептидазы активируются трипсином.

3. **Механизм действия ферментов** следующий:

* Трипсин гидролизует пептидные связи, образованные аргинином и лизином.
* Химотрипсин расщепляет пептидные связи между ароматическими аминокислотами и между аргинином и лизином.
* Эластаза расщепляет пептидные связи между аминокислотами, которые находятся «внутри» подлипептида, расщепляя его тем самым на более мелкие полипептиды.
* Аминопептидазы отщепляют аминокислоту со свободной аминогруппой, которая находится на конце полипептида.
* Карбоксипептидазы отщепляют аминокислоту со свободной карбоксильной группой, которая находится на конце полипептида. Ферменты трипсин, химотрипсин, карбокси- и аминопептидазы работают в полости тонкого кишечника и 12-перстной кишки.
* Ди-, три- и тетрапептидазы работают в клетках слизистой оболочки кишечника и расщепляют средние пептиды, состоящие из 2, 3, и 4 аминокислот.

**4. Всасывание белков**

Таким образом, в процессе постепенного гидролиза под действием ферментов, белковая молекула расщепляется на отдельные аминокислоты, которые всасываются в стенки тонкого кишечника. Всасывание аминокислот происходит с участием глутатиона под действием фермента, который находится на мембране слизистой кишечника гамма-глутамилтрансфераза. Аминокислота образует комплекс с глутатионом, который проходит через мембрану и распадается на свободную аминокислоту и глутатион, который затем расщепляется. Свободные аминокислоты поступают в кровь и по воротной вене в печень. Около 5 % из них попадает в лимфу.

 Кроме белков пищи, в кишечник попадает значительное количество белков в составе секретов слизистых оболочек. Эти белки также перевариваются. Ряд этих белков выполняет защитные свойства, другие – специфические, например, в желудке синтезируется специальный белок, необходимый для всасывания витамина В12.

**5. Гниение белков**

 Некоторая часть белков и не усвоенные пептиды и аминокислоты поступают в толстый кишечник, где используется микрофлорой для своей жизнедеятельности. Этот процесс получил название **гниение белков.** Многие продукты гниения ядовиты для человека. К ним относят сероводород, аммиак, фенол, крезол, скатол, индол и т.д. часть этих продуктов поступает по воротной вене в печень, где обезвреживается под действием активных форм глюкуроновой (уридиндифосфоглюкуроновая кислота УДФГК) и серной (фосфоаденозинфосфосульфат ФАФС) кислот и выводятся из организма.

**6. Регуляция переваривания белков.**

 Пищеварительная функция регулируется специальными системами. Многие клетки ЖКТ синтезируют активные вещества, которые регулируют процессы передвижения продуктов, всасывания, секрецию пищеварительных соков и т.д. в **регуляции участвуют следующие гормоны**:

* Гастрин – секретируется в желудке и двенадцатиперстной кишке. Стимулирует выработку пепсина и соляной кислоты.
* Гистамин образуется в слизистой оболочке желудка, увеличивает количество выделяемого желудочного сока, стимулирует выделение соляной кислоты.
* Секретин - образуется в двенадцатиперстной кишке. Увеличивает секрецию поджелудочной железы, стимулирует отделение желчи, тормозит желудочную секрецию.
* Энтероглюкагон действует как гастрин, но с менее выраженным эффектом.
* Вазоактивный кишечный пептид ВКП вырабатывается поджелудочной железой, стимулирует выделение желчи.
* Холецистокинин секретируется в двенадцатиперстной кишке. Активирует работу желчного пузыря и отделение желчи.
* Соматостатин тормозит секрецию гормонов ЖКТ.
* Энтерогастрон тормозит секрецию соляной кислоты и пепстногена.
* Вилликинин вызывает сокращение кишечных ворсинок.

**Вопросы для самоподготовки студентов.**

1. Какие вещества называют белками?Функции белков в организме.
2. Свойства белков.
3. Методы выделения белков из растворов.
4. Ферменты ЖКТ**.**
5. Основные этапы переваривания и всасывания белков в ЖКТ.
6. Гниение белков в кишечнике.

Лекция 21**. Обмен простых белков: промежуточный обмен.**

План лекции:

1. Общие пути обмена аминокислот

2. Специфические пути превращения аминокислот.

3. Конечные продукты обмена аминокислот.

4. Остаточный азот крови.

5. Белки сыворотки крови.

 Клетки активно потребляют аминокислоты. Они используются для синтеза специфичных белков, нуклеотидов, порфиринов и др. часть аминокислот может вступать в общие метаболические пути и использоваться для синтеза липидов, углеводов, становиться источником энергии.

 Аминокислоты в организме подвергаются разнообразным превращениям, многие из которых являются общими для всех аминокислот (дезаминирование, декарбоксилирование, переаминирование). Кроме того, каждая аминокислота имеет свои индивидуальные пути обмена.

**1. Общие пути обмена аминокислот.**

**Дезаминирование –** процесс отщепления аминогруппы от аминокислоты с образованием аммиака. Различают следующие виды дезаминирования:

1. Восстановительное дезаминирование с образованием карбоновых кислот.

R – СН – СООН + 2Н R – СН – СООН + NН3

 NН2

1. Гидролитическое дезаминирование с образованием гидроксикарбоновых кислот.

R – СН – СООН + Н2О R – СН – СООН + NН3

 NН2 ОН

1. Внутримолекулярное дезаминирование с образованием ненасыщенных кислот.

 R – СН – СООН R 1– СН=СН – СООН + NН3

 NН2

1. Окислительное дезаминирование с образованием кетокислот.

R – СН – СООН + ½ О2 R – С=О – СООН + NН3

 NН2

Эти реакции относят в группу прямого дезаминирования.

Наиболее важную роль в организме человека играет окислительное дезаминирование, которое катализируется ферментами оксидазами (кофермент ФАД) или дегидрогеназами (кофермент НАД). Эти реакции в клетке протекают медленно, а наибольшей активностью обладает фермент глутаматдегидрогеназа. Она играет большую роль в обмене аминокислот:

* Продукт реакции альфа-кетоглутаровая кислота является хорошим субстратом в реакциях переаминирования.
* Глутаматдегидрогеназная реакция обратима, что позволяет использовать её для синтеза новых аминокислот. Реакция обратная дезаминированияю называется восстановительное аминирование.
* Глутаматдегидрогеназа использует НАД и НАДФ в окисленной и восстановленной формах и служит переносчиком восстановленных эквивалентов между системами НАД - и НАДФ-зависимых дегидрогеназ.

 Кетокислоты, которые образуются в результате реакции дезаминирования, используются организмом для образования заменимых аминокислот в процессе восстановительного аминирования, поступать в цикл Кребса и распадаться с образованием энергии, идти на синтез глюкозы.

**Переаминирование аминокислот.**

 Является одним из важнейших путей обмена аминокислот и заключается в переносе аминогруппы с одной аминокислоты на другую без образования аммиака. Этот процесс катализируют ферменты аминотрансферазы (кофермент пиридоксальфосфат – активная форма витамина В6).

Реакция протекает в 2 этапа:

1 этап - перенос аминогруппы на фермент аминотрансферазу.

NН2 – СН – СООН + Е Е – NН2 + R – С=О – СООН

 R

Аминокислота Фермент Кетокислота

2 этап – перенос аимногруппы с фермента на кетокислоту и образование новой аминокислоты.

R1 – С=О – СООН + Е – NН2 Е + NН2 – СН – СООН

 R1

Кетокислота Аминокислота

 Переаминированию подвергаются практически все аминокислоты за исключением лизина, аргинина и треонина. Продукты переаминирования большинства аминокислот являются исходными веществами синтеза глюкозы. Аминогруппа в виде соединения с ферментом может переноситься из органов и тканей в печень для инактивации. Переаминирование достаточно активно протекает во всех органах и тканях, но он является легко обратимым и может нарушаться при некоторых заболеваниях.

 Наибольшее клиническое значение имеют аланинаминотрансфераза АлАТ и аспартатаминотрансфераза АсАТ, которые определяют при диагностике заболеваний сердца и печени.

**Декарбоксилирование аминокислот.**

 Декарбоксилирование – это процесс отщепления от аминокислоты карбоксильной группы в виде углекисло газа. В результате реакции образуются амины, которые являются биологически активными веществами и называются **биогенными аминами.**

NН2 – СН – СООН декарбоксилаза NН2 – СН – СН3 + СО2

 R R

Аминокислота Амин Углекислый газ

 Катализируется процесс ферментами декарбоксилазами (кофермент пиридоксальфосфат – активная форма витамина В6). В организме могут образовываться следующие биогенные амины:

* Из триптофана образуется триптамин, который обладает сосудосуживающим действием.
* Из 5-гидроксотриптофана синтезируется серотонин, который выполняет роль нейромедиатора – стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, повышает кровяное давление и сужает бронхи, участвует в регуляции температуры тела и дыхания, активирует выброс гормонов мозгового вещества надпочечников.
* Из гистидина - гистамин – нейромедиатор: повышает тонус органов с гладкой мускулатурой, стимулирует секрецию всех пищеварительных желез, обладает антидиуретическим действием, стимулирует секрецию вазопрессина и т.д.
* Из глутаминовой кислоты вырабатывается гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), которая является медиатором тормозных нейронов (тормозит проведение нервных импульсов), влияет на функциональное состояние мембран клеток.

 Кроме перечисленных биогенных аминов в организме вырабатывается еще ряд других веществ. Все они находятся в неактивной связанной форме, из которой освобождаются по мере необходимости. Свое биологическое действие проявляют только в свободной форме, а затем быстро разрушаются в печени ферментами моноаминооксидазами. Изменение активности этих ферментов при помощи ингибиторов широко применяется в медицинской практике при лечении аллергических заболеваний, расстройств психики и т.д.

**2. Специфические пути превращения аминокислот.**

Наряду с общими процессами распада аминокислот, каждая из них подвергается и специфическим превращениям:

1. Глицин – участвует в синтезе креатинина, серина, гемоглобина, пуриновых оснований, сиаловых и парных желчных кислот. Принимает участие в обезвреживании ядовитых веществ в организме.
2. При дезаминировании аланина образуется пировиноградная кислота, которая используется для синтеза глюкозы или ацетил-КоА с образованием энергии.
3. Серин является исходным веществом для синтеза 3-фосфоглицериновой кислоты, этаноламина, ПВК, цистеина.
4. Метионин поставляет метильную группу для синтеза холина, тимина, адреналина, креатина и др.
5. Цистеин участвует в образовании дисудьфидных мостиков в третичной структуре белка, в синтезе таурина (необходим для синтеза желчных кислот) и серной кислоты (участвует в обезвреживании ядов в печени).
6. Глутаминовая и аспарагиновая кислоты участвуют в биосинтезе мочевины, пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований, в виде своих производных альфа-кетоглутаровой и щавелевой кислот участвуют в цикле Кребса.
7. Аргинин участвует в биосинтезе мочевины и креатина.
8. Фенилаланин является предшественником тирозина, который в свою очередь служит исходным веществом для синтеза гормонов (адреналина, тироксина и др.), пигментов (меланинов), биогенных аминов (тирамин).
9. Триптофан распадается с образованием никотиновой кислоты или серотонина.
10. Гистидин участвует в биосинтезе глобина, а при распаде образует глутаминовую кислоту и гистамин.

 Большое значение в организме для мышечного сокращения играет **креатин.** Он синтезируется из аргинина, глицина и метионина. В мышцах при участии АТФ образуется креатинфосфат – макроэргическое соединение, обеспечивающее энергией процесс мышечного сокращения. При его распаде выделяется большое количество энергии и образуется креатинин, который весь выводится почками.

Аргинин В мышцы + АТФ

Глицин креатин Креатин-фосфат Креатинин + Энергия

Метионин

**3. Конечные продукты обмена аминокислот.**

 В результате многообразных процессов в организме аминокислоты полностью распадаются до аммиака, углекислого газа и воды.

 **Углекислый газ** участвует в построении карбонатной буферной системы, в активной форме используется для синтеза ВЖК, пуриновых и пиримидиновых оснований, углеводов. Оставшаяся часть выводится из организма легкими.

 **Вода** включается в общие обменные процессы, а при избытке выводиться из организма с потом, мочой легкими.

 **Аммиак** является одним из источников азота в организме, который используется для синтеза белков, небелковых азотистых веществ (пуриновые и пиримидиновые основания, холин, креатин, глюкозамины и др.). Однако та часть азота, которая связана в форме аммиака, является токсичной для организма. Обезвреживание происходит следующими путями:

1. Биосинтез мочевины в печени.
2. Восстановительное аминирование в тканях.
3. Образование амидов кислот в тканях.
4. Образование пиримидиновых оснований в цитозоле клеток.
5. Образование аммонийных солей в почках.

 Основной путь обезвреживания аммиака – образование мочевины или орнитиновый цикл, который протекает в печени. Аммиак доставляется туда в виде соединений:

* Глутамина из мозга и других тканей. Он расщепляется ферментом глутаминазой на аммиак и глутаминовую кислоту.
* Аланина из мышц и кишечника.

Биосинтез мочевины протекает в 5 этапов:

1. Фермент карбамоилфосфатсинтетаза I

СО2 + NН3 + 2АТФ + Н2О Карбомаилфосфат + 2АТФ + Н3РО4

1. Фермент орнитинкарбомаилтрансфераза

Орнитин + Карбомаилфосфат Цитрулин + Н3РО4

1. Фермент аргининосукцинатсинтетаза

 Цитрулин + Аспартат + АТФ Аргининосукцинат + АМФ + Н4Р2О7

1. Фермент аргининосукциназа

Аргининосукцинат Аргинин + Фумарат

1. Фермент аргиназа

Аргинин + НОН Мочевина + Орнитин

 **Суммарное уравнение синтеза мочевины в печени:**

СО2 + NН3 + аспартат + 3АТФ + 2Н2О = мочевина + фумарат + 2АДФ + Н3РО4 + АМФ + Н4Р2О7

**Формула мочевины:** NН2 – С=О – NН2

**Биологическое значение орнитинового цикла:**

1. Обезвреживание аммиака в организме.
2. Регуляция азотистого баланса в организме – при поступлении большого количества белка в организм скорость цикла возрастает.

**4. Остаточный азот крови.**

 **Азотистый баланс** характеризуется соотношением между азотом, поступившим в организм и выделившимся из него. В норме в организме здорового человека наблюдается **азотистое равновесие**, т.е. такое его соотношение, когда количество азота, поступившего с пищей, равно количеству азота выделившегося из него.

**Азот пищи = Выделившейся азот**

 **Положительный азотистый баланс** наблюдается при повышении синтеза белка во время беременности, роста ребенка, выздоровлении, при бурном росте опухолей.

**Азот пищи > Выделившейся азот**

 **Отрицательный азотистый баланс** наблюдается при инфекционных заболеваниях, голодании, поражениях ЖКТ и др.

**Азот пищи < Выделившейся азот**

Общее количество азотсодержащих веществ, которые находятся в крови называется общим азотом крови. Состав общего азота крови представлен в схеме.

Схема № 10 **. Состав общего азота крови.**

Общий азот крови

12,0 - 14,7 г/л

 Азот белков Остаточный азот

 11,8 - 13,9 г/л 0,2 – 0,4 г/л

 Азот мочевины Резидуальный азот

 0,1 – 0,2 г/л 0,1 – 0,2 г/л

 Азот аминокислот Азот небелковых веществ

 0,05 – 0,1 г/л 0,05 – 0,1 г/л

 Как видно из схемы основное количество общего азота составляет азот белка, который называют **общим белком крови.**

 **Остаточный азот крови** включает в себя все небелковые азотсодержащие вещества. 50 % остаточного азота составляет мочевина, остальные 50 % называются резидуальным азотом и состоят из следующих веществ (в процентах от остаточного азота):

* 25 % аминокислоты.
* 5 % креатин.
* 2,5 % креатинин.
* 4 % мочевая кислота.
* 0,5 % аммиака и индикана.
* 13 % другие азотсодержащие соединения (полипептиды, нуклеотиды и др.)

 В клинике не определяют уровень остаточного азота, вместо него определяют количество мочевины. Отдельные компоненты остаточного азота крови тоже имеют свое диагностическое значение и исследуются в сыворотке и плазме крови.

**5. Белки сыворотки крови.**

Белки плазмы крови являются важнейшей её составной частью, среди них особое место принадлежит фибриногену. Свободная от фибриногена плазма называется сывороткой крови. В настоящее время в плазме обнаружено до 100 различных белков. Белки крови выполняют разнообразные функции в организме человека:

1. поддерживают онкотическое давление и тем самым сохраняют объем циркулирующей крови. В этом процессе особенно велика роль альбуминов.
2. Участвуют в свертывании крови. Ряд белков, в том числе фибриноген, являются компонентами свертывающей системы крови.
3. Входят в состав белковой и гемоглобиновой буферных систем и участвуют в поддержании постоянного рН крови.
4. Выполняют транспортную функцию (переносят по крови 27 неорганических ионов, 46 нормальных метаболитов, 146 экзогенных компонентов). Альбумин обезвреживает и транспортирует по крови билирубин, ВЖК, холестерин, лекарственные средства. Липопротеиды переносят ТАГ, холестерин, фосфолипиды. Транскортин переносит ретинол и тироксин. Церулоплазмин – медь, гаптоглобин – гемоглобин (это предотвращает выделение гемоглобина почками), трансферрин – железо.
5. Белки гамма-фракции глобулинов участвуют в иммунных процессах организма.
6. Поддерживают уровень катионов в крови, образуя с ними соединения, например, 40-50 % ионов кальция и других элементов связаны с белками сыворотки крови.
7. Сывороточные белки образуют «белковый резерв2 организма. При голодании они могут распадаться до аминокислот, которые используются для синтеза белков головного мозга, сердца и других органов.

 Общее количество белков в сыворотке и плазме крови называют общим белком крови. Белки крови делятся на следующие фракции: альбумины, глобулины и их фракции, фибриноген (таблица № ).

