

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

И.А. Позднякова, В.В. Иванов, Н.В. Канская

**ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ
ПО БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

для студентов фармацевтического факультета

Под редакцией В.Ю. Сереброва

учебное пособие

Томск
Издательство СибГМУ
2018

УДК 577.1(075.8)
ББК 52.57я73
И 328

Избранные лекции по биологической химии для студентов фармацевтического факультета: учебное пособие / сост. И.А. Позднякова, В.В. Иванов, Н.В. Канская; под редакцией В.Ю. Сереброва – Томск: Издательство СибГМУ, 2018. – 116 с.

Учебное пособие подготовлено в соответствии с Федеральным государственным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования – программам специалитета по специальности «Фармация».

В учебном пособии, в соответствии с тематическим планом лекций рабочей программы, приведен дополнительный теоретический материал, не содержащийся в основном литературном источнике, рекомендованном для обучения по предмету («Биохимия»: учебник для ВУЗов под ред. Е.С. Северина).

В учебном пособии представлены лекции по четырём актуальным для будущих провизоров темам.

УДК 577.1(075.8)
ББК 52.57я73

Рецензент:

Т.В. Кадырова – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Утверждено и рекомендовано к печати учебно-методической комиссией фармацевтического факультета (протокол № 8 от 04.10.2016 г.).

© Позднякова И.А., Иванов В.В., Канская Н.В., 2018
© Издательство СибГМУ, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ЛЕКЦИЯ 1. Биохимические основы иммунологии (В.В. Иванов).....	5
ЛЕКЦИЯ 2. Биохимия крови (Н.В. Канская)	20
ЛЕКЦИЯ 3. Биохимия почек (Н.В. Канская).....	58
ЛЕКЦИЯ 4. Фармацевтическая биохимия (И.А. Позднякова).....	77
ИЛЛЮСТРАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие «Избранные лекции по биологической химии» подготовленное коллективом авторов Поздняковой И.А., Ивановым В.В., Канской Н.В. для студентов, обучающихся по специальности «33.05.01 – Фармация», составлено в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования и рабочей программой по дисциплине «Биологическая химия» для студентов третьего курса фармацевтического факультета.

В учебном пособии представлены лекции по четырём актуальным для будущих провизоров темам:

1. «Биохимические основы иммунологии» дает представление об основах клеточного и гуморального иммунитета, разнообразии и механизмах действия антител, а также о действии лекарственных препаратов иммунодепрессантов;
2. «Биохимия крови» дает представление о критериях оценки метаболизма, изменениях биохимических показателей в организме человека в условиях нормы и патологии, представление о функциях и химическом составе крови;
3. «Биохимия почек» дает представление о выделительной системе организма, важность этой темы связана, также, с пониманием того, что через почки выводятся не только продукты обмена веществ, но также, и продукты биотрансформации лекарственных веществ;
4. «Фармацевтическая биохимия» дает представление об основных закономерностях метаболизма биогенных веществ и особенности биотрансформации синтетических лекарственных веществ (ксенобиотиков); знакомит студентов с методами выявления продуктов конъюгации и лекарственным мониторингом, повышением биологической доступности и снижением токсичности лекарств.

ЛЕКЦИЯ 1

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ

В.В. Иванов

Защитные системы организма

Организм содержит много защитных систем и механизмов против инфекционных антигенов (АГ). Микробы в массе не могут проникнуть в организм, благодаря защитному действию кожи, кислотности желудочного сока и т. д.

Те микроорганизмы, которые смогли преодолеть внешние барьеры, подвергаются атаке лизирующими факторами, а также фагоцитирующими клетками – нейтрофилами и макрофагами.

Иммунная система защищает от чужеродных клеток, крупных макромолекул (белков, гликолипидов), т. е. от структур, несущих признаки чужеродной генетической информации.

Небольшие молекулы (токсиканты, лекарственные соединения) обезвреживаются методом биотрансформации.

Вещества, взаимодействующие с рецепторами лимфоцитов, но не вызывающие иммунный ответ, называются гаптенами.