Таблица № 9**. Белки плазмы крови**

|  |  |
| --- | --- |
| Белковые фракции | Концентрация |
| Г/л | % |
| Альбумины  | 35.0 - 45.0 | 56,5 – 66,8 |
| Глобулины | 23.0 - 35.0 | 33,2 – 43,5 |
| α1-глобулины | 3.0 - 6.0 | 3,0 – 5,6  |
| Транскортин | 0.03 - 0.035 | 0,030 – 0,035 |
| α2-глобулины | 4.0 - 9.0 | 6,9 – 10,5  |
| Церулоплазмин | 0.15 - 0.6 |  |
| Гаптоглобин | 3.8 - 7.8 |  |
| β-глобулины | 6.0 - 11.0 | 7,3 – 12,5 |
| Трансферрин | 2.0 - 3.2 |  |
| γ-глобулины | 7.0 - 15.0 | 12,9 – 19,0 |
| Фибриноген | 2.0 - 4.0 | 0,2 – 0,4 |

 Основное место образования сывороточных белков – печень. Здесь образуются все альбумины, фибриноген, протромбин, 80 % глобулинов.

 Альбумины, как уже было сказано, выполняют в крови следующие функции:

* Транспортную – переносят катионы меди, цинка, кальция, малые и большие анионы, билирубин, ВЖК, витамин С, лекарства, гормоны щитовидной железы.
* Защитную – поддерживают онкотическое давление и рН крови, обезвреживают ВЖК, билирубин и т.д.
* Являются резервом белка.

 Глобулины – больная группа белков, которые по строению и свойствам делятся на фракции:

* Альфа1- и альфа2-глобулины содержат в основном гликопротеиды. В альфа1-фракцию входят белки транспортирующие ретинол, тироксин (Транскортин). Из альфа2-фракции важны церулоплазмин (связывает и переносит медь) и гаптоглобин (образует комплекс с гемоглобином, что предупреждает его выделение почками). В зоне альфа1- и альфа2глобулинов содержатся ингибиторы трипсина, при воспалениях и беременности их содержание увеличивается.
* Бетта-фракция представлена в основном липопротеидами и трансферрином (связывает и переносит железо). Клиническое значение имеет С-реактивный белок (белок «острой фазы»), который в крови здорового человека отсутствует, но появляется при патологических состояниях, сопровождающихся воспалением или некрозом тканей (ревматизм, пневмококковая, стрептококковая и стафилококковая инфекции, инфаркт миокарда и др.).
* В гамма-фракцию входят иммуноглобулины, которые отвечают за иммунитет, образование антител и выполняют защитную функцию; интерферон – специфический белок, синтезируемых в клетках организма в результате воздействия вирусов в клетках.

 Фибриноген образуется в печени и участвует в заключительной стадии свертывания крови.

 К белкам крови относятся и ферменты, часть из которых постоянно присутствует в крови, а другие – обнаруживаются только при заболеваниях.

**Вопросы для самоподготовки студентов.**

1. Какие вещества называют белками?Функции белков в организме.

2. Свойства белков.

3. Методы выделения белков из растворов.

4. Ферменты ЖКТ**.**

5. Основные этапы переваривания и всасывания белков в ЖКТ.

6. Гниение белков в кишечнике.

7. Превращение аминокислот в организме.

8. Пути обезвреживания продуктов распада белков в организме.

9. Образование мочевины.

Лекция 22. **Патология обмена простых белков.**

План лекции:

 1. Клиническое значение определения общего белка.

2. Клиническое значение определения белковых фракций в сыворотке крови.

3. Азотемия

4. Роль печени в белковом обмене.

5. Регуляция обмена белков.

6. Методы исследования белкового обмена.

 Среди различных заболеваний нарушения белкового обмена встречаются довольно часто. Причем в одних случаях они составляют основу заболевания, а в других являются вторичными. В любом случае нарушения белкового обмена проявляются следующими отклонениями:

* Гипопротеинемия.
* Гиперпротеинемия.
* Диспротеинемия.
* Парапротеинемия.
* Азотемия.
* Изменения (увеличение или повышение) отдельных компонентов остаточного азота.

Все изменения могут носить абсолютный (связанный с изменениями процессов синтеза и распада белков) или относительный (связанный с другими причинами) характер.

**1. Клиническое значение определения общего белка.**

 Каждый биохимический анализ обычно начинается с определения общего белка в сыворотке крови. Это вызвано тем, что молекулы белков играют важную роль в жизнедеятельности организма: они транспортируют по организму биологически важные и чужеродные вещества, определяют онкотическое давление, обезвреживают многие ядовитые вещества, отвечают за иммунитет.

 **В** **норме** содержание общего белка в сыворотке крови **65-85 г/л**, у детей до 6 лет 56-85 г/л.

**Гипопротеинемия** – снижение уровня общего белка в крови. Может быть двух видов:

1. Абсолютная гипопротеинемия – связана со снижением синтеза белка. Причины:
* недостаточность веществ для синтеза: белковое голодание, нарушения переваривания и всасывания, например при энтеритах.
* поражения синтезирующих белок клеток: воспалительных процессах печени, при которых подавляется биосинтез белка (паренхиматозные гепатиты, цирроз печени, хронические отравления), врожденные нарушения в синтезе отдельных белков (анальбуминемия, болезнь Вильсона-Коновалова).
1. Относительная гипопротеинемия – связана с потерей белка с мочей при поражении почечного фильтра (нефрозы, нефриты), кровопотери, при повышенном распаде белков (ожоги, злокачественные опухали, гиперфункции щитовидной железы), при беременности и лактации,

**Гиперпротеинемия** (увеличение уровня общего белка в крови) бывает:

1. Абсолютная гиперпротеинемия – не связанная с нарушением водного баланса и встречается редко. Значительное возрастание концентрации общего белка (до 120 г/л) встречается при миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема. Менее выраженная гиперпротеинемия отмечается при хроническом полиартрите. При гиперпротеинемии может встречаться **парапротеинемия** – образование «патологических» белков, которых в организме здорового человека нет. Это связано с усиленным образованием белка, при котором нарушается его структура и свойства. Так при миеломной болезни наблюдается увеличение белка в крови более чем в 2 раза, при этом в моче появляется белок Бен-Джонса, который выпадает в осадок при 40-60 С и вновь растворяется при 85-100 С.
2. Относительная гиперпротеинемия – вызвана уменьшением содержания воды в русле крови, возникает из-за потери жидкости организмом больных, страдающих тяжелыми ожогами, генерализованным перитонитом, непроходимостью кишечника, неукротимой рвотой, поносом, несахарным диабетом, хроническим нефритом. Она может отмечаться при усиленном потоотделении.

**2. Клиническое значение определения белковых фракций в сыворотке крови.**

 Кроме изменения уровня общего белка в крови, при ряде заболеваний отмечаются количественные изменения его фракций – диспротеинемия. Выявление её особенно важно для ранней диагностики и наблюдения за ходом развития патологических процессов. При диспротеинемии обычно уровень общего белка остаётся в норме, но изменяется соотношение между альбуминами и глобулинами. Если уровень альбуминов повышается, то уровень глобулинов обычно снижается и наоборот.

 Поскольку **альбумины** принимают активное участие в связывании воды, при падении их уровня ниже 30 г/л часть её, оказавшись «свободной», перемещаются из сосудистого русла в более плотные ткани, вызывая отеки. **Норма альбумина в крови 35-55 г/л.**

**Гипоальбуминемия (**снижение концентрации альбумина в крови) - наблюдается при следующих состояниях:

1. Голодании.
2. Воспалительных заболеваниях.
3. Циррозе печени (участвующей в образовании этой белковой фракции).
4. Злокачественных опухолях.
5. Кровотечениях, после удаления желудка.
6. Выхода белка из кровеносного русла: в просвет кишечника- при завороте кишок, перитоните; на ожоговую поверхность - при обширных ожогах; с мочой - у больных, страдающих нефротическим синдромом.
7. Остром и хроническом гломерулонефрите, острой и хронической почечной недостаточности.
8. Лейкозах.

**Гиперальбуминемия**  - возрастание уровня альбумина в крови практически не встречается, а если и обнаруживается, то она, как правило, вызывается уменьшением содержания воды в кровеносном русле (дегидратацией), гемоконцентрацией и внутривенном введении больших количеств концентрированных растворов альбумина.

**Альфа-1- и альфа-2-глобулины** включают в себя **белки «острой фазы»** - антитрипсин и кислый гликопротеин, которые повышаются при острых воспалительных процессах, травмах, аллергических и стрессовых состояниях. Их количество в крови **возрастает** при многих острых, подострых и хронических воспалительных процессах, в том числе:

1. Пневмонии.
2. Туберкулезе легких (экссудативном).
3. Острых инфекциях.
4. Остром ревматизме.
5. Остром полиартрите.
6. Сепсисе.
7. Злокачественных опухолях.
8. Острых некрозах.

**Бетта-глобулины увеличиваются** в крови при:

1. Злокачественных новообразованиях.
2. Тяжелой форме туберкулеза легких.
3. Инфекционном, токсическом гепатите, желтухе.

**Гамма-глобулины увеличиваются** при **хронических воспалительных процессах:**

1. В суставах (ревматоидный артрит).
2. Лоханках почек (пиелит).
3. Почках (нефрит).
4. Желчном и мочевом пузыре (холецистит, цистит).
5. Инфекционном гепатите, токсическом поражении печени, механической желтухе.
6. Тяжелых формах туберкулеза легких и ряде других заболеваний.

**3. Азотемия**

 К другим симптомам, характеризующим состояние белкового обмена, относится **азотемия** – повышение уровня остаточного азота в крови. Она чаще всего связана с нарушением процессов образования и выведения продуктов азотистого обмена.

**Абсолютная азотемия** развивается при накоплении в крови остаточного азота за счет задержки его выведения почками (почечная) или усиления его образования (внепочечная).

 **Ретенционная азотемия** наступает в результате недостаточного выделения остаточного азота с мочей при нормальном его поступлении в кровь. Если задержка связана с нарушением выделительной функции самих почек, то она называется почечной формой и встречается при гломерулонефрите, туберкулезе почек, пиелонефрите и т.д. Внепочечная азотемия возникает в результате нарушения кровообращения в почках и наличия препятствия оттоку мочи. Она наблюдается при врожденных пороках сердца, профузных кровотечениях, опухолях мочевого пузыря и предстательной железы.

 **Продукционная азотемия** развивается при увеличении белкового синтеза в организме и обогащении крови белками (сахарный диабет, пища богатая белками, лечение стероидами и т.д.) или при повышенном распаде белков (опухоли, лейкозы, геморрагии, инфекционные заболевания, тяжелые ранения и т.д.).

 **Понижение уровня остаточного азота** отмечается при недостаточном питании, иногда при беременности.

 В клинике не определяют уровень остаточного азота, вместо него определяют количество мочевины. Отдельные компоненты остаточного азота крови тоже имеют свое диагностическое значение и исследуются в сыворотке и плазме крови.

 Среди патологических состояний, связанных с нарушением белкового обмена, наиболее распространенным является **белковое голодание.** Оно может быть вызвано как недостатком общего количества белка в суточном рационе, так и нарушениями количественного и качественного состава белка. К таким заболеваниям относятся, например, квашиоркор, детский маразм и др. симптомы: остановка роста, отеки, мышечная слабость, снижение резистентности организма, часто приводящая к летальному исходу. Анализ крови показывает гипопротеинемию, иногда до 50 % против нормы, тяжелые поражения печени и поджелудочной железы. Белковое голодание является вторичным, если оно развивается на фоне других заболеваний, например, пищеварительной системы, при кровотечениях, ожогах, раке и др.

Ряд заболеваний связана с **наследственными нарушениями,** в результате чего снижается синтез или уменьшается активность ферментов, ответственных за превращения аминокислот. Например, альбинизм связан с нарушением синтеза меланина, при недостатке которого нарушается окраска волос, кожи, радужной оболочки глаз, они приобретают неестественный белый цвет. При алькаптонурии наблюдается недостаток оксидазы необходимой для распада тироксина, развивается специфическая окраска (от желтой до коричневой и даже черной) сначала в моче, затем в хрящах ушных раковин, кончика носа, иногда склер.

**4. Роль печени в белковом обмене.**

 Печень играет важную роль в белковом обмене. В гепетоцитах печени протекают следующие процессы:

1. Переаминирование аминокислот.
2. Восстановительное аминирование.
3. Окислительное дезаминирование.
4. Образование в этих процессах заменимых аминокислот.
5. Обезвреживание биогенных аминов, продуктов гниения белков.
6. Биосинтез белков плазмы крови.
7. Биосинтез белков-ферментов.
8. Биосинтез белков свертывающей и противосвертывающей систем крови.
9. Биосинтез мочевины.
10. Биосинтез пуринов, пиримидинов и их распад.
11. Биосинтез гемма, гемоглобина.

**5. Регуляция обмена белков.**

 Белки не могут запасаться в организме, поэтому на их уровень влияет количество белковой пищи, которое поступает в организм. При белковом или общем голодании уровень белков может снижаться.

 Обмен белков регулируется при участии нервной и гуморальной систем. Гормоны коры надпочечников, щитовидной железы, женские половые гормоны ускоряют распад мышечных белков и повышают поступление аминокислот в аминокислотные фонды клеток, что в свою очередь приводит к усилению образования мочевины.

 Противоположный эффект на указанные процессы оказывают инсулин, гормон роста, мужские половые гормоны. Правда такой эффект проявляется лишь при достаточном поступлении аминокислот с пищей.

 Увеличение мышечной массы наблюдается при применении структурных аналогов мужских половых гормонов – анаболических стероидов.

 **6. Методы исследования белкового обмена.**

 Используя знания о свойствах белков и пептидов можно применять различные методы определения белков и пептидов в биологических жидкостях. В практике используют следующие методы определения:

1. **Электрофоретические** – основаны на разделении белков в постоянном электрическом поле в зависимости от величины белковой молекулы.
2. **Хроматографические:**
* Ионнообменная хроматография основана на различной способности отдельных белков к обмену с ионами ионообменных смол,
* На молекулярных ситах (гельфильтрация) – на сефадексах – белки разделяются в зависимости от величины молекулы,
* Аффинная хроматография – белки делятся на индивидуальные в зависимости от сродства к аффинату (наполнителю колонок).

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

1. Аминокислотный состав белков и пептидов после гидролиза определяют в **аминокислотном анализаторе.**
2. **Определение количества белка по белковому азоту** – пробу сжигают в присутствии серной кислоты и перекиси водорода (окислитель), при этом происходит минерализация белка в виде сульфата аммония, количество которого потом определяют реактивом Несслера.
3. **Использование цветных реакций** – например биуретовая на общий белок, ксантопротеиновая на циклические аминокислоты и т.д. интенсивность окраски измеряют колориметрически.
4. **Иммунологические методы** – используют для количественного определения индивидуальных белков. При взаимодействии со специфической антисывороткой образуется мутный раствор, интенсивность помутнения измеряют колориметрически.

**Вопросы для самоподготовки студентов.**

1. Подготовка биологического материала к исследованию.
2. Норма общего белка крови и белковых фракций.
3. Причины гипо- и гиперпротеинемий.
4. Клиническое значение определения в сыворотке крови общего белка.
5. Клиническое значение определения в сыворотке крови белковых фракций.
6. Клиническое значение определения в сыворотке крови мочевины.
7. Креатин, креатинин – образование, биологическое и клиническое значение. Клиренс.
8. Остаточный азот крови, его состав и клиническое значение.
9. Азотемии, виды, клиническое значение.
10. Белковое голодание.
11. Наследственные нарушения обмена белков.
12. Потребность организма в белках. Регуляция белкового обмена.
13. Роль печени в белковом обмене.
14. Исследования белкового обмена.

Лекция 23**. Обмен сложных белков.**

План лекции:

1. Обмен нуклеопротеидов.

2. Обмен хромопротеидов.

3. Распад гемоглобина

4. Синтез гемоглобина

 **1. Обмен нуклеопротеидов.**

 В желудочно-кишечном тракте под действием со­ляной кислоты, пепсина, трипсина и других фермен­тов от нуклеопротеидов отщепляется белковая часть и гидролизуется до аминокислот. Простетическая группа — нуклеиновые кислоты гидролизуются в 12-перстной кишке нуклеазами ДНК-азами и РНК-азами (выделяются поджелудочной железой) до мононуклеотидов. Последние частично всасываются, а большей частью под действием ферментов нуклеотидаз, фосфатаз, 3,5-фосфодиэстераз расщепляются на составные компоненты: азотистые основания, пентозы и фосфорную кислоту, которые как водорастворимые вещества активно вса­сываются.

 Таким же путем происходит и распад нуклеопро­теидов в тканях организма.

На схеме показано, какие промежуточные и конечные продукты образуются при гидролизе РНК-протеинов. Таким же образом распадается и ДНК-протеины, только вместо рибозы образуется дезоксирибоза, и вместо урацила выделяется тимин.

**Схема № 12** . Полный распада РНК-протеинов.

**РНК-протеины**

 **Белок нуклеиновая кислота – РНК**

 **(протамин или гистон) (или полинуклеотиды)**

 **Полипептиды Мононуклеотиды**

 **Аминокислоты Пуриновое или Рибоза Фосфорная**

 **пиримидиновое кислота**

 **основание**

 Фосфорная кислота пополняет запасы фосфора в организме, пен­тозы принимают участие в процессах окисления и синтеза новых нуклеиновых кислот, а азотистые осно­вания подвергаются различным превращениям. Так, производные пуринов — аденин и гуанин — после дезаминирования образуют мочевую кислоту, которая выводится из организма почками.

 Конечными продуктами распада пиримидиновых азотистых оснований являются аммиак, углекислый газ и безазотистые соединения. Так, урацил распада­ется на аммиак, углекислый газ и бетта-аланин. Пути превращений аммиака и углекислого газа были рас­смотрены в теме «Обмен простых белков», а бетта-аланин участвует в образо­вании КоА.

 В норме 90 % продуктов переваривания нуклеиновых кислот превращаются в конечные продукты: пуриновые и пиримидиновые основания – в мочевую кислоту и мочевину, пиримидиновые основания – в мочевину, бетта-аланин и бетта-аминоизомаслянную кислоту.

Одновременно с распадом в клетках осуществля­ется постоянный синтез нуклеиновых кислот. Это сложный процесс, в котором участвует большое число исходных соединений. Так, для образования пуриновых мононуклеотидов используются пентозы в своей активной форме (фосфорибозилпирофосфаты), гли­цин, глутамин, муравьиная и аспарагиновая кислоты, углекислый газ (активированная форма), АТФ и соответствующие ферменты. В ходе синтеза образу­ется промежуточный продукт инозинмонофосфат, из которого строятся АМФ и ГМФ. Исходными веще­ствами для синтеза пиримидиновых мононуклеотидов являются глутамин, углекислый газ и аспарагиновая кислота, в результате чего образуется оротовая кис­лота, которая взаимодействует с активированными пентозами с образованием УМФ, Последнее соедине­ние служит стартовым веществом для образования ЦМФ и ТМФ.

 Для синтеза нуклеиновых кислот необходимы все типы нуклеотидтрифосфатов, а также набор фермен­тов и ДНК, на матрице которой строятся новые до­черние молекулы ДНК и разные типы молекул РНК.

**2. Обмен хромопротеидов.**

 К хромопротеидам относятся гемоглобин и миоглобин. Эти белки содержат одинаковую белковую часть – гем, которая обладает свойством обратимо связываться с кислородом без изменения степени окисления иона железа (II). Отличия этих белков представлены в таблице.

Таблица № 10**. Отличительные особенности гемоглобина и миоглобина.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Особенности  | Гемоглобин | Миоглобин |
| 1. Строение. | 4 попарно идентичные полипептидные цепи. У взрослого НвА – 2 альфа-цепи (141 АК) и 2 бетта-цепи (146 АК). | Одна полипептидная цепь (153 АК). |
| 2. Место локализации. | Эритроциты.  | Цитоплазма мышечных клеток, особенно много в миокарде. |
| 3. Функции. | Транспортирует кислород от легких к тканям, и углекислый газ и протоны водорода из тканей в легкие. | Сохраняет запас кислорода для аэробного митохондриального окисления при интенсивной мышечной работе и транспортирует кислород внутриклеточно к митохондриям. |
| 4. Протекание оксигенирования (присоединение кислорода) | Происходит постепенно, при высоком парциальном давлении кислорода рО2. Низкое рО2, рН, высокое рСО2 – снижают присоединение кислорода, повышают его отщепление от гема. | Протекает быстро, при низком парциальном давлении кислорода. Легко передает кислород в матрикс митохондрии. |

 Существует несколько типов гемоглобина, которые отличаются в первую очередь строением и, конечно же, свойствами.

Виды гемоглобина:

* Гемоглобин А – НвА – у взрослых его 96-98 %.
* Гемоглобин А2 – НвА2 – составляет 2-3 % у взрослых.
* Фетальный гемоглобин – НвF – гемоглобин плода, у новорожденных составляет 60-80 %, но исчезает к концу первого года жизни. Обладает большим сродством к кислороду (легче присоединяет), чем НвА.

 Более подробно обмен хромопротеидов рассмотрим на примере гемоглобина. Поступающий с пищей гемоглобин (НЬ) в желу­дочно-кишечном тракте распадается на свои состав­ные части: белковую — глобин и небелковую — гем. Глобин гидролизуется до аминокислот, которые вса­сываются и поступают в кровь. Железо всасывается в виде иона железа (II) (из животной пищи лучше, чем из растительной) в присутствии аскорбиновой кислоты в количестве 1 мг в сутки. В слизистой кишечника ион железа соединяется с белком апоферритином, превращая его в ферритин, который переносит его в плазму крови. Транспорт железа в виде иона железа III осуществляет белок плазмы крови трансферрин. Печень способна депонировать около 700 мг железа в основном в виде ферритина и небольшого количества гемосидерина. Трансферрин переносит железо в ткани, где оно используется при синтезе железосодержащих белков (гемоглобина, миоглобина, каталазы, цитохромов, железосерных белков, пероксидазы). Концентрация железа в крови 9-31,3 мкмоль/л регулируется процессом всасывания из кишечника. Выводится железо в составе желчи (1 мг в сутки), теряется при кровопотерях.

**3. Распад гемоглобина**

 Обмен эндогенного НЬ протекает весьма интенсив­но. Это связано с тем, что период существования эритроцитов, в которых содержится весь Нв, состав­ляет 110—120 дней, после чего они распадаются. В сутки освобождается около 8-9 г железа. Этот процесс активно протекает в селезенке, костном мозге, печени и других тканях ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Часть же эритроцитов распада­ется в кровеносном русле. Освободившийся при этом Нв адсорбируется в крови гаптоглобином (Нр) и транспортируется в печень, где распадается. Распад НЬ в клетках происходит по следующей схеме:

#  **Распад гемоглобина.**

## **Гемоглобин**

(окисление)

## **вердоглобин**

 Fe3+

 клетки глобин

 РЭС

**Биливердин**

## **Билирубин**

кровьальбумин

## **Билирубин – альбумин**

(свободный билирубин)

 альбумин

 глюкуроновая

 печень кислота

## **Билирубин - глюкуронид**

(связанный билирубин)

 глюкуроновая

 кислота

 кишечник

## **Билирубин**

  **Мезобилиноген Стеркобилиноген**

 **Уробилин Стеркобилин**

(моча) (кал)

 НЬ в клетках вначале окисляется гем-оксигеназой с образованием **вердоглобина** (вещество зеленого цвета). Последний спонтанно (самопроизвольно) рас­падается на свои составные части: глобин, железо и оставшуюся часть гема — **биливердин** (пигмент зеле­ного цвета). Глобин гидролизуется до аминокислот. Железо захватывается трансферрином и кровью до­ставляется в печень, где освобождается от белка-пере­носчика и откладывается про запас в виде **ферритина** (соединение железа с особым белком). Этот комплекс по мере надобности распадается, а освобож­дающееся железо вновь адсорбируется на трансферрине и поступает в клетки, где участвует в различ­ных процессах (синтез НЬ, цитохромов и т. д.).

Биливердин восстанавливается в **билирубин** — пиг­мент желто-красного цвета, который является водонерастворимым и весьма токсичным веществом. Поэ­тому он быстро выводится из клеток и поступает в кровь, где адсорбируется альбумином. Такой комплекс является уже растворимым в воде и не токсичным. Билирубин, связанный с альбумином, называется свободным. Он транспортируется в печень, где распадается, а билирубин поступает в клетку печени — гепатоцит. Здесь билирубин взаимодействует с глюкуроновой кислотой (точнее с ее активной формой уридиндифосфоглюкуроновой кислотой — УДФГК) с образованием глюкуронид-билирубина. К молекуле билирубина может присоединиться как одна молекула глюкуроновой кислоты, и тогда образуется моноглюкуронидбилирубин, так и две ее молекулы с образо­ванием диглюкуронидбилирубина. В таком виде били­рубин является нетоксичным, водорастворимым и на­зывается связанным билирубином. Здесь необходимо сделать некоторые уточнения.

 Комплекс билирубина с альбумином называется свободным билирубином, а его соединение с глюку­роновой кислотой — связанным билирубином. В кли­нической практике утвердились другие термины. Исхо­дя из методов его определения, свободный билирубин называют непрямым, т.к. его определяют в два этапа (не прямо), а связанный — прямым, т.к. его определяют в один этап (прямо). Вполне естественно, что называть вещество по методу его определения, а не по структуре является неправильным и вносит опре­деленную путаницу в данный вопрос.

 В клетках печени накапливается связанный били­рубин, который поступает в желчный пузырь и вхо­дит в состав желчных пигментов, пред­ставляющих собой окрашенные соединения. С желчью связанный билирубин поступает в кишечник, где вновь распадается.

 Освободившийся билирубин, подвергается воздей­ствию ферментов микроорганизмов с образованием мезобилиногена (уробилиноидов), а затем — стеркобилиногена (в сутки образуется 250-300 мг). Небольшая часть мезобилиногена всасы­вается в кровь и по воротной вене доставляется в пе­чень, где расщепляется до дипирролов (соединений, содержащих два пиррольных кольца), которые за­держиваются печенью и не поступают в общий кровоток. Большая же часть мезобилиногена, превратив­шаяся в стеркобилиноген выводится с калом, сообщая присущий ему цвет. Стеркобилиноген окис­ляясь на воздухе, образует стеркобилин. Около 5 % стеркобилиногена в нижних отделах толстой кишки всасывается в кровь и через систему геморрои­дальных вен попадает в большой круг кровообраще­ния, а затем, минуя печень, выводится с мочой (в клинической прак­тике это соединение называется уробилиногеном). Уробилиноген мочи на воздухе превращается в уро­билин (около 4 мг в сутки).

**4. Синтез гемоглобина**

Для нормальной жизнедеятельности организма постоянно требуется определенное коли­чество гемоглобина. В настоящее время процесс син­теза гемоглобина полностью установлен. В нем при­нимают участие глицин и сукцинил-КоА, которые в ходе своих превращений образуют пиррольные кольца. Четыре пиррольных кольца, соединяясь, образуют порфобилиноген, который через ряд стадий превращается в протопорфирин, и, наконец, присоединив железо, превращается в гем. Последний взаимодей­ствует с глобином с образованием молекулы гемогло­бина.

**Синтез гемоглобина.**

 **Глицин**  **Сунцинил - КоА**

 (8 молекул) (8 молекул)

**Аминолевулиновая кислота**

(8 молекул)

# **Порфобилиноген**

(циклическая форма, 4 молекулы)

###### Протопорфирин

(1 молекула)

 Fе 2+

###### Гем

(1 молекула)

#  Глобин

#  **Гемоглобин**

**Контрольные вопросы:**

1. Превращения нуклеопротеидов в организме.
2. Мочевая кислота – образование, биологическое и клиническое значение.
3. Характеристика подагры.
4. Характеристика гемоглобина и миоглобина.
5. Превращения хромопротеидов в организме.
6. Образование гемоглобина в организме.
7. Распад гемоглобина в организме. Накопление железа в организме.

Лекция 24**. Патология обмена сложных белков.**

План лекции:

1. патология обмена нуклеопротеидов

2. патология обмена хромопротеидов

 - паренхиматозная желтуха

 - механическая желтуха

 - гемолитическая желтух

- гемоглобинопатии

- анемии

 Патология обмена сложных белков связана в первую очередь с нарушениями обменов нуклео- и хромопротеидов.

**1. патология обмена нуклеопротеидов**

При распаде нуклеопротеидов образуется мочевая кислота, которая имеет наибольшее клиническое значение. Она малорастворима в воде и при концентрациях незначительно превышающих норму в крови, осаждается в виде кристаллов натрия урата. Отложения этих кристаллов в суставах вызывает подагру, острый воспалительный артрит и может привести к хроническому деструктивному заболеванию сустава; мочевая кислота может вызывать поражение почек и откладываться в них в виде камней; в результате длительной гиперурикемии в мягких тканях могут образовываться скопления урата – тофусы.

 В **норме** содержание мочевой кислоты в плазме крови составляет **0,24-0,5 ммоль/л у мужчин и 0,16-0,44 ммоль/л у женщин.**

 **Гиперурикемия** - повышение уровня мочевой кислоты в крови - может быть вызвана увеличением образования мочевой кислоты, уменьшением её выведения или сочетанием этих двух факторов. Чаще всего онанаблюдается при:

1. заболеваниях, которые сопровождаются распадом клеточных элементов (лейкозах, эритроцитозах, злокачественных новообразованиях, инфаркте миокарда, голодании);
2. увеличении синтеза пуринов, например, при наследственных нарушениях метаболизма нуклеопротеидов;
3. употребление пищи богатой пуриновыми основаниями и жирами;
4. нарушение выделительной функции почек (гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, нефриты, сморщенная почка);
5. прием некоторых лекарственных средств, например, салицилатов, тиазидных диуретиков;
6. подагре.

 **Гипоурекемия -** понижение уровня мочевой кислоты в крови - отмечается при лечении препаратами пиперазинового ряда, иногда при гепатите, анемиях.

 **Урикозурия** - увеличение уровня мочевой кислоты в моче - обнаруживается в 25-30 % случаев подагры, некоторых наследственных заболеваниях (синдром Леша-Найхана) и нарушениях накопления гликогена.

 **Уменьшение уровня** мочевой кислоты в моче обычно отражает развитие почечной недостаточности; прием салицилатов в дозе 2-3 г в сутки может вызвать нарушение экскреторной функции почек и, вследствие этого, задержку мочевой кислоты в крови.

 Исследование содержания мочевой кислоты представляет особый интерес для диагностики **подагры,** т.к. это заболевание тесно связано с нарушением обмена пуриновых оснований. В основе этого заболевания лежит повышен­ная активность ксантиноксидазы — фермента, ката­лизирующего образование мочевой кислоты. При по­дагре содержание мочевой кислоты в крови возрастает в 2—3 раза и более (гиперурикемия). Избыток мочевой кислоты и ее солей откладывается в хрящах, особенно сустав­ных, пальцев рук и ног, что приводит к деформации суставов и сильным болям. Выделяют 4 стадии этого заболевания:

1. Бессимптомная гиперурикемия (может протекать в течение многих лет, пока не наступает острый приступ).
2. Острая подагра.
3. Межприступная подагра (чередуются приступы и бессимптомные периоды иногда в течение нескольких лет).
4. Хроническая тофусная подагра.

 Лечение в основном проводят аллопуринолом – ингибитором ксантиноксидазы.

 Мочевая кисло­та откладывается также в почках, вызывая нарушение их деятельности. При этом соответственно снижается выведение мочевой кислоты с мочой, что еще более повышает ее уровень в крови. Вот почему гиперури­кемия может служить одним из показателей пораже­ния почек.

 **2. патология обмена хромопротеидов**

 Одним из важнейших пигментов и продуктов распада гемоглобина является билирубин. Уровень общего, прямого и связанного билирубина показывает работу печени и почек, а также уровень распада эритроцитов в крови. Определение общего билирубина и его производных в крови, моче и кале производят для дифференциальной диагностики различных видов желтух.

Общий билирубин состоит из 2 фракций:

1. непрямой (свободный, комплекс с альбуминами);
2. прямой (конъюгированный, связанный с глюкуроновой кислотой).

**Норма в плазме крови:**

1. общий - 3,4-20,5 мкмоль/л;
2. непрямой 1,7-17,1 мкмоль/ л;
3. прямой 0,86-5,3 мкмоль/л.

**Увеличение содержания билирубина** сопровождается желтушной окраской слизистых оболочек и кожных покровов. Легкая форма желтухи до 86 мкмоль/л, среднетяжелая 87-159 мкмоль/л, тяжелая 160 мкмоль/л.

 Содержание непрямого (свободного) и общего билирубина в крови возрастает при:

1. повышенном распаде эритроцитов (гемолитическая анемия);
2. физиологической желтухе новорожденных;
3. врожденных и приобретенных нарушениях превращения свободного билирубина в связанный в печени (синдром Жильберта).

Концентрация прямого (связанного) билирубина в крови увеличивается при воспалительных процессах в печени (гепатит).

 Содержание прямого и общего билирубина в крови увеличивается при механической желтухе.

Содержание общего билирубина увеличивается также при приеме лекарств, увеличивающих гемолиз (н-р аспирин, тетрациклин) .

 Уровень прямого билирубина может увеличиваться под действием лекарств, задерживающих желчь в печени (холестаз) н-р пиницилин, эритромицин, пероральных контрацептивов, никотиновой кислоты.

 Среди нарушений обмена хромопротеидов наиболее часто встречаются **желтухи**. В их основе лежат нару­шения образования, превращения и выведения били­рубина, который в избыточном количестве накапли­вается в крови (гипербилирубинемия). Это приводит к его отложению в коже, слизистых оболочках, склере и т. д., которые приобретают желто-коричневую окраску.

Различают следующие виды желтух: гемолитическую, паренхиматозную и механическую.

**Гемолитическая желтуха** возникает при повышен­ном гемолизе эритроцитов (токсикозы, ожоги, пере­ливание несовместимой крови и т. д.). При этом в крови резко возрастает уровень свободного билируби­на, который в печени превращается в связанный билирубин, а оттуда поступает в составе желчи в кишечник. В кишечнике избыточное количество билирубина метаболизируется с образованием большого количе­ства уробилиногена (моча становится оранжево-ко­ричневой) и стеркобилиногена (кал приобретает тем­но-коричневую окраску). Вследствие того, что печень полностью не справляется с превращением большого количества свободного билирубина в связанный, часть свободного билирубина поступает в кровь.

 **Паренхиматозная желтуха** в своей основе имеет повреждение печеночных клеток (болезнь Боткина, цирроз или острая желтая атрофия печени, токсикозы и т. д.). При этом печень не справляется с обезвре­живанием билирубина (превращением его в связанную форму), и в крови повышается уровень свободного билирубина. С другой стороны, в печени нарушена проницаемость и целостность клеточных мембран и поэтому образованный в небольших количествах свя­занный билирубин поступает не в желчь, а в кровь. Таким образом, в крови накапливается не только сво­бодный (в больших количествах), но и связанный (в малых количествах) билирубин, который поступает в мочу, придавая ей зеленовато-бурый цвет. Снижен­ное поступление билирубина в желчь приводит к уменьшению выработки стеркобилиногена, вплоть до полного прекращения, и поэтому кал становится почти бесцветным. Важно отметить, что еще в начале забо­левания (дожелтушный период) пораженные гепатоциты не задерживают мезобилиноген, который по­падает в общий кровоток и выводится с мочой, уси­ливая ее окраску до оранжево-коричневого цвета (мезобилиногенурия). Именно мезобилиногенурия является первым и важным признаком начальной стадии заболевания.