Центральные органы иммунной защиты:

- тимус (вилочковая железа), у птиц – сумка Фабрициуса (*Bursa Fabricii*),
- костный мозг, в котором образуются стволовые клетки – предшественники лимфоцитов.

Периферические лимфоидные железы:

- селезенка,
- лимфатические узлы,
- лимфатическая ткань, связанная с другими органами.

В периферические органы лимфоциты поступают из центральных лимфоидных органов.

B-лимфоциты образуются и развиваются в костном мозге, продуцируют растворимые антитела, которые формируют гуморальный иммунитет.

T-лимфоциты образуются в костном мозге, однако дифференцируются и созревают в тимусе:

- *T*-хелперы (*T*_х) – помощники *T*- и *B*-клеток;
- *T*-киллеры – цитотоксические клетки (*T*_ц), распознающие и убивающие чужеродные и аномальные клетки (основа клеточного иммунитета);
- *T*-супрессоры, подавляющие пролиферацию иммунокомпетентных клеток, регулирующие интенсивность иммунного ответа.

Иммунная система локализована в кровеносных сосудах, в лимфе, в селезенке, а также в лимфоидных тканях.

Таким образом, разделяют клеточный и гуморальный иммунитеты.

Принципы клеточного иммунитета

Клеточный иммунитет обеспечивается *T*-лимфоцитами и защищает организм от чужеродных и видоизмененных клеток, от небактериальной инфекции (вирусной, грибковой, паразитарной). Клеточный иммунитет лежит в основе несовместимости тканей. Он препятствует развитию опухолей, а также развитию аутоиммунного процесса (выработки антител против собственных тканей).

T-лимфоциты образуются в костном мозге, а дифференцировка и созревание их происходит в тимусе (рис. 1).

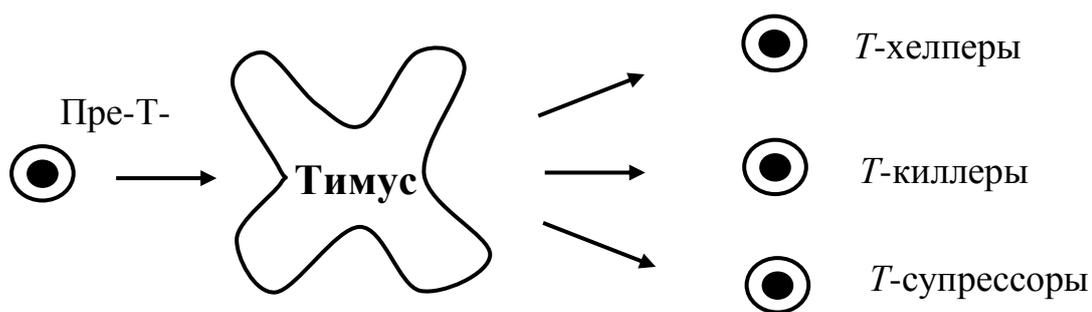


Рис. 1. Созревание *T*-клеток (Комов В.П., 2004)

Протимоциты (пре-*T*-клетки) в тимусе дифференцируются на цитотоксические клетки (киллеры – *T*_ц), на хелперы (хелперы – *T*_х) и *T*-супрессоры (*T*_с).

Контакт *T*-лимфоцитов с антигенами пораженных клеток осуществляется с помощью рецепторов. Рецептор находится на поверхности *T*-лимфоцита. По своему строению рецепторы *T*-клеток имеют много общего с иммуноглобулинами (константную и

вариабельную часть), углеводный компонент и участок для передачи сигнала от антиген-рецепторного комплекса внутрь клетки. Контакт с антигеном является ключевым моментом активации и клонального отбора *T*-клеток. *Взаимодействие T-клеток с антигеном возможно только в комплексе с белками главного комплекса гистосовместимости (ГКГС)*. Эти белки были открыты в лимфоцитах при изучении вопросов внутривидовой пересадки тканей. Отсюда и произошло их название. Их называют также белками МНС (от англ. major histocompatibility complex).