 **Механическая (обтурационная) желтуха** является следствием нарушения оттока желчи в двенадцати­перстную кишку и поступления билирубина в кишеч­ник при закупорке желчного протока. В кале и моче отсутствуют продукты распада билирубина — стеркобилиноген и уробилиноген. Кал не окрашен, серого цвета и мазеобразный из-за присутствия, не переваренного жира (следствие недостатка желчи). В печени активно идет образование связанного билирубина, который поступает в кровь, а оттуда в мочу, придавая ей зеленовато-бурый цвет.

Таблица № 11**. Клинико-диагностическая характеристика желтух.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель  | **Механическая**  | **Паренхиматозная**  | **Гемолитическая**  |
| Общий билирубин крови  | Увеличен  | Увеличен  | Увеличен |
| Свободный билирубин крови  | Неизменен | Резко увеличен | Резко увеличен |
| Связанный билирубин крови | Резко повышен | Снижен  | Слегка увеличен |
| Билирубин в моче | Присутствует в больших количествах | Присутствует | Отсутствует |
| Уробилин мочи,Цвет мочи | Снижен,«цвет пива» | Снижен,«цвет пива» | Резко повышен,Цвет « крепкого чая» |
| Стеркобилин кала,Цвет кала | Снижен,бесцветный с жиром | Снижен (отсутствует),бесцветный | Резко повышен,темно-коричневый |
| Активность органо-специфичных ферментов | Повышена активность ЩФ, гаммаглутамил-транспептидазы | Резко повышается активность АсТ, АлТ | В норме |
| Функции печени | На ранних этапах нормальные, позже – изменены | Патологически изменены | В норме |

 К заболеваниям обмена хромопротеидов относятся также **порфирии.** Они возникают при нарушении про­цесса синтеза гемоглобина и накоплении побочных промежуточных продуктов. Порфирины – промежуточные продукты синтеза гемоглобина, связываясь с железом, они образуют гем. Порфирии – группа наследственных заболеваний, при которых частичный дефицит одного из ферментов синтеза порфиринов приводит к уменьшению образования гема и, следовательно, к увеличению количества их предшественников. Предшественники являются нейротоксинами и, образуютсяс в избытке, влияют на ЦНС. Клинические проявления этого заболевания носят в первую очередь неврологический характер (острые приступы с длительными периодами ремиссий); повышается светочувствительность, острые боли в животе и психические расстройства (судороги, депрессия, истерия, психоз). Эти заболевания встречаются очень редко, примерно1-2 случая на 100 000 населения.

 Из других нарушений метаболизма гемоглобина важное значение имеют **гемоглобинопатии.** Это на­следственные заболевания, которые в основе своей имеют нарушения синтеза белковой части НЬ, что и приводит к появлению патологических гемоглобинов. Такой НЬ обозначаются буквами латинского алфавита: НЬМ — появляется при наследственной метгемоглобинемии, НЬН — при талассемии, НЬС — при гемолитической анемии, НвS – при серповидно-клеточной анемии и др.

 При **метгемоглобинемии** остатки гистидина заменены на остатки тирозина, что создает предпосылки для окисления железа из иона железа II в ион железа III, гемоглобин превращается в окисленную форму - метгемоглобин, который не может связывать и переносить кислород. Всделствие этого развивается тяжелая анемия.

 При **талассемиях** нарушается синтез альфа- и бетта-цепей гемоглобина, что приводит к тяжелой анемии или летальному исходу (в случае альфа-талассемии).

 При **серповидно-клеточной анемии** в крови преобладает НЬS. У этого вида НЬ изменена структура полипептидной цепи за счет замены глутаминовой кислоты на валин, что приводит к изменению функции гемоглобина. В результате такой НЬ легко выпадает в осадок внутри эритроцитов, которые из­меняют свою форму (имеют вид серпа) и не могут транспортировать кислород. Измененные эритроциты закупоривают кровеносные капилляры, что еще более ухудшает обеспечение тканей кислородом.

 **Анемиями** называются клинические состояния, обусловленные снижением количества гемоглобина, эритроцитов или снижением их функций. Причин анемий много. По классификации Г. А. Алексеева различают 3 основные группы анемий:

1. Вследствие кровопотерь (постгеморрагические).
2. Вследствие нарушения кровообразования. Причины – железодефицитные состояния, недостаток витаминов В12 и фолиевой кислоты, белковое голодание.
3. Вследствие повышенного кроверазрушения (гемолитические). Причины – гемоглобинопатии, внутриэритроцитарные энзимопатии.

Анемии любого происхождения приводят к гемическому типу гипоксии, т.е. снижению кислорода в тканях

**Вопросы для самоподготовки:**

1. Превращения билирубина в организме.
2. Характеристика желтух.
3. Пигменты мочи и кала при различных видах желтух.
4. Порфирии – причины, клинические проявления.
5. Гемоглобинопатии – виды, причины.
6. Анемии – виды, причины.

Лекция 25**. Обмен липидов:переваривание и всасывание***.*

План лекции:

1. условия переваривания липидов

2. этапы переваривания липидов:

 - 1 этап - эмульгирование

 - 2 этап- гидролиз

 - 3 этап - всасывание

3. Транспорт и метаболические превращения липидов в крови.

**1. условия переваривания липидов**

 Липиды поступают в организм с пищей животного и растительного происхождения. ТАГ в больших количествах содержаться в сале, сливочном масле, мясе, курином яйце. ФЛ и Хс содержаться в яйцах, икре, печени. Роль липидов в питании определяется тем, что они являются энергетическим материалом, участвуют в образовании клеточных мембран. Также вместе с липидами в ЖКТ поступают некоторые витамины – А, Е, Д, К, незаменимые жирные кислоты – витамин F. Суточная потребность в липидах составляет 60-100 гр/сут.

У взрослого человека основным местом переваривания липидов

является тонкий кишечник. Для переваривания липидов необходимо:

* Оптимальная рН среды – 7.8 – 8.2.
* Липолитические ферменты (липаза, фосфолипаза, холестераза).
* Эмульгаторы (соли желчных кислот).

В двенадцатиперстной кишке пища подвергается воздействию желчи и сока поджелудочной железы.

2. На **первом этапе** там происходит **эмульгирование** жира, которое заключается в дроблении крупных липидных частиц на более мелкие. Происходит этот процесс благодаря трем факторам:

* Перистальтике кишечника, которая способствует перемешиванию и дроблению жировых капель.
* Углекислому газу.
* Желчным кислотам.

Желчные кислоты образуются в печени из холестерина и поступают из печени в двенадцатиперстную кишку с желчью. К ним относятся: холевая, гликохолевая кислоты. Взаимодействуя гидрофобными частями своих молекул с жиром, а гидрофильной частью с водным содержимым кишечника, желчные кислоты способствуют дроблению жира на мелкие частицы. Также они препятствуют слипанию эмульсионных частиц, образуя на их поверхности суммарный электрический заряд, который будет одноименным у всех эмульсионных частиц.

 **Второй этап** - это переваривание эмульгированных липидов под действием панкреатической липазы. В соке поджелудочной железы присутствует предшественник липазы, активирующийся в просвете кишечника под действием трипсина и желчных кислот. Там же присутствуют и другие ферменты, способные расщеплять липиды: профосфолипаза – катализирующая расщепление ФЛ, холестераза – расщепляющая холестерин.

 **Особенности действия липаз:**

* Липазы гидролизуют только эмульгированные липиды.
* В желудке липаза неактивна, нет условий (рН 1.0-1.5, нет эмульгаторов) .
* У новорожденных рН желудка 5.6, поэтому часть материнского молока (уже эмульгированного) переваривается.
* В тонком кишечнике среда слабощелочная, имеются эмульгаторы и липаза наиболее активна. Происходит расщепление липидов на их составные части.
* Не переваренный жир поступает в толстый кишечник и выделяется с калом. Содержание липидов в кале составляет 5-15%.

 **Третий этап:** всасывание. Продукты ферментативного гидролиза липидов взаимодействуют с водной средой, образуя мельчайшие частицы - **мицеллы**. По размеру они меньше, чем эмульсионные частицы. Снаружи мицеллы покрыты слоем желчных кислот, внутри находится гидрофобная часть, представленная жиром.

Водорастворимые продукты распада липидов (глицерин, фосфорная кислота, азотистые основания) легко проникаю в стенку тонкого кишечника самостоятельно. Основная часть мицелл всасывается через стенку тонкого кишечника. Там мицеллы распадаются: желчные кислоты по венам кишечника поступают в портальный кровоток, оттуда извлекаются печенью и затем снова поступают с желчью в двенадцатиперстную кишку, всосавшиеся продукты расщепления липидов в клетках слизистой оболочки кишечника подвергаются процессам ресинтеза. Там имеются ферментативные системы, которые участвуют в синтезе ТАГ, ФЛ специфичных для данного организма.

**3. Транспорт и метаболические превращения липидов в крови.**

 Практически все липиды транспортируются в составе хиломикронов – основного вида липопротеинов, секретируемого кишечником. Образовавшиеся хиломикроны вначале секретируются в лимфатические капилляры. Затем по системе лимфатических сосудов с током лимфы они попадают в кровь. В плазме крови на хиломикроны действует фермент – липопротеинлипаза (ЛПЛ). Этот фермент относится к семейству липаз. Он синтезируется в клетках мышечной и жировой тканях, но функционирует на поверхности эндотелиальных клеток, выстилающих изнутри стенку сосудов. ЛПЛ катализирует расщепление хиломикронов. Высвобождающиеся в процессе расщепления жирные кислоты связываются с альбуминами плазмы крови и в таком комплексе (НЭЖК) транспортируются к органам и тканям. Клетки поглощают жирные кислоты и используют их в качестве энергетического топлива или строительного материала. Основными потребителями жирных кислот являются жировая и мышечная ткань.

Одновременно в печени интенсивно протекает синтез липидов из изначальных субстратов (глицерина, жирных кислот). Транспорт новосинтезированных липидов из печени в кровь, а оттуда – к органам и тканям осуществляют другие типы ЛП: ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП.

ЛПОНП синтезируются в печени и транспортируют в основном эндогенные ТАГ, ХС из печени. В ходе метаболизма ЛПОНП теряют ТАГ и преобразуются в более плотные и меньшие по размеру ЛПНП. ЛПНП образуются в основном в крови из ЛПОНП. Это основные холестеринпереносящие ЛП, они транспортируются кровью к тем внепеченочным тканям на поверхности, которых имеется большое количество белков-рецепторов ЛПНП. Здесь происходит гидролиз содержимого ЛПНП: ТАГ, ФЛ, ЭХ – на составляющие их компоненты. ЛПВП - предшественники представляют собой «пустые мешочки» из фосфолипид - белковой оболочки, биосинтез которых идет в печени. Они транспортируются к внепеченочным тканям, из которых извлекают ХС, превращаясь в зрелые ЛПВП, и переносят его в печень для заключительного этапа катаболизма. Зрелые ЛПВП из крови захватываются гепатоцитами печени и подвергаются катаболизму. Освобождающийся при этом ХС используется для синтеза желчных кислот, которые выводятся в кишечник в составе желчи.

##

## Таблица № 12**. Характеристика липопротеидов.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Хиломикроны**  | **ЛПОНП** | **ЛПНП** | **ЛПВП** |
| **Плотность**  | 0.95 | 0.96-1.006 | 1.02-1.063 | 1.064-1.21 |
| Диаметр  | 100-1000 | 43 | 22 | 8 |
| Электрофоретичс-кая подвижность | Остаются на старте | Пре-в | в | а |
| Место образования | Тонкая кишка |  Печень  | Катаболизм ЛПОНП | Печень, тонкая кишка, катаболизм ХМ, ЛПОНП |
| Основная функция | Транспорт экзогенных ТАГ | Транспорт эндогенных ТАГ | Транспорт холестерина | Обратный транспорт холестерина |
| Состав:ТАГХСФЛбелок | 90%5%4%1% | 65%15%10%10% | 5%50%25%20% | 5%20%25%55% |

Лекция 26**. Обмен липидов: промежуточный обмен.**

План лекции:

1. обмен ТГ

2. Обмен ФЛ

3. Обмен ХС

4. Обмен ВЖК

5.Синтез кетоновых тел

6. Регуляция липидного обмена

##  Обмен липидов складывается из синтеза (липогенеза) и распада (липолиза).

**1. Обмен триацилглицеридов:**

ТАГ расщепляются с образованием глицерина и трех жирных кислот.

Биосинтез ТАГ имеет важное биологическое значение, так как обеспечивает запасание в жировом депо организма энергетического материала на длительный срок. Синтез ТАГ происходит главным образом в печени, слизистой кишечника и жировой ткани в три этапа:

1. Синтез глицерина и его активация путем образования глицерофосфата.
2. Синтез жирных кислот и их активация путем образования ацил-КоА
3. Взаимодействие ЖК и глицерина с образованием ТАГ

Синтез ТАГ требует больших затрат энергии.

Схема № 15. **Образование ТАГ.**

 Глицерин Жирные кислоты

 Глицерофосфат Ацил-КоА

#####  Фосфотидная кислота

ТАГ

**2. Обмен фосфолипидов:**

Катаболизм ФЛ осуществляют фосфолипазы, гидролизуя их на составные компоненты: две жирные кислоты, спирт (глицерин или сфингозин), остаток фосфорной кислоты и азотистое основание.

Синтез ФЛ наиболее активно происходит в печени. Для синтеза необходимо: диацилглицерин, фосфатидная кислота, ЖК (линолевая, линоленовая, арахидоновая), а также некоторые витамины (В6, В12, фоливая кислота) и азотистое основание (холин, метеонин, серин, цитидинфосфат). Холин, метионин, витамины называют **липотропными факторами,** дефицит которых в организме приводит к нарушению синтеза ФЛ, избыточному синтезу жиров в печени, нарушению формирования в печени ЛПОНП, ЛПВП, что способствует жировой дегенерации печени и нарушению обмена холестерина.

Схема № 16. **Образование фосфолипидов.**

 Глицерин Жирные кислоты Холин

 Глицерофосфат Ацил-КоА Фосфохолин

 Фосфотидная кислота ЦДФ - холин

 Фосфолипид (лецитин)

**3. Обмен холестерина:**

Весь холестерин организма можно разделить на эндогенный (синтезируемый в организме) и экзогенный (поступающий из вне с пищей). Расщепление эфиров эндогенного холестерина протекает в тонком кишечнике, где всасывается 70% поступающего Хс, а остальное идет в толстый кишечник, где под действием бактерий образуется капростерин, который выделяется с калом. Содержание общего Хс в крови составляет 3.0 –6.5 ммоль/л, и зависит от возраста, пола, состава диеты.

Все клетки, имеющие ядро, способны синтезировать Хс.

Основным местом синтеза Хс в организме является печень. Биосинтез протекает в цитоплазме клетки, исходным веществом служит ацетил-КоА. Синтез Хс протекает в 35 реакций, которые можно объединить в 4 стадии:

1. Объединение 3 молекул ацетил-КоА с образованием мевалоновой кислоты.
2. В результате фосфорилирования и карбоксилирования мевалоновой кислоты образуется 30-атомный линейный углевод - сквален.
3. В результате сложных ферментативных реакций сквален. Превращается в циклическое соединение – ланостерол.
4. В ходе заключительных реакций ланостерол превращается в холестерин.

Холестерин в организме идет главным образом на синтез желчных кислот, витамина Д, стероидные гормоны.

**4. Обмен жирных кислот:**

Распад ЖК происходит по типу в-окисления. В клетке ЖК превращается в активное производное – ацил-КоА – при взаимодействии с АТФ и кофермента - А. Ацил-КоА образуется в цитоплазме клетки и далее с помощью специальных переносчиков доставляется в митохондрии клетки, где и происходит в-окисление. Цепь ЖК при этом укорачивается на 2 углеродных атома, которые выделяются в виде ацетил-КоА. Оставшаяся часть ЖК вновь окисляется таким же образом, и так происходит ее полный распад. Окисление всегда происходит у в-углеродного атома остатка жирной кислоты. Энергетический выход одного цикла в-окисления составляет 17 АТФ.

Наряду с расщеплением ЖК протекает процесс синтеза ЖК. Это процесс, состоящий из нескольких последовательных циклов, в ходе которых их двууглеродного фрагмента синтезируются четные жирные кислоты.

**Основные особенности синтеза жирных кислот:**

* синтез происходит в цитоплазме клетки
* исходным субстратом для синтеза ЖК является ацетил-КоА
* промежуточные продукты синтеза связаны с ацилпереносящим белком (АПБ)
* ферменты синтеза ЖК организованы в мультиферментный комплекс, называемый синтетазой жирных кислот.
* Удлинение цепи синтезируемой ЖК происходит путем последовательного присоединения 2 углеродных атомов
* В качестве восстановителя при синтезе ЖК выступает НАДФН.

**5. Синтез кетоновых тел:**

В ходе обменных процессов в печени постоянно образуются кетоновые тела: ацетон, ацетоуксусная кислота, в-гидроксимасляная кислота. Исходным веществом для синтеза кетоновых тел является ацетил-КоА. Из печени поток кетоновых тел попадает во внепеченочные ткани, где они и используются. Функции кетоновых тел:

* В мышцах и мозге они окисляются с образованием энергии.
* Участвуют в процессе миелинезации нервных волокон.
* Являются регулятором углеводного и липидного обменов.

В норме содержание кетоновых тел не превышает 30 мг/л. Состояние организма, когда концентрация кетоновых тел в крови выше нормы называется кетонемией. Повышение кетоновых тел в моче – кетонурией (в норме суточная экскреция кетонов от 1 до 20 мг/сут). Три симптома – кетонемия, кетонурия и запах ацетона при дыхании – объеденяют общим названием – кетоз или кетоацидоз. Кетоз возникает при недостатке доступных углеводов. Например, при голодании или сахарном диабете. Недостаток углеводов приводит к липолизу жировой ткани, в результате которого жирные кислоты поступают в кровоток, затем в клетки. Жирные кислоты являются главным субстратом для образования кетонов в печени, так как в результате их окисления образуется ацетил-КоА. При увеличении окисляемых жирных кислот возрастает и количество синтезируемых кетоновых тел.

**6. Регуляция липидного обмена**

 На состояние липидного обмена влияет ряд факторов:

* + **внешние факторы** (питание, возраст, пол, характер работы, режим дня) влияют на процессы синтеза, запасания и расходования липидов.

Нерегулярное питание, преобладание в рационе углеводов и липидов, малоподвижный образ жизни – способствует активации процессов синтеза жиров, что ведет к их избыточному накоплению.

* + **внутренние факторы** (ЦНС и эндокринная система).

При возбуждении вегетативной нервной системы усиливается мобилизация жиров из жирового депо в кровь и их окисление.

Скорость высвобождения жирных кислот из жирового депо регулируется рядом гормонов, которые воздействуют либо на скорость липолиза, либо – липогенеза. Инсулин тормозит выход жирных кислот из жировой ткани, усиливает процессы биосинтеза ТАГ, активирует синтез жирных кислот, то есть способствует накоплению и отложению жира в жировой ткани.

 **Гормоны** – адреналин, норадреналин, глюкогон, вазопрессин, соматотропин, лютинизирующий гормон – усиливают липолиз и способствуют освобождению жирных кислот из жировой ткани, а также их окислению.

В регуляции обмена липидов определенное значение имеет соотношение процессов синтеза ФЛ и ТАГ. ЖК необходимы и для синтеза ТАГ (3 молекулы), и для синтеза ФЛ (2 молекулы), что определяет конкуренцию за эти компоненты. ТАГ являясь нерастворимыми в воде соединениями не способны самостоятельно выводится из печени, и откладываются в клетках. При избыточном накоплении в клетках печени ТАГ могут вызвать нарушение деятельности и гибель гепатоцитов. ФЛ, являясь гидрофильными соединениями, выводятся из печени и транспортируются к органам и тканям. Постоянное выведение ФЛ из печени стимулирует их синтез и снижает синтез ТАГ. Для синтеза ФЛ также требуются азотистые основания (липотропные факторы) – холин, метеонин, которые в организме не синтезируются и должны поступать с пищей. При их недостатке синтез ФЛ снижается, а синтез ТАГ возрастает, что может привести к развитию жирового перерождения печени.

**Контрольные вопросы.**

# Каковы основные этапы переваривания и всасывания липидов в ЖКТ?

1. Перечислите основные липолитические ферменты.
2. Представьте схему транспорта липидов в организме человека.
3. Что называют хиломикронами? Их состав и функции.
4. Охарактеризуйте основные классы липопротеидов.
5. Основные особенности метаболизма ТАГ.
6. Основные особенности метаболизма ФЛ.
7. Основные особенности метаболизма ХС.
8. Основные особенности метаболизма жирных кислот.

10. Синтез кетоновых тел.

11. Регуляция обмена липидов.

Лекция 27**. Патология обмена липидов**

План лекции:

1. назначение исследования липидов

2. Гиперлипопротеидемии.

###### 3. Нарушение обмена общих липидов.

###### 4. Нарушение обмена ТГ.

###### 5. Нарушение обмена ФЛ.

###### 6. Нарушение обмена Хс.

 **1. назначение исследования липидов**

Основная цель исследования липидного обмена – это выявление гиперлипидемий как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому исследования липидов обязательно проводят:

* При ишемической болезни сердца, нарушениях мозгового кровообращения, кровотока в крупных артериях.
* У лиц с отягощенной наследственностью (ишемическая болезнь сердца у родителей).
* При наличии локальных липидных отложениях (ксантомы, липидные стрии, липидная дуга роговицы).
* В случае липемической сыворотки.
* У больных сахарным диабетом и гипертензией.

Патология липидного обмена встречается при многих заболеваниях. Патология может быть уже на первом этапе переваривания и всасывания липидов в результате:

* Дефицита панкреатической липазы (панкреатиты).
* Дефицита желчи в кишечнике (заболевания печени).
* Угнетения ферментативных систем.

Обязательный спутник данных нарушений – стеаторея, кал белый, мазевидный, с большим количеством не расщепившегося жира. Следствием может быть авитаминоз жирорастворимых витаминов. В клинической практике в основном пользуются определением: общих липидов, ТАГ, ФЛ, Хс и его фракций, ЛП.

**Патология липидного обмена.**

 Гиполипемия Гиперлипемия

- нарушение переваривания - нарушение энергетического

 и всасывания липидов обмена

- цирроз печени - сахарный диабет

- гипертиреоз - панкреатит

 - гепатит

 - гипофункция эндокринных

 желез

## **Причины нарушения липидного обмена:**

* избыток липидов в пищевом рационе
* нарушение синтеза фосфолипидов
* недостаток липотропных веществ
* повышенное образование кетоновых тел
* нарушения переваривания и всасывания липидов
* дисфункция эндокринных желез

**2. Гиперлипопротеидемии.**

Изменение содержания липидов в крови называют дислипидемией. Эти изменения чаще всего выражаются в увеличении количества липидов – гиперлипопротеидемия (ГЛП). Существует классификация ГЛП, разработанная Фредриксоном и одобрена ВОЗ. Эта классификация выделяет 5 типов гиперлипопротеидемий. Классификация основана на фенотипических характеристиках сыворотки при нарушениях липидного обмена.

|  |
| --- |
| **Классификация гиперлипопротеидемий, принятая ВОЗ.** |
| Тип  | ХМ | ЛПОНП | **ЛПНП** | **ХС** | **ТАГ** | **Нарушения липопротеидов** |
|  **I** | ↑ | Норм. | Норм. | Норм. | **↑↑** | Избыток хиломикронов. |
| **Ilа** | - | Норм. | **↑↑** | **↑↑** | Норм. | Избыток ЛПНП |
| **IIб** | - | **↑** | **↑** | **↑** | **↑** | Избыток ЛПНП и ЛПОНП |
| **III** | - | Флотирующие В-ЛП | **↑** | **↑** | Избыток ремнатов ХМ и ЛППП |
| **IV** | - | **↑** | Норм. | Норм. | **↑** | Избыток ЛПОНП |
| **V** | ↑ | **↑** | Норм. | Норм. | **↑↑** | Избыток хиломикронов и ЛПОНП |

 Эта классификация смогла установить связь нарушений обмена ЛП с заболеваемостью атеросклерозом. Наиболее атерогенными являются ll и lll типы, так как приводят к накоплению в плазме крови холестеринсодержащих ЛП. Остальные типы сопровождаются другими расстройствами обмена липидов, например накоплением ТАГ, что приводит к ксантоматозу, панкреатиту, ожирению.

###### 3. Нарушение обмена общих липидов.

Содержание общих липидов в сыворотке крови составляет в норме

4-8 г/л и может изменяться в зависимости от пола, возраста, состава диеты. Общие липиды представляют собой все фракции липидов в сыворотке крови. Повышение общих липидов - гиперлипемия – отмечается после приема пищи, через 2-4 часа (физиологическая (алиментарная) гиперлипемия) и при патологических состояниях: сахарный диабет, гепатиты, панкреатиты, нефрозы, гипофункция щитовидной железы, половых желез, надпочечников. В основе лежит нарушение энергетического обмена, связанного с недостаточным использованием углеводов и усиленным окислением жиров.

Снижение уровня общих липидов в крови – гиполипемия – отмечается при циррозе печени, гипертиреозе.

В моче содержание жира в норме отмечается в следовых количествах (до 2 мг/л). Повышение липидов в моче – липурия – встречается при тяжелых случаях сахарного диабета, нефрозах.

 **4. Нарушение обмена триацилглицеридов.**

Содержание **ТАГ** в норме в плазме крови составляет 0.55 – 1.65 ммоль/л. Слабо выраженная гипертриацилглицеринемия отмечается при содержании ТАГ в крови 2.3 – 5.6 ммоль/л, выраженная – при уровне ТАГ более 5.6 ммоль/л.

Увеличение концентрации ТАГ отмечается при:

* хронической ишемической болезни сердца (вызванной атеросклеротическими изменениям в организме), вирусном гепатите, обтурации желчных ходов и общего желчного протока, панкреатите, снижении функции щитовидной железы, хроническом алкоголизме, хронической почечной недостаточности, нефротическом синдроме.

**5 Нарушение обмена фосфолипидов.**

Содержание **ФЛ** в норме в крови составляет 1.52 – 3.62 г/л. ФЛ способствуют поддержанию холестерина в растворенном виде, поэтому при уменьшении молекулярного соотношения ФЛ: ХС менее 3:2 рекомендуются липотропные диеты, богатые ФЛ.

Повышение ФЛ в плазме отмечается при:

* гиперлипопротеинемии 11 типа, алкогольном и билиарном циррозе печени, сахарном диабете, вирусном гепатите, нефротическом синдроме.

Снижение ФЛ в плазме отмечается при:

* тяжелых формах вирусного гепатита, жировой дегенерации печени, рассеянном склерозе, гипертиреозе.

**6. Нарушение обмена холестерина.**

Содержание **холестерина** в плазме крови в норме составляет 3.6 – 6.7 ммоль/л. Не менее 10% населения страдает гиперхолестеринемией. Это может привести к серьезным патологическим изменениям сосудистой стенки. Существует прямая зависимость между увеличением концентрации ХС в плазме и появлением риска атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Увеличение содержания холестерина в сыворотке крови отмечается при:

* первичных ГЛП – наследственно обусловленных нарушениях метаболизма.
* вторичных ГЛП – ишемическая болезнь сердца, заболевания печени, поражения почек, сопровождающиеся отеками, гипотиреоз, хронический панкреатит, сахарный диабет, ожирение, беременность, алкоголизм.

Уменьшение содержание холестерина (гипохолестеринемия) отмечается при:

* голодании, злокачественных образованьях, болезнях печени (тяжелые формы), заболевания легких (туберкулез, пневмонии, бронхите, саркоидозе), гипертиреозе, поражении ЦНС, анемии, лихорадочных состояниях, сепсисе, обширных ожогах.

**Контрольные вопросы.**

1. Перечислите основные пути нарушения обмена липидов.

2. В каких случаях необходимо проводить исследование липидного обмена?

3. Каковы причины стеатореи?

4. Каковы причины жировой дегенерации печени?

5. Приведите классификацию гиперлипопротеидемий по Фредриксону.

6. Клинико-диагностическое значение определения общих липидов.

7. Клинико-диагностическое значение определения холестерина.

8. Клинико-диагностическое значение определения ТАГ.

9. Клинико-диагностическое значение определения фосфолипидов.

Лекция 28. **Водно - минеральный обмен: обмен воды в норме и при патологии*.***

1. Характеристика водного обмена.

- функции воды

- распределение воды

2. Осмотическое давление.

3. Регуляция водного обмена.

 - осморегуляция

 - волюморегуляция

4. Нарушения водного обмена.

- гипергидротация

- дегидротация

**1. Характеристика водного обмена.**

 **Водно-минеральный обмен** – совокупность процессов поступления, всасывания, распределения и выделения воды и солей в организме. Он обеспечивает постоянство ионного состава, кислотно-основного равновесия, объема жидкостей внутренней среды организма – гомеостаз.

Вода важнейшая составная часть организма.

 **Функции воды в организме:**

* Внутренняя среда организма.
* Пластическая (структурная).
* Всасывание веществ в ЖКТ.
* Транспортная.
* Участие в биохимических процессах: гидролиза, диссоциации, гидротации, дегидротации.
* Поддержание гомеостаза в организме.
* Выведение конечных продуктов из организма.

###  Распределение воды в организме.

Содержание воды в организме изменяется с возрастом: у новорожденных – 80%, среднего возраста – 65%, пожилого – 57%. В разных органах содержание воды неодинаково: больше всего в мозге – 70-85%, меньше всего в жировой и костной тканях – 10%.

Воду, получаемую из вне – в виде питья и в составе пищи – называют экзогенной, а вода, образовавшаяся при распаде в организме веществ – эндогенной.

Суточное потребление воды человеком составляет 2.0 – 2.5 л. За сутки выводится почками – 1 – 1.5 л, кишечником – 0.2 – 0. 3 л, с потом и испарением через кожу – 0.2 – 0.5 л, легкими с выдыхаемым воздухом – до 0.5 л. Количество воды в организме строго регулируется. Потеря более 10% воды вызывает тяжелые функциональные нарушения. Потеря выше 20 % воды приводит к смерти.

В организме человека объем воды распределяется следующим образом: 70% от общего количества воды приходится на внутриклеточную жидкость и 30% - на внеклеточную.

 В организме человека минеральные вещества и вода связаны в единый водно-минеральный обмен, который обеспечивает гомеостаз – постоянство внутренней среды организма: осмотического давления, рН среды.

**2. Осмотическое давление.**

Распределениеводы между клеткой и внеклеточным пространством определяется величиной осмотического давления. **Осмотическое давление**любой биологической жидкости (крови, лимфы) определяется молярной концентрацией растворенных в ней веществ, называемых осмотически активными. К ним относятся – органические вещества (белки, мочевина, глюкоза), так и неорганические вещества: хлорид натрия, хлорид магния, гидрофосфат натрия. Электролиты – неорганические вещества, в большей степени влияют на величину осмотического давления. Катионы и анионы создают равное друг другу осмотическое давление. Суммарное осмотическое давление создаваемое в биологических жидкостях электролитами и не электролитами при 37о С, составляет 7.7 – 8.1 атм.

Осмотическое давление имеет важное физиологическое значение, так как нормальная его величина в крови и лимфе, омывающих все клетки человеческого организма, определяет их форму и функции (проницаемость мембран). Постоянство осмотического давления поддерживается деятельностью эндокринных желез, почек.

**Онкотическое давление.**

Составной частью осмотического давления является **онкотическое давление,**создаваемое белками. Оно имеет значение для удержания воды в сосудистом русле. При гипопротеинемии уменьшается концентрация белка в плазме, следовательно, уменьшается онкотическое давление без изменения осмотического, что приводит к выходу жидкости из сосудистого русла в ткани (возникают отеки).

**3. Регуляция водного обмена.**

 Регуляция водно-минерального обмена осуществляется под контролем ЦНС и других факторов, в том числе гормонов, и направлена на поддержку нормальной величины осмотического давления.

В регуляции водно-минерального обмена участвуют специальные рефлекторные системы, одна из которых реагирует на изменение объема жидкостей (волюморегуляция), другая – их осмотической концентрации (осморегуляция).

 **Осморегуляция:** осморецепторы гипоталамуса регулируют синтез антидиуретического гормона – вазопрессина. При повышении осмотического давления крови вследствие потери организмом воды или избыточного поступления в него соли происходит возбуждение осморецепторов, усиливается биосинтез вазопрессина, что приводит к усилению реабсорбции воды почечными канальцами и уменьшению диуреза. Одновременно возбуждаются нервные механизмы, обуславливающие возникновение жажды. При избыточном поступлении воды в организм образование и выделение гормона резко снижается, что приводит к уменьшению обратного всасывания воды в почках.

 **Характеристика вазопрессина:**

Химическая природа – нонапептид.

Место выработки – гипоталамус (в ответ на уменьшение объема крови повышение осмотического давления).

Клетки-мишени: почки.

Механизм действия: усиливает реабсорбцию воды из первичной мочи, что приводит к задержке воды в организме и снижению диуреза.

Патология наблюдается при его отсутствии или снижении биосинтеза, усиленном катаболизме. Это приводит к заболеванию – несахарному диабету.

Несахарный диабет – клинический синдром, характеризующийся полиурией и вторичной полидепсией. При этом выявляется низкий удельный вес мочи, в которой отсутствует сахар, уровень глюкозы в крови в норме. Возникновение полиурии связано с резким снижением реабсорбции воды в дистальных отделах почечных канальцев. Суточный диурез составляет 4 – 30 литров. Полидепсия развивается вторично в результате выведения больших количеств воды.

 **Волюморегуляция:** волюморецепторы при повышении объема жидкости и снижении концентрации ионов натрия через гипоталамус и гипофиз активирует секрецию альдостерона. Альдостерон способствует активации натриевого насоса и задержке в организме ионов натрия и хлора.

 **Характеристика альдостерона:**

Химическая природа – минералокортикоид.

Место выработки – корковый слой надпочечников (в ответ на уменьшение осмотического давления, ионов натрия).

Механизм действия: усиливает реабсорбцию ионов натрия и хлора из первичной мочи, уменьшает – ионов калия, усиливает секрецию вазопрессина, суживает кровеносные сосуды, повышает артериальное давление.

Патология наблюдается при его усиленной секреции (опухоль коры надпочечников), что приводит к увеличению артериального давления, потери ионов калия и задержке ионов натрия.

**4. Нарушения водного обмена.**

 Изменения водного и электролитного обмена происходят параллельно это связано с тем, что выделение свободной от солей воды практически невозможно. Поступление электролитов всегда происходит при участии воды. Различают следующие нарушения водного обмена:

* Дегидратация (гипертоническая, изотоническая, гипотоническая) – уменьшение объема жидкости в организме.
* Гипергидратация (гипертоническая, изотоническая, гипотоническая) – увеличение объема жидкости в организме.

Клинически состояния с недостаточностью воды (эксикозы) более опасны, чем состояния с увеличением воды.

 **Дегидратация:**

 **Гипертоническая:**клеточная.

*Основной механизм* - потеря воды с повышением осмолярности внеклеточного пространства и перемещением воды из клетки.

*Причины* – недостаток поступления воды, массивные ее потери, при гипертермии, больших ожоговых поверхностях, полиурии.

*Симптомы* – жажда, слабость, сонливость, затруднение глотания (из-за недостатка слюны)

*Лечение* – адекватный прием воды, уменьшение приема с пищей соли.

 **Изотоническая:**внеклеточная.

##### *Основной механизм* – потеря жидкости из внеклеточного пространства, при нормальной осмолярности плазмы*.*

*Причины –* потери секретов ЖКТ, диарея, полиурия, массивная кровопотеря, применение,больших доз диуретиков.