Существует два класса ГКГС. Молекулы I класса (ГКГС-I) расположены на поверхности почти всех клеток организма. Белки II класса (ГКГС-II) – только на определенных клетках иммунной системы, называемых антигенпрезентирующими клетками – АПК (к ним, в первую очередь, относят макрофаги и В-лимфоциты). Следует отметить наличие антигенов (своеобразных маркеров), характерных для самих *T*-клеток, которые можно идентифицировать с помощью моноклональных антител. В настоящее время установлено несколько десятков такого рода антигенов. В частности два из них: CD4 – характерен для хелперных клеток и СВ8 – локализован в цитотоксических клетках-киллерах.

Механизм действия T-клеток

Антиген, поступивший в организм, захватывается антигенпрезентирующими клетками (АПК). Они локализованы в лимфатических узлах, в коже, в селезенке, в тимусе, а также в эпителии слизистых.

Антиген, поглощенный АПК, в лизосомах подвергается ограниченному протеолизу, и небольшие фрагменты (пептиды) этих белков вместе с ГКГС-I и ГКГС-II перемещаются на поверхность клеточной мембраны (рис. 2). Комплексы «пептид – белок ГКГС» узнаются рецепторами *T*-хелперов. Когда *T*-хелперы узнают «свой» антиген, они активируются и продуцируют цитокины (интерлейкины, интерфероны, ФПО, хемотоксические факторы) – специальные молекулы, секретируемые лимфоцитами и осуществляющие межклеточные взаимодействия при иммунном ответе. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) способствует активации и клонированию цитотоксических *T*-киллеров (CD8). Кроме этого возможна активация макрофагов или *B*-клеток и стимуляция синтеза антител.

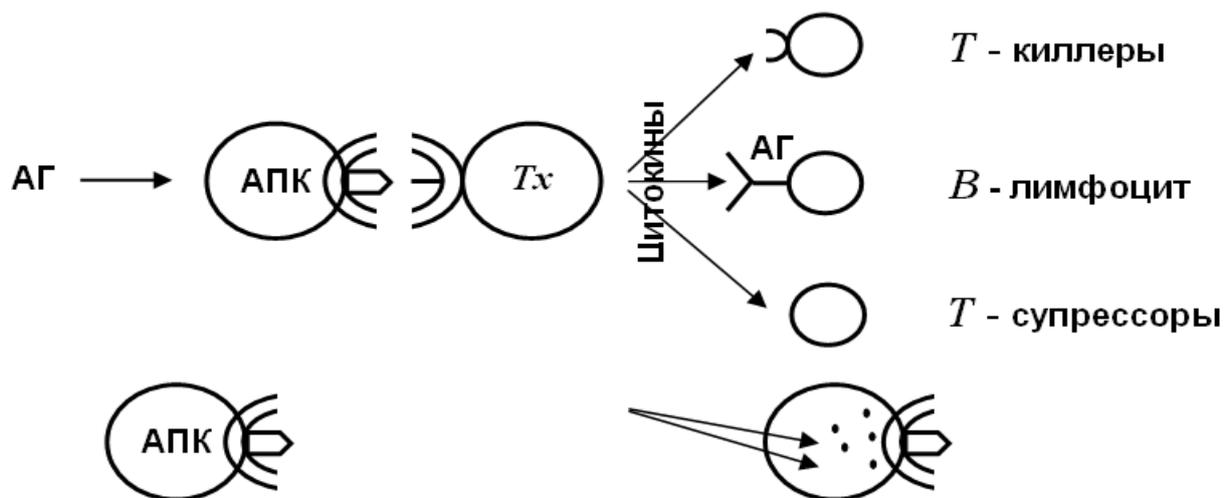


Рис. 2. Взаимодействие антигена с АПК, узнавание рецепторами *T*-хелперов (Комов В.П., 2004)

Главная задача *T*-киллеров – уничтожение клеток, зараженных вирусом. Клетки, зараженные вирусом, экспрессируют белки ГКГС и представляют экзогенный антиген *T*-киллером. Вирус герпеса подавляет синтез белков ГКТС. В этом случае иммунная защита осуществляется нормальными (естественными) киллерными клетками (НК).