*Симптомы –* тахикардия, падение артериального давления, утомляемость, запавшие глаза, сниженный тургор кожи, олигурия.

*Лечение –* восполнение объема потерянной жидкости с помощью 5% раствора глюкозы, изотонического раствора хлорида натрия 2-6 л.

 **Гипотоническая –** внеклеточная дегидротация + клеточная гипергидротация (синдром недостатка соли).

*Основной механизм* – перемещение воды из внеклеточного пространства в клетки, вследствие понижения осмолярности плазмы и снижения в ней концентрации натрия.

*Причины –*  хронический пиелонефрит, диета со сниженным содержанием соли, полиурия, обильное потоотделение при перегреве с приемом большого количества чая, не соленой воды.

*Симптомы –* тахикардия, падение артериального давления, холодные кожные покровы, олигурия.

*Лечение –* применение растворов содержащих натрий, калий, магний.

 **Гипергидротация:**

 **Гипертоническая*:*** внеклеточная.

##### *Основной механизм* – избыток воды и солей во внеклеточном пространстве с обезвоживанием клеток, увеличение объема внутрисосудистой жидкости*.*

*Причины –* чрезмерное употребление жидкостей, богатых солями, острая почечная недостаточность.

*Симптомы –* жажда, общие и местные отеки, *повышение* артериального давления и увеличение веса

*Лечение –* диета со сниженным содержанием соли, введение 5% раствора глюкозы со стимуляцией диуреза.

 **Изотоническая:**внеклеточная.

##### *Основной механизм* –избыток солей и воды при нормальной осмолярности плазмы.

*Причины –* чрезмерное внутривенное введение солевых растворов, сердечная недостаточность, цирроз печени.

*Симптомы –* увеличение веса тела, отеки нижних конечностей, живота, легких.

*Лечение –* прием диуретиков, ограниченный прием воды и солей.

 **Гипотоническая:**клеточная.

##### *Основной механизм* –падение осмолярности плазмы и переход жидкости внутрь клетки.

*Причины –* чрезмерное введение гипотонических бессолевых растворов, усиленный катаболизм жировой ткани, с образованием эндогенной воды.

*Симптомы –* головная боль, судороги, тошнота, рвота, диарея, олигурия.

*Лечение -*  высококалорийная диета, витамины, внутривенное введение растворов хлорида натрия со стимуляцией диуреза.

**Контрольные вопросы.**

1. Какова роль воды в организме человека?

2. Распределение воды в организме человека.

3. Гормональная регуляция водно-минерального обмена в организме человека.

4. Назовите основные виды нарушений водно-минерального обмена.

5. Назовите виды и причины дегидротации.

6. Назовите виды и причины гипергидротации.

7. Лабораторная диагностика нарушений водно-минерального обмена.

Лекция 29. **Водно - минеральный обмен: обмен минеральных веществ в норме и при патологии*.***

План лекции:

1. Характеристика минерального обмена.

 - функции минеральных веществ

 - классификация минеральных веществ

2. Характеристика отдельных представителей минеральных веществ.

3. Регуляция обмена кальция и фосфора.

4. Лабораторная диагностика нарушений водно-минерального обмена.

##  **Минеральный обмен** – совокупность процессов всасывания, распределения, усвоения и выделения минеральных веществ, находящихся в организме преимущественно в виде неорганических соединений.

 **Функции минеральных веществ:**

* Поддержка кислотно-основного равновесия, осмотического давления.
* Участвуют в системе свертываемости крови.
* Регуляция многочисленных ферментных систем.
* Построение органоидов клетки.
* Участвуют в сокращении мышечных волокон.
* Обеспечивают проводимость нервных импульсов.

По количественному содержанию в организме элементы делятся на макроэлементы (калий, кальций, натрий, магний, фосфор) и микроэлементы (цинк, хром, медь, железо, йод, кобальт, марганец).

Основную часть минеральных веществ организма составляют хлористые, фосфорнокислые и углекислые соли натрия, кальция, калия, магния. Соли в жидкостях организма человека находятся в частично или полностью диссоциированном виде, поэтому минеральные вещества присутствуют в виде ионов – катионов и анионов. В состав костной и хрящевой тканей минеральные вещества входят в виде нерастворимых соединений. В кости и хрящах содержится более 95% всего кальция, 87% фосфора, 50% магния. Минеральные вещества присутствуют в организме также в виде соединений с белками, нуклеиновыми кислотами.

Минеральные вещества из ЖКТ всасываются в кровь и лимфу, где связываются со специфичными транспортными белками (трансферрин, церулоплазмин). Некоторые минеральные вещества соединяются с такими белками уже в эпителии слизистой кишечника (кальций).

Основное количество выводимых из организма минеральных веществ обнаруживают в моче, кале, поте. Через почки выводится: натрий, калий, хлор, йод, 30% кальция и магния: через кишечник с калом – ионы кальция (70%), железа, магния (70%).

**2. Характеристика отдельных представителей минеральных веществ.**

 **Натрий *–*** основной внеклеточный катион. В организме человека 55% натрия находится в костях, до 43% - во внеклеточной жидкости и 2% - в клетках.

Концентрация натрия в плазме составляет: 135-150 ммоль/л. Снижение концентрации натрия в плазме называется – гипонатриплазмия, повышение – гипернатриплазмия.

Суточная потребность составляет 1г. Поступает в организм с пищевыми продуктами ежесуточно 4-6г.

Физиологическая роль:

* Регулирует состояние водно-солевого обмена.
* Регулирует кислотно-основное состояние.
* Участвует в возникновении электрохимического потенциала на мембранах клеток.
* Входит в состав органоидов клеток.
* Активирует ряд ферментов.

Основной путь выведения натрия из организма – почечный: с мочой за сутки выделяется 160-260 ммоль и незначительное количество с потом и калом.

 **Калий *–*** основной внутриклеточный катион. 98% калия находится в клетках. В основном калий содержится в мышцах и печени.

Содержание калия в плазме составляет – 3.8 - 5.1 ммоль/л. Повышение калия в плазме выше нормы называется – гиперкалийплазмия, снижение – гипокалийплазмия.

Суточная потребность составляет – 2.5 – 5.0 г. В течение суток поступает с пищей до 6г.

Физиологическое значение:

* Необходим для синтеза протеинов, АТФ, гликогена.
* Принимает участие в формировании потенциала покоя, действия.
* Активирует ряд ферментов.
* Участвует в регуляции сердца, нервной системы, скелетной и гладкой мускулатуры (повышает тонус и силу сокращений).

В регуляции обмена калия участвует альдостерон, усиливающий его выделение с мочой.

 **Магний –** внутриклеточный катион. Содержание в организме взрослого человека составляет 20 г. 50% содержится в костях, 49% - в мягких тканях, мышцах и 1% - во внеклеточной жидкости.

Концентрация в плазме составляет – 0.8 – 1.5 ммоль/л.

Среднесуточное поступление с пищей составляет 300 – 400 мг.

Физиологическое значение:

* Входит в состав почти 300 ферментных комплексов.
* Способствует синтезу протеинов.
* В комплексе с фосфолипидами входит в состав клеточных мембран, фиксирует их, снижает проницаемость.
* Регулирует нервно-мышечную возбудимость и работу сердца.

 **Медь –** в крови содержится - 16 мкмоль/л. 98% всей меди находится в составе церулоплазмина.

Физиологическое значение:

* Входит в состав многих ферментов и биологически активных металлопротеинов.
* Участвует в антиоксидантной защите организма.
* Участвует в окислительно-восстановительных процессах, пигментном обмене, обмене железа, фосфолипидов.
* Необходима для синтеза эластина и коллагена.
* Участвует в процессах кроветворения.
* Повышает иммунологическую активность организма к вредным воздействиям среды.

####  **Марганец:**

Физиологическое значение:

* Участвует в углеводном обмене.
* Оказывает определенное влияние на половое развитие и размножение.
* Активирует многие ферментативные комплексы.
* Необходим для биосинтеза антител, эритропоэза, образования гемоглобина.
* Проявляет липотропное действие, стимулируя синтез холестерина и жирных кислот.

 **Цинк –** наибольшее количество цинка содержится в печени, поджелудочной железе, половых железах.

Физиологическое значение:

* Входит в состав ряда ферментов.
* Обладает липотропным действием, нормализуя жировой обмен и предотвращая жировую инфильтрацию печени.

 **Хлор –** внеклеточный анион. 65% всего хлора содержится во внеклеточной жидкости, 17% - связано соединительной тканью и хрящами, 12% - находится внутри клеток.

Обмен хлора тесно связан с обменом натрия.

Физиологическое значение:

* Входит в состав органоидов и ферментов.
* Участвует в поддержании осмотического давления.

 **Железо –** жизненоважный элемент. Входит в состав гемоглобина, миоглобина, окислительно-восстановительных ферментов. Большая часть железа находится в эритроцитах, в печени запасается в виде ферритина.

 **Фосфор –** 50% фосфора находится в костях, 20% - во внеклеточной жидкости. В эритроцитах он содержится в виде органического фосфата, в плазме присутствует липидный фосфор, эфиры фосфорной кислоты и неорганический фосфат.

Физиологическое значение:

* Входит в состав коферментов, нуклеиновых кислот, фосфопротеинов, фосфолипидов.
* Является обязательным компонентом клеточных мембран.
* Является составной частью АТФ, креатинфосфата (макроэргов).
* Образует основу костной ткани.
* Входит в состав фосфатной буферной системы, поддерживая КОС.

 **Кальций *–*** внеклеточный катион. В организме содержится до 1.5 кг.

Содержание в плазме составляет - 2.29 – 2.99 ммоль/л. 90% кальция находится в костях, 1% - во внеклеточной жидкости.

Физиологическое значение:

* Участвует в свертывании крови.
* Необходим для секреторной активности всех эндо- и экзокринных железистых клеток.
* Является основным компонентом костного скелета.
* Активирует ряд ферментативных комплексов.
* Обеспечивает целостность клеточных мембран, стабилизирует их.
* Участвует в нервно-мышечном возбуждении и сокращении.
* При его участии осуществляются основные биологические процессы – размножение, пролиферация гибель клетки.
* Стимулирует выработку пищеварительных соков (гастрина).

**3. Регуляция обмена кальция и фосфора.**

 Регуляция обмена кальция и фосфора осуществляется паращитовидными, щитовидными железами через секретируемые ими гормоны: кальцитонин, паратгормон, а также витамин Д3 и кальцитриол.

 **Витамин Д3 *–*** способствует всасыванию кальция и фосфатов в кишечнике и препятствует их выведению с мочой.

 **Паратгормон *–*** стимулирует мобилизацию кальция и фосфатов из костей, на уровне почек усиливает реабсорбцию кальция и уменьшает реабсорбцию фосфатов, повышая экскрецию их с мочой. Повышает уровень кальция в плазме, снижает – уровень фосфатов.

 **Кальцитриол *–*** стимулирует мобилизацию кальция и фосфатов из костей, в клетках канальцев почек усиливает реабсорбцию кальция и фосфора из первичной мочи. Повышает уровень кальция и фосфора в плазме, ингибируя секрецию паратгормона.

 **Кальцитонин *–*** способствует минерализации костной ткани, в клетках почечных канальцев вызывает повышение выведения кальция и фосфора с мочой. Снижает содержание кальция и фосфора в плазме крови.

1. **Лабораторная диагностика нарушений водно-минерального обмена.**

 Указанные гипо- или гипертонические изменения водно-солевого обмена можно обнаружить в лаборатории путем определении содержания ионов натрия в плазме. Определение содержания хлоридов менее показательно из-за быстрого компенсационного обмена хлоридов на другие ионы. Определение натрия проводится обычно при помощи пламенного фотометра. При гипертонических изменениях находят повышенные его значения, а при гипотонических – пониженные. Изотонические изменения могут быть установлены путем определения гематокрита или по содержанию белка в плазме.

**Контрольные вопросы.**

**1**. Какова роль минеральных веществ в организме человека?

2. Гормональная регуляция водно-минерального обмена в организме человека.

3. Гормональная регуляция минерального обмена в организме человека**.**

4. Назовите основные виды нарушений водно-минерального обмена.

5. Лабораторная диагностика нарушений водно-минерального обмена.

Лекция 30**. Кислотно–основное состояние организма и его нарушения.**

План лекции:

1. Характеристика кислотно-основного состояния организма.

2. Буферные системы крови.

3. Механизм буферного действия*.*

4. Показатели оценки кислотно-основного состояния.

5. Нарушения кислотно-основного состояния.

**1. Характеристика кислотно-основного состояния организма.**

 **Кислотно-основное состояние (КОС) *–*** это комплекс физико-химических, физиологических и других регуляторных механизмов, поддерживающих постоянство активной реакции крови. Эта реакция характеризуется концентрацией водородных ионов Н+, что на практике выражается показателем рН.

В организме человека каждая биологическая среда имеет определенное значение рН:

* Слюна – 6.4 – 6.8
* Желудочный сок – 1.5 – 2.5
* Сок поджелудочной железы – 7.5 – 8.0
* Моча – 4.8 – 7.8
* Сыворотка крови – 7.36 –7.44.

 Сыворотка крови характеризуется постоянством и устойчивостью

рН = 7.36 – 7.44, хотя ежесуточно в кровь поступает кислые продукты конечного распада белков, углеводов, липидов. Изменение рН крови более, чем на 0.07 свидетельствует о развитии патологического процесса. Однако диапазон совместимых с жизнью колебаний рН составляет 6.8 – 8.0. При этих значениях рН в организме происходят нарушения, несовместимые с жизнью (так как при рН=6.8 наступает изоэлектрическая точка для гамма-глобулинов, которые при этом теряют заряд, и идет коагуляция, ведущая к образованию тромбов).

Сдвиг рН в кислую сторону, называется – ацидоз, в щелочную – алкалоз.

Постоянство рН крови поддерживается буферными системами крови, дыхательной и почечной регуляцией.

Поддержание КОС почками осуществляется по трем механизмам:

* Превращение гидрофосфата натрия в дигидрофосфат натрия.
* Возврат гидрокарбоната натрия в плазму крови.
* Образование иона аммония из NH3 и Н+ и выброс его с мочой.

Благодаря этим механизмам происходит выведение с мочой дигидрофосфата натрия, хлорида аммония (удаление избытка протонов) и сохранение в плазме ионов натрия и калия. Поддержание осмотического давления почками осуществляется с участием вазопрессина и альдостерона.

**2. Буферные системы крови.**

 **Буферной системой**называется система, способная стойко удерживать рН среды при добавлении небольших количеств сильной кислоты или щелочи, или при разбавлении. Буферные системы – двухкомпонентные системы, состоящие из слабого электролита, обладающего резервной кислотностью или основностью, и сильного электролита, имеющего одноименный ион со слабым электролитом и удерживающим его от диссоциации.

 **Буферные системы крови человека*:***

* Бикарбонатная (10% буферного действия) - **Н2СО3/НСО3-**
* Фосфатная (1% буферного действия) – **НРО4-2/ Н2РО4-**
* Белковая (14% буферного действия) - **Пр-СООН/Пр-СОО-**
* Гемоглобиновая (75% буферного действия) **ННв/НнвО2**

Из буферных систем крови наиболее важной является бикарбонатная буферная система. Главенство этой системы определяется:

* Концентрация НСО3- во внеклеточной жидкости значительно больше, чем любого другого буфера
* Количество СО2 не лимитировано.
* Почки и легкие могут в широком диапазоне изменять выделение СО2 и НСО3.
* Наличие связи между бикарбонатной и гемоглобиновой системой.

**3. Механизм буферного действия*.***

Механизм буферного действия каждой отдельной взятой системы сводится к подмене сильного электролита более слабым.

Поступая в кровь кислые основания, реагируют с бикарбонатом, образуя нейтральные соли и эквивалентное количество углекислоты:

**NаНСО3 + НСl = NаСl + Н2СО3**

углекислый газ с помощью гемоглобиновой системы переносится в легкие, и выводится наружу. Избыток хлорида натрия выводится почками и рН в организме при этом не изменяется.

При увеличении в крови щелочных соединений они нейтрализуются углекислотой, выделение которой уменьшается:

**Н2СО3 + NаОН = NаНСО3 + Н2О**

Гидрокарбонат натрия пополняет бикарбонатную буферную систему, избыток гидрокарбоната и воды выводится почками.

В итоге при поступлении кислоты или щелочи временно изменяется количественное соотношение углекислоты и бикарбоната, но сохраняется стабильное значение рН.

**4. Показатели оценки кислотно-основного состояния.**

 КОС может быть оценено минимум тремя показателями:

* **рН –** активная реакция крови, в норме – 7.36 – 7.44
* **РСО2** – парциальное давление углекислого газа, 36-44 мм рт. ст.
* **ВЕ** – щелочными резервами крови (то количество оснований, которое надо добавить или нейтрализовать, чтобы рН крови сохранилась в норме) - 2.3 ммоль/л. Положительные значения ВЕ указывают на избыток оснований, отрицательные – на избыток кислот.
* **СВ** – стандартный бикарбонат – 21-25 ммоль/л

Условия характерные для здорового организма: рН 7.38, рСО2 40 мм рт. ст., 38оС.

**5. Нарушения кислотно-основного состояния.**

1. по **ВЕ** - понижение – ацидоз

* + - повышение – алкалоз

 2. по **рСО**2 - не изменилось – метаболический

* + - изменилось – респираторный

 3. по **рН** - не изменилось – компенсированный

* + - изменилось – некомпенсированный.

 РН крови отличается высоким постоянством обусловленным наличием сильных буферных систем, дыхательной и почечной регуляцией. Изменение концентрации Н+ может проявляться повышением (ацидоз) или понижением (алкалоз).

В соответствии с патогенезом возникновения этих нарушений различают респираторные и метаболические ацидоз и алкалоз.

 **Респираторный ацидоз:**

возникает при замедленном выделении углекислого газа в связи с альвеолярной гиповентиляцией.

*Причины* – бронхиальная астма, тяжелая пневмония, отеки легких, угнетение дыхательного центра.

*Лабораторно –* высокое рСО2, снижение рН и рО2.

 **Метаболический ацидоз*:***

связан с избыточным поступлением, продукцией или нарушением выведения Н-ионов.

*Причины –* кетоацидоз - повышение уровня кетоновых тел (сахарный диабет), лактатацидоз – чрезмерное образование лактата (шок, гипоксия, сахарный диабет), ацидоз вследствие снижения гломерулярной фильтрации Н+ при почечной недостаточности.

*Лабораторно* – снижение рН,

 **Респираторный алкалоз*:***

вызывается повышением выделения СО2 с выдыхаемым воздуха (гипервентиляция), следствием чего является снижение рСО2.

*Причины –* психологические возбуждения, лихорадка, наркоз.

*Лабораторно –* снижение рСО2

 **Метаболический алкалоз:**

может возникать в связи с чрезмерной потерей желудочного сока, частой рвотой, повышенным выделением Н+.

*Лабораторно –* повышение НСО3-, рН, рСО2.

Дифференцировать разновидности нарушений КОС при их декомпенсированном течении можно, основываясь на показаниях рН мочи, содержании бикарбонатов плазмы, рСО2.

**Контрольные вопросы.**

1. Дайте общую характеристику КОС организма человека.
2. Что называют буферными системами организма? Их основные свойства.
3. Перечислите буферные системы крови человека.
4. На примере бикарбонатной буферной системы объясните механизм действия буферных систем.
5. Перечислите показатели, характеризующие КОС в организме здорового человека.
6. Назовите основные нарушения КОС.
7. Виды ацидоза их причины возникновения, лабораторная диагностика.
8. Виды алколалоза их причины возникновения, лабораторная диагностика.

Лекция 31. **Физиология гемостаза.**

План лекции:

1. Состав и функции крови.

2. Характеристика гемостаза.

3. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

4. Коагуляционный гемостаз.

5. Механизм гемокоагуляции*.*

6. Противосвертывающая система.

**1. Состав и функции крови.**

 **Кровь –** жидкая подвижная ткань, циркулирующая по кровеносным сосудам, осуществляющая связь организма с внешней средой и поддерживающая гомеостаз.

 Важнейшие функции крови, объединяющие органы в единую систему:

* Дыхательная (перенос кислорода из легких в ткани и углекислого газа из тканей в легкие);
* Трофическая (перенос более 50 субстратов из кишечника в органы);
* Регуляторная (транспорт гормонов и других регуляторов метаболизма к клеткам-мишеням);
* Выделительная (перенос продуктов обезвреживания и продуктов катаболизма к органам выделения);
* Защитная (образование антител и участие в фагоцитозе);
* Гомеостатическая (поддержание осмотического давления, температуры, кислотно-основного состояния);
* Гемостатическая (свертывание крови для предотвращения кровопотерь).

 Объем крови у взрослого человека в среднем 4,5-5,0 л.. Кровь состоит почти на 50% из жидкой части, содержащей белки и множество низкомолекулярных соединений. Остальные 50% представлены форменными элементами: эритроцитами (45%), тромбоцитами и лейкоцитами. Жидкая часть крови лишенная форменных элементов называется **плазмой.** Плазма, освобожденная от белков, участвующих в свертывании крови называется **сывороткой.** Объемные соотношения между форменными элементами и плазмой называют **гематокритом.**

 Свойства крови и ее химический состав являются зеркалом метаболизма, поэтому анализ в крови отдельных метаболитов и показателей имеет большое значение для диагностики заболеваний и контроля лечения.

**2. Характеристика гемостаза.**

 Исследование показателей системы гемостаза занимает важное место в клинико-биохимических лабораториях.

 **Гемостаз** – это биологическая система, сохраняющая жидкое состояние крови и предупреждающая или тормозящая кровопотери путем поддержания целостности сосудистой стенки и образования тромбов в местах повреждения сосудов.

 Создание первой научной теории свертывания крови в 1872 принадлежит А. Шмидту.

 Структурные компоненты гемостаза:

- стенки кровеносных сосудов (эндотелий);

- клетки крови (тромбоциты);

- плазменные ферментативные системы.

 Можно условно выделить два механизма остановки кровотечения: **сосудисто-тромбоцитарный гемостаз** и **коагуляционный.** Они тесно связаны между собой, и в зависимости от условий меняется лишь доля участия того или иного гемостаза.

**3. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.**

 **Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз** (первичный)- обеспечивается сосудистой стенкой и тромбоцитами. Ему принадлежит ведущая роль в начальной остановке кровотечения при небольших повреждениях мелких сосудов (**капилляров**). Конечный результат – образование тромбоцитарной пробки в месте повреждения сосуда.

 Тромбоциты на своей поверхности имеют рецепторы, чутко реагирующие на изменение клеток эндотелия капилляров и других сосудов. При повреждении эндотелия обнажается коллаген, при контакте с которым тромбоциты активируются и прилипают к месту повреждения. Адгезия тромбоцитов к обнаженному коллагену завершается в первые 3-10 с после повреждения сосуда. Эта **фаза** **адгезии** сопровождается выделением тромбоцитами факторов агрегации тромбоцитов (биогенных аминов, тромбоксана А2). Факторы агрегации активируют присоединение к месту повреждения новых порций тромбоцитов. Возникают агрегаты из 5-20 тромбоцитов – **фаза агрегации.** В центре этих агрегатов происходит распад мембран тромбоцитов и формируется **тромб.** Завершается процесс сокращением – **ретракцией** тромба. При этом формируется тромб без участия эритроцитов и через 1-3 мин полностью закрывает просвет кровоточащего сосуда. Адгезированные тромбоциты выделяют серотонин, вызывающий спазм сосудов, способствующий остановке кровотечения.

 Сосудисто-тромбрцитарный механизм становится недостаточным, если повреждаются крупные сосуды, так как образовавшаяся тромбоцитарная пробка легко и быстро смывается под действием высокого кровяного давления, поэтому остановка кровотечения в крупных сосудах идет при помощи вторичного гемостаза – коагуляционного.

**4. Коагуляционный гемостаз.**

 При больших повреждениях тканей и крупных сосудов подключается коагуляционный гемостаз.

 **Коагуляционный гемостаз** – многоэтапный ферментативный процесс, в котором участвуют ферментативные и не ферментативные белки плазмы и тканей. Конечная результат – формирование фибринового сгустка, который повышает плотность тромба и закрепляет его на сосудистой стенке в месте повреждения.

 Это серия реакций, в которой белки плазмы – **факторы**, последовательно активируются. Каждый активированный фактор вызывает активацию следующего, и так до конца каскада. Конечным продуктом которого является фибрин. Все реакции ферментативные. В своем неактивном состоянии факторы являются проферментами. Каждая реакция каскада превращает профермент в соответствующий фермент. Выделено три группы факторов:

 - **Плазменные факторы** – они находятся в плазме, их 15 и они обозначаются римскими цифрами.

 **- Клеточные факторы** – выделяются форменными элементами крови (в основном тромбоцитами) их 11 и обозначаются арабскими цифрами.

 **- Тканевые факторы** – источниками их являются поврежденные ткани. Наибольшее значение имеет фактор 3 – тканевой тромбопластин.

 Все факторы ускоряют свертывание крови и их называют активаторами. В организме присутствуют в виде неактивных предшественников, активируются (частичный протеолиз) при запуске процесса гемокоагуляции. Многие из перечисленных факторов являются кальцийзависимыми и витамин К-зависимыми, активны только в присутствии этих веществ.

 Коагуляционный гемостаз продолжается около 7 минут и состоит из трех фаз. В первую фазу, самую продолжительную, образуется тромбокиназа (5-6 мин), во вторую, продолжительностью около 30 секунд, образуется тромбин, и завершается процесс третьей фазой – образованием фибрина – продолжительность 30 с.

 Процесс свертывания крови называется – **гемокоагуляция.**

**5. Механизм гемокоагуляции*.***

 Активация свертывающей системы может осуществляется по **внутреннему** или **внешнему** **механизмам**  в зависимости от вызвавших ее причин

Внешний механизм запускается при травме тканей и сосудов. Внутренний механизм -при появлений аномальной поверхности на внутренней стенки сосуда (атеросклеротическая бляшка, обнажение коллагена, инородное тело) или при резком спазме сосудов под действием катехоламинов.

 **Внешний механизм** гемокоагуляции начинается с повреждения сосуда или тканей, в результате чего в кровь высвобождается **тканевой тромбопластин – ф.III,** который при контакте с факторами плазмы в присутствии ионов Са активирует фактор VII. Комплекс, состоящий из ф III, ф.VIIа и Са приводит к активации ф.Х.

 **Внутренний механизм** «включается» при внутрисосудистых повреждениях. Инициатором этой системы является **фактор ХII** (контактный фактор, легко переходящий в активное состояние под влиянием свободных жирных кислот, адреналина и других «факторов риска», инициирующих свертывание). Далее следует каскадная активация проферментов (ф. XI, IX, VIII и X), завершающаяся появлением активного Xа фактора.

 Образованием активного Xа фактора **(тромбокиназы**) заканчивается первая фаза гемокоагуляции. Фактор Xа в присутствии ионов Са катализирует превращение протромбина в т**ромбин** – конечный продукт второй фазы (30 с.).

 Тромбин - ключевой и наиболее мощный фермент свертывания, его появление инициирует третью фазу свертывания (30 с).

 Тромбин катализирует отщепление в молекуле фибриногена небольших концевых пептидов, при этом образуется **фибрин-мономер,** из него образуется **фибрин S** – фибрин-полимер хорошо растворимый в воде. Под действием Са и XIIIа фактора в молекуле фибрина S образуются ковалентные связи, что делает его более прочным и нерастворимым в воде – это **фибрин I** – конечный продукт процесса гемокоагуляции, образующий основу кровоостанавливающего тромба. Фибрин-полимер – это нерастворимая трехмерная сетчатая структура, в которой задерживаются форменные элементы, образуя рыхлый тромб.

 Образовавшийся тромб проходит стадию **ретракции** (сокращения) под действием тромбостенина ф.8, выдавливается жидкая часть из рыхлого тромба, остается плотный тромб, который прочно укрепляет место повреждения и останавливает кровопотерю.

**6. Противосвертывающая система**.

 Противосвертывающая система состоит в динамичном равновесии со свертывающей системой и состоит из **фибринолитической и антикоагуляционной систем.**

* **Фибринолитическая система:**

 Образовавшийся тромб существует 3-7 дней, после чего подвергается растворению под действием специфического фермента – **фибринолизина (плазмина).** Процесс растворения образовавшегося тромба называется – **фибринолиз.** Плазмин образуется из профермента **плазминогена**, который синтезируется в почках и циркулирует в крови. Активация плазминогена осуществляется при его контакте с фибрином.

* **Антикоагуляционная система:**

В плазме существует система факторов, препятствующих свертыванию – антикоагулянты. Это разные по структуре и свойствам вещества, тормозящие гемокоагуляцию на разных уровнях.

 **Физиологические антикоагулянты**, которые образуются независимо от свертывания крови и в условиях физиологической нормы содержатся в достаточных количествах для сдерживания физиологической гемокоагуляции. К ним относится гепарин, антитромбин III.

 **Гепарин** – гетерополисахарид, синтезирующийся в тучных клетках. Гепарин в небольшом количестве находится на стенках сосудов, снижая активацию внутреннего механизма и препятствуя агрегации тромбоцитов. В присутствии гепарина антитромбин III образует прочный комплекс с тромбином, препятствуя образование фибрина. Таким образом, гепарин проявляет антитромбиновое, антикоагуляционное и антиагрегационное действие и тормозит все 3 фазы гемостаза.

 **Нефизиологические антикоагулянты** образуются в процессе свертывания крови. К ним относятся вещества, осаждающие Са (оксалат, цитрат), антивитамины К, биологические яды, воздействия физико-химических условий (t, ультразвук).

**Контрольные вопросы.**

1. Что называют гемостазом?
2. Какие виды гемостаза вы знаете?
3. Перечислите и охарактеризуйте плазменные факторы свертывания крови.
4. Перечислите и охарактеризуйте тромбоцитарные факторы свертывания крови.
5. Приведите схему свертывания крови коагуляционным гемостазом по внешнему механизму. Фазы процесса.

Лекция 32. **Патология гемостаза**

План лекции:

1. Нарушения тромбоцитарного гемостаза.

2. Нарушения коагуляционного гемостаза.

3. Исследования системы свертывания крови.

**1. Нарушения тромбоцитарного гемостаза.**

 В зависимости от места нарушения процессов гемостаза выделяют нарушения свертывания крови и фибринолиза – **коагулопатии;** тромбоцитарные нарушения – **тромбоцитопатии и тромбоцитопении**; нарушения гемостаза связанные с нарушением микроциркуляции – **вазопатии.**

 **Тромбоцитопении** – группа заболеваний, при которых отмечается ускоренное разрушение или недостаточное образование тромбоцитов. Тромбоцитопения является признаком тромбоцитопенической пурпуры, апластической анемии, острого лейкоза, В12-дефицитной анемии, рака, ДВС-синдрома.

***Клинически****е* ***проявления*** – геморрагический синдромом (кровоизлияния в местах инъекций, петехиальные высыпания, чаще на нижних конечностях) связан с повышенной проницаемостью капилляров и снижением их тонуса.

 ***Лабораторные показатели*** – снижение или отсутствие тромбоцитов, увеличение размеров тромбоцитов, время кровотечения удлинено, ретракция сгустка уменьшена.

 **Тромбоцитопатии** – группа заболеваний, при которых наблюдаются качественная неполноценность тромбоцитов или их дисфункцией, приводящих к ослабленной агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоцитопатии наблюдаются при острых лейкозах, заболеваниях печени, тромбоастении Гланцмана.

***Клинические проявления*** – петехиальная кровоточивость, кровоточивость при порезах, появление небольших кровоподтеков.

***Лабораторные показатели*** – ослаблена агрегация тромбоцитов, удлинение времени кровотечения, отсутствие ретракции сгустка, морфологические изменения тромбоцитов.

**2. Нарушения коагуляционного гемостаза.**

 **Наследственные нарушения** – группа заболеваний с генетически определенными аномалиями или дефицитом факторов гемокоагуляции.

 Гемофилия – семейно-наследственный гемморрагический диатез, связанный с нарушением 1 фазы свертывания крови. Заболевание обусловлено отсутствием или недостаточным содержанием в крови одного из белков плазмы, принимающим участие в образовании кровяного тромбопластина.

1. Гемофилия А – связана с дефицитом или молекулярными аномалиями фактора VIII.
2. Гемофилия В – обусловлена врожденным дефицитом фактора IX.
3. Гемофилия АВ – смешанная форма, связанная с дефицитом факторов VIII и IX.
4. Гемофилия С – связанная с дефицитом фактора XI.

Без заместительной терапии больные подвержены риску опасных для жизни кровотечений.

***Клинические проявления*** – кровоизлияния в суставы, под кожу и мышцы, кровотечения при порезах и травмах, носовые и десневые.

***Лабораторные показатели –*** время свертывания крови удлинено, АЧТВ удлинено**, в**ремярекальцификации плазмы удлинено, ПВ, ТВ, время кровотечения в норме.

 **Приобретенные нарушения** – группа заболеваний, связанных с комплексными нарушениями гемокоагуляции, возникших в результате клинических ситуаций (период новорожденности, инфекционные заболевания, все виды шока, тяжелые травмы, хирургические вмешательства).

1. **Заболевания печени** (гепатиты, цирроз) приводят к дефициту факторов свертывания, т.к. многие факторы синтезируются в печени.

***Лабораторные показатели –*** удлинение АЧТВ, ТВ, ПВ.

1. **Дефицит витамин К-зависимых факторов** свертывания – группа заболеваний, связанных с недостаточным образованием в кишечнике витамина К, нарушением его всасывания. Может наблюдаться при дисбактериозе, механической желтухе, заболевании печени, применении антибиотиков.

***Лабораторные показатели –*** ПВ, АЧТВ удлинено, ТВ в норме.

1. **Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)** или тромбогеморрагический синдром – представляет собой распространенный и опасный вид патологии гемостаза, в основе которого лежит рассеянное свертывание крови в циркулярном русле с образованием множества микросгустков и агрегатов клеток крови, блокирующих кровообращение в органах и вызывающих в них гипоксию и дистрофические изменения.

 **Провокационные факторы:** аборты, задержка мертвого плода, тяжелые повреждения тканей при операциях и травмах, ишемия, инфекционные процессы, все виды шока, иммунные заболевания, аллергические реакции, лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов, лечение антикоагулянтами.

 **Патогенез состоит из двух фаз, сменяющих друг друга:**

**1 фаза –** гиперкоагуляция. Происходит рассеянное свертывание крови в основном в зоне микроциркуляции. При этом образуются множественные тромбы, которые разносятся по кровотоку и оседают в паренхиматозных органах. Развивающаяся блокада русла микроциркуляции является причиной нарушения функции этих органов.

**2 фаза –** гипокоагуляция. Множественное внутрисосудистое свертывание приводит к значительному потреблению факторов коагуляции. Следствием является компенсаторный гиперфибринолиз. В терминальном периоде процесс гипокоагуляции может доходить до возникновения полной несвертываемости крови. При этом возникают кровотечения, не поддающиеся терапии.

***Лабораторные показатели*** – резкое удлинение времени свертывания, протромбинового времени, тромбоцитопения, снижение содержания фибриногена.

**3. Исследования системы свертывания крови**.

 Наиболее часто для обследования пациентов с повышенной тенденцией к кровотечениям определяют следующие показатели гемостаза – количество тромбоцитов, протромбиновое время ПВ, АЧТВ, тромбиновое время, содержание фибриногена.

 ПВ и АЧТВ используют для мониторинга во время антикоагуляционной терапии у лиц с высоким риском тромбооразования.

 Во всех анализах измеряют время образования сгустка фибрина в плазме крови, взятой у больного после добавления к ней того или иного реактива, который запускает свертывающий каскад. Результаты выражают в секундах.

 **Определение ПВ** – тест для проверки функционирования внешнего и общего пути. Дефицит любого фактора из этих двух путей (VII, X, V, II, I) проявится удлинением времени формирования сгустка. При определении ПВ в плазму добавляют промышленно полученный тромбопластин.

 **Определение АЧТВ** – тест состояния внутреннего и общего путей свертывания крови. Удлинение АЧТВ указывает на дефицит одного или нескольких факторов этих путей (XI, IX, X, V, II, I). Определение АЧТВ проводят при добавлении инициатора внутреннего пути свертывания.

 **Определение ТВ** – тест функционального состояния финальной стадии общего пути – превращения фибриногена в фибрин. Удлинение ТВ указывает на дефицит фактора I. При проведении ТВ в плазму пациента добавляют тромбин.

 Если ПВ, ТВ и АЧТВ нормальны, можно утверждать, что свертывающий каскад работает нормально.

**Контрольные вопросы.**

1. Что называют гемостазом?
2. Какие виды гемостаза вы знаете?
3. Перечислите и охарактеризуйте плазменные факторы свертывания крови.
4. Перечислите и охарактеризуйте тромбоцитарные факторы свертывания крови.
5. Приведите схему свертывания крови коагуляционным гемостазом по внешнему механизму. Фазы процесса.
6. Что называют ДВС-синдромом?
7. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза.
8. Охарактеризуйте противосвертывающую систему гемостаза

Лекция 33. Лабораторная диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы, поджелудочной железы, печени, почек.

План лекции:

1. Комплекс биохимических исследований при нарушениях работы ЖКТ.

2. Комплекс биохимических исследований при заболеваниях печени.

3. Комплекс биохимических исследований при нарушениях работы почек.

4. Комплекс биохимических исследований при нарушениях работы сердечно-сосудистой системы.

**1. Комплекс биохимических исследований при нарушениях работы ЖКТ.**

 Переваривание и всасывание пищи – сложный процесс, зависящий от совместной деятельности органов пищеварения. При заболеваниях желудка, поджелудочной железы, печени и кишечника происходит не только нарушение процессов переваривания, всасывания, но и ряд других патологических процессов в организме.

 Значение биохимических анализов для диагностики заболеваний желудка не велико, т.к. его можно напрямую исследовать методом эндоскопии или контрастной рентгенографии.

 Биохимические тесты применяют в основном для диагностики **язвенной болезни**, для этого определяют концентрацию гастрина в плазме (при заболевании она выше нормы). Поскольку гастрин не устойчив, кровь для анализа сразу после забора смешивают с ингибитором апротинином.

 Наиболее часто биохимические тесты используются для диагностики заболеваний поджелудочной железы. Это железа со смешанной секрецией: на 98 % она выполняет экзокринную функцию и на 2 % - эндокринную функцию.

Экзокринная функция:

1. Секреция в просвет 12-перстной кишки панкреатического сока, который содержит:
* Вода 98,7 %.
* Ряд анионов (гидрокарбонат и хлорид-ионы).
* Ряд катионов (натрия, калия, кальция).
* Проферменты и ферменты белкового обмена (трипсиноген, химотрипсиноген, проэластаза, прокарбоксипептидаза А и В), липидного обмена (ТАГ-липаза, фосфолипаза А2, холестеролэстераза), углеводного обмена (альфа-амилаза, олиго-1,6-гликозидаза, амило-1,6-гликозидаза), нуклеинового обмена (ДНК-аза, РНК-аза).

Данная функция регулируется гормонами местного значения, которые синтезируются в клетках 12-перстной кишки и в клетках проксимального отдела тонкого кишечника: секретин (усиливает выделение гидрокарбонат и хлорид-ионов) и холицистокинин (контролирует выработку ферментов и проферментов).

1. Эндокринную функцию осуществляют клетки островков Лангерганса:
* альфа-клетки (25%) синтезируют глюкагон;
* бетта-клетки (70 %) секретируют инсулин;
* гамма-клетки (4-5 %) секретируют соматостатин и панкреатический вазоактивный интерстинальный полипептид (ВИП) (активирует образование и выделение бикарбонат-ионов);
* F-клетки (1 %) выделяет панкреатический полипептид (ПП) (антагонист соматостатина).

Наиболее частой патологией поджелудочной железы являются панкреатиты. **Панкреатит** — развивается при недостаточности работы поджелудочной железы, из-за чего снижается протеолетическая активность кишечного сока.

 Панкреатит развивается под воздействием:

* Инфекций (воспаления);
* нерегулярного питания;
* алкоголизма;
* закупорки протока поджелудочной железы (или общего желчного протока);
* несбалансированного питания - частого употребления жирной или острой пиши, дефицита белков, витаминов и минеральных веществ в питании;
* при травме поджелудочной железы.

 Причина — задержка выделения и внутриорганная активация панкреатических ферментов, осуществляющих аутолизм ткани железы, а также нарушения секреции гормонов желудка, регулирующих работу панкреаз. Клинические проявления - боль в области желудка и левом подреберье, поносы, исхудание, признаки гиповитаминозов, сахарного диабета, потеря аппетита, повышенное слюноотделение

Лабораторно выявляется умеренная гипсохромная анемия, повышенная СОЭ, нейрофильный лейкоцитоз, а также комплекс биохимических исследований.

В комплекс биохимических исследований входит:

1. Определение количества панкреатических ферментов в сыворотке крови: активность химотрипсина (обычно снижена), трипсина (повышена).
2. Капрологическне исследования - выявляют в кале повышенное содержание не переваренной пищи.
3. При обострениях наблюдается повышение активности альфа-амилазы и липазы (больше чем в 5 раз), начинается повышение через 3-6 часов от начала болезни, достигают максимума через 20-30 часов. Липаза повышается несколько раньше амилазы.
4. Глюкоза в крови в 20 % случаев повышается.
5. В тяжелых случаях наблюдается гипопротеинемия, гипонатриемия.
6. Если панкреатит сопровождается нарушением оттока желчи, то повышается активность щелочной фосфотазы, гамма-глютомилтранспептидазы, билирубинемия.

Кроме панкреатита, существует еще ряд заболеваний, связанных с нарушениями работы поджелудочной железы. Биохимические констелляции при этих заболеваниях приведены далее в таблице.

**2. Комплекс биохимических исследований при заболеваниях печени.**

 При поражениях печени различной этиологии нарушаются детоксикационная функция печени, желче- и мочеобразование, обмен белков, углеводов, витаминов, желчных пигментов, водно-солевой обмен, свертывание крови и т.д., что приводит к развитию **почечно-клеточной недостаточности.**

Основными причинами почечно-клеточной недостаточности могут быть:

1. Дегенерация и некроз гепатоцитов.
2. Развитие порто-кавальных анастомозов.

Лабораторно выявляется:

* Увеличение количества токсинов в крови: фенола, крезола, индола, скатола, биогенных аминов.
* Нарушение обмена белков: уменьшение количества мочевины, уменьшение свертывания крови.
* Нарушение обмена липидов: уменьшение количества бетта-липопротеидов, холестерина, фосфолипидов.
* Нарушение обмена углеводов: уменьшение образования гликогена, гепарина, глюкуроновой кислоты.
* Нарушается переваривание и всасывание липидов, т.к. не хватает желчи.
* Увеличивается количество прямого и непрямого билирубина.
* Увеличивается активность АсАТ, ЩФ.

 Терминальной стадией почечно-клеточной недостаточности является **почечная кома.** При ней почти прекращается детоксикационная функция печени, прекращается биосинтез мочевины, белков тканей и плазмы крови, усиливается нарушения углеводного, липидного, желчного обменов, витаминов, КОС (развивается некомпенсированный метаболический ацидоз). Вследствие этих процессов в крови резко увеличивается концентрация токсинов: аммиака, фенола, крезола, биогенных аминов, гормонов и т.д.

Клиническая картина при почечной коме следующая:

* Диспепсические явления.
* Желтуха.
* Отеки.
* На коже «геморрагические звездочки».
* Уменьшение осмотического давления.
* Потеря сознания.
* Летальный исход (на 98 %).

 Еще одним заболевание связанным с нарушением работы печени является **гепатит.**

**Острый вирусный гепатит**- развивается при инфицировании вирусами А (эпидемический вирусный гепатит) и В (сывороточный гепатит).

В сыворотке крови изменяются:

1. Повышенная активность АлАТ и АсАТ, глутаматдегидрогеназы.
2. Коэффициент де Ритиса больше или равен 1,33.
3. Гамма-глутамилтранспептидаза, ее активность повышена, но при выздоровлении нормализуется раньше других показателей.
4. Билирубин при без желчном течении болезни в норме. Уробилин в моче в ранние сроки заболевания больше нормы, затем нормализуется.
5. Белки крови: альбумины - меньше нормы, иммуноглобулины - больше нормы, протромбин и проконвертин - меньше нормы.
6. Гиперлипемия за счет повышения количества ТАГ и ФЛ.
7. Проба Вельдмана - сдвиг вправо.
8. Щелочная фосфат аза в норме.
9. Дифференцируют гепатиты А и В, определяя присутствие липопротеидного комплекса возбудителя гепатита В (антиген, свойственный этому возбудителю).

**Жировая дегенерация печени** - следствие избыточного накопления ТАГ в гепатоцитах с последующим их разрывом и выходом липидов в межклеточное пространство.

Причинами могут быть алкоголизм, сахарный диабет, гиперлипопротеидемия, анемии, интоксикации, реже избыточный вес, подагра, гликогенозы. Лабораторно выявляется:

1. Повышение активности глутаматдегидрогеназы, АсАТ, АлАТ.
2. Нарушение функционирования проб печени ( Вельтмана, тимоловой ).
3. Для алкогольного жирового перерождения характерны повышенные активности гамма-глутамил-транспептидазы и холестерина.

 **Цирроз печени** - хронический воспалительный процесс ведет к разрастанию соединительной ткани, которая вытесняет функциональную и замещает ее. Причины - вирусный гепатит, алкоголизм, жировая дегенерация, избыточное накопление в печени железа, меди и гликогена.

Лабораторно выявляется:

1. Гипоальбуминемия, гиперглобулинемия (повышение гамма-фракции).
2. Гиперальдостеронизм (повышенное содержание кортикостероидов).
3. Увеличение количества аммиака.
4. Тромбоцитопения.
5. Снижение толерантности с глюкозой.
6. Повышение активности АсАТ и АлАТ.
7. В тяжелых случаях - снижение факторов свертывания крови №2; №5; №7.

 **Обтурация желчевыводящих путей.**

 Лабораторно выявляется :

1. Повышение активности щелочной фосфатазы ЩФ, гамма-глутамилтранспептидазы.
2. Повышение фосфатидов, билирубина, холестерина.
3. Повышение активности альфа-амилазы и липазы.
4. Далее в таблице представлены биохимические констелляции при некоторых заболеваниях печени.

**3. Комплекс биохимических исследований при нарушениях работы почек.**

 Почки выполняют в организме следующие функции:

1. Выведение конечных продуктов азотистого метаболизма и продуктов детоксикации в печени.
2. Регуляция водно-солевого обмена.
3. Поддержание КОС.
4. Поддержание изоосмолярности.
5. Поддержание объема крови и артериального давления.
6. Гормональная функция.
7. Стимуляция эритропоэза.
8. Глюконеогенез.
9. Биосинтез фосфолипидов.
10. Биосинтез креатина (1 стадия).
11. Распад гормонов (инсулин, глюкагон, соматотропин, пролактин).
12. Биосинтез плазминогена.

 Образование мочи происходит в 3 этапа (фильтрация, реабсорбция, секреция). Объем суточной мочи в норме составляет 1,2-1,5 л. выделяют следующие нарушения выделения мочи:

* Полиурия – повышение суточного выделения мочи.
* Олигурия - понижение суточного выделения мочи.
* Анурия – прекращение выделения мочи.
* Изостенурия – выделение мочи с постоянной плотностью 1,010 г/л.

Среди заболеваний, связанных с нарушением работы почек можно выделить следующие.

**Нефрит** - поражение почечных клубочков. Существует два вида:

1. Гломерулонефрит.
2. Интерстициальный нефрит.

 Причины гломерулонефрита - инфекции, тяжелые системные заболевания.

Лабораторно выявляется:

1. Гематурия.
2. Протеинурия.
3. Бактериоурия.
4. Олигурия.
5. Азотемия.
6. Ацидоз.
7. Нарушения электролитного обмена.

Причины интерстициального нефрита - бактериальные ин­фекции, длительный прием ле­карств (антибиотиков, аспирина).

Лабораторно выявляется:

1. Интермитирующая гематурия.
2. Умеренная протеинурия.
3. Полиурия.
4. Бактериоурия.
5. Лейкоцитурия.

 Позднее развивается **нефротический синдром,** который может протекать с первичным поражением почек и вторичным поражением почек.

Причина первичного поражения почек: гломерулонефрит, интоксикация, врожденный нефроз, липоидный нефроз, первичный амилоидоз.

Причина вторичного поражения почек: коллагеноз, туберкулез, сифилис, гепатит, нефропатия беременных.

Лабораторно выявляется:

1. Массивная протеинурия (5-30 г белка в сутки).
2. Гипоальбуминемия.
3. Диспротеинемия.
4. Гиперлипемия.
5. Липурия.

**Почечная недостаточность –** развивается вследствие нарушения почечного кровотока, клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции.

Причины: шок, интоксикация, переливание несовместимой крови, камни в почках, воспаления, опухоли, сердечно-сосудистая недостаточность.

Биохимические констелляции смотри в таблице.

 Биохимические констелляции при других заболеваниях почек можно посмотреть в таблице.

**4. Комплекс биохимических исследований при нарушениях работы сердечно-сосудистой системы.**

Сердечная мышца – миокард – занимает промежуточное положение в сравнении со скелетными и гладкими мышцами. Она относится к поперечно-полосатым мышцам, но сокращается непроизвольно и непрерывно, перекачивая за сутки в среднем 7200 л крови за 100 000 сокращений. В сравнении со скелетными мышцами миокард содержит больше миоглобина, фосфоглицеридов, белков стромы, миоальбумина, митохондрий.

 Здесь интенсивнее протекает ресинтез АТФ, очень высока активность ферментов тканевого дыхания. Особенности метаболизма в миокарде в том, что здесь:

* Идет большой расход АТФ и креатинфосфата.
* Активно протекает аэробный распад глюкозы и пентозный цикл.
* Миокард чувствителен к недостатку кислорода.
* Наиболее высока активность ферментов: креатинфосфокиназы-2 КФК2, аспартатаминотрансферазы АсАТ, лактатдегидрогеназы-1 ЛДГ1.

**Ишемия** – уменьшение или прекращение снабжения тканей артериальной кровью, что ведет к гипоксии (снижается активность ЦПЭ), снижению доставки субстратов в клетки миокарда, переходу на анаэробный гликолиз (получение АТФ за счет глюкозы).

 Ишемия может быть двух видов: стенокардия и инфаркт миокарда.

 Развитие ишемического необратимого повреждения миокарда всегда сопровождается утечкой во внеклеточное пространство внутриклеточных компонентов, включая белковые молекулы. Поэтому некроз миокарда любой степени и локализации всегда связан с возрастанием в крови уровня ряда ферментов и белков.

Для лабораторной диагностики применяю следующие биохимические констелляции:

1. Ферментативная энзимодиагностика:
* КФК2 - повышена,
* АсАТ - повышена,
* ЛДГ1 – повышена,
* Изофермент МВ-креатинкиназа – повышен.
* Бетта-гидроксибутиратдегидрогеназа – повышена.
1. Не ферментативная диагностика:
* Количество миоглобина – повышено.
* Количество белков острой фазы, пептидов, нуклеиновых кислот – повышено (неспецифично).
* Концентрация тропонинов ТрI и ТрТ – повышена.

 По изменению активности ферментов в крови можно судить о развитии патологического процесса и определить заболевание ещё на доклинической стадии.

Таблица № 1. **Изменение активности ферментов при инфаркте миокарда.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ферменты  | Начало увеличения активности, ч | Максимум увеличения активности, ч | Возвращение к норме, сут. | Ожидаемое увеличение (во сколько раз) |
| КФК | 2-4 | 24-36 | 3-6 | В 3-30 |
| ЛДГ общая  | 8-10 | 48-72 | 8-9 | В 2-4 |
| ЛДГ1 | 8-10 | 24-92 | 10-12 |  |
| АсАТ | 4-6 | 24-48 | 4-7 | В 4-12 |

Наибольшей диагностической значимостью для постановки диагноза инфаркт миокарда обладают следующие биохимические показатели:

* тропонины ТрI и ТрТ и МВ-креатинкиназа - специфические вещества миокарда,
* миоглобин - степень его повышения служит показателем обширности повреждений, характеризует динамику процесса и эффективность лечения,
* КФК – повышается в крови и приходит в норму быстрее всех ферментов, что делает его особенно ценным для распознавания повторных инфарктов увеличение активности наблюдается у 95-99 % больных).

**Вопросы для самоподготовки:**

1. Поджелудочная железа: строение и функции.
2. Патологии поджелудочной железы.
3. Расскажите о причинах и биохимических констелляциях при панкреатите.
4. Функции печени.
5. Что называется почечно-клеточной недостаточностью?
6. Перечислите биохимические изменения в крови при печеночной коме.
7. Расскажите о биохимических констелляциях при гепатитах.
8. Расскажите о биохимических констелляциях при циррозе печени.
9. Расскажите о причинах и биохимических констелляциях при жировой дегенерации печени.
10. Строение и функции почек.
11. Расскажите о причинах, видах и биохимических констелляциях при нефрите почек.
12. Расскажите о биохимических констелляциях при почечной недостаточности.
13. Особенности метаболизма в миокарде.
14. Расскажите о биохимических констелляциях при инфаркте миокарда.
15. Наиболее значимые лабораторные показатели инфаркта миокарда.