T-киллеры выделяют белок перфорин и ферменты гранзимы, связанные с гранулами.

Перфорин – мономерный белок, при воздействии на мембраны вызывает образование пор. В присутствии Ca^{2+} мономеры перфорины полимеризуются и образуют трансмембранный канал. Это приводит к осмотическому шоку, удалению внутриклеточных структур и гибели клетки.

Гранзимы представляют собой набор цистеиновых протеиназ. Они вызывают активацию ядерных протеиназ – каспаз. Каспазы, в свою очередь, в результате ограниченного протеолиза активируют ядерную ДНК-азу и индуцируют программированную гибель клетки – апоптоз.

Одна из субпопуляций (*T*_с) синтезирует и секретирует цитокин, ингибирующий фактор роста (истинные супрессоры). Другие *T*_с совместно с *T*-хелперами контролируют активность *B*-клеток и *T*-киллеров.

Принципы гуморального иммунитета

В-лимфоциты образуются и развиваются в костном мозге. Этот процесс не зависит от антигена. Однако дифференцировка лимфоцитов во вторичных лимфоидных органах тесно связана с наличием антигена, под влиянием которого *B*-клетки синтезируют антитела, блокирующие данный антиген (рис. 3).



Рис. 3. Созревание и механизм действия *B*-клеток (Комов В.П., 2004)

В стволовых клетках костного мозга образуются предшественники *B*-клеток – пре-*B*-клетки. На мембранах этих

клеток нет рецепторов для антигенов, идет синтез иммуноглобулина, сначала H-цепей, затем L-цепей.

Созревание B-клеток связано с перегруппировкой и экспрессией генов, индуцирующих легкие и тяжелые цепи иммуноглобулинов.

Одновременно с образованием плазматических клеток часть лимфоцитов сохраняется в лимфоидной ткани и превращается в клетки иммунологической памяти, надолго сохраняя информацию о чужеродном антигене. При повторном поступлении в организм того же антигена клетки памяти активируются, делятся и быстро превращаются в иммунокомпетентные – принимающие участие в выработке антител (или в развитии клеточного иммунитета). Клетки памяти имеют большее сродство к антигенам, благодаря селекции в течение первичного ответа (гипермутирование переменных участков). T-клетки иммунологической памяти способны реагировать на более низкие дозы антигенов.

Структура и функции антител

Антитела являются иммуноглобулинами (**Ig**). Они состоят из легких (**L**) и тяжелых (**H**) полипептидных цепей. Принадлежность антител к определенному классу обозначают буквой **S**. Существует 5 классов **Ig**. Все иммуноглобулины имеют Y-образную структуру и состоят из 2-х **L**- и 2-х **H**-цепей, соединенных дисульфидными связями (рис. 4). Тяжелые (**H**)-цепи состоят из 440, а легкие (**L**) – из 220 аминокислотных остатков (а.к.). Каждая цепь имеет константные и переменные области.

Переменные области локализованы на N-концах обеих цепей. Они образуют участок связывания антигена. Разные варианты аминокислотных последовательностей в участке связывания антигена обуславливают структурные разнообразия сайтов взаимодействия с антигенами (АГ). С АГ реагируют гиперпеременные участки (20–30 аминокислотных остатков).

Константные области: в легкой цепи (**L**) локализован один домен, в тяжелой цепи (**H**) – 3 или 4 домена. В основании развилки находится шарнирный участок, способствующий ограниченному пространственному перемещению полипептидных цепей. При обработке *папаином* молекула **Ig** гидролизуеться в области шарнирного участка. При этом образуется 3 фрагмента: два связывающих антиген **F_{AB}** и один фрагмент – **F_c**, способный к кристаллизации.

Связывание антигена с антителом изменяет конформацию константных доменных тяжелых цепей. Это определяет путь разрушения комплекса в организме (связывание с белками системы комплемента или поглощение комплекса фагоцитирующими клетками).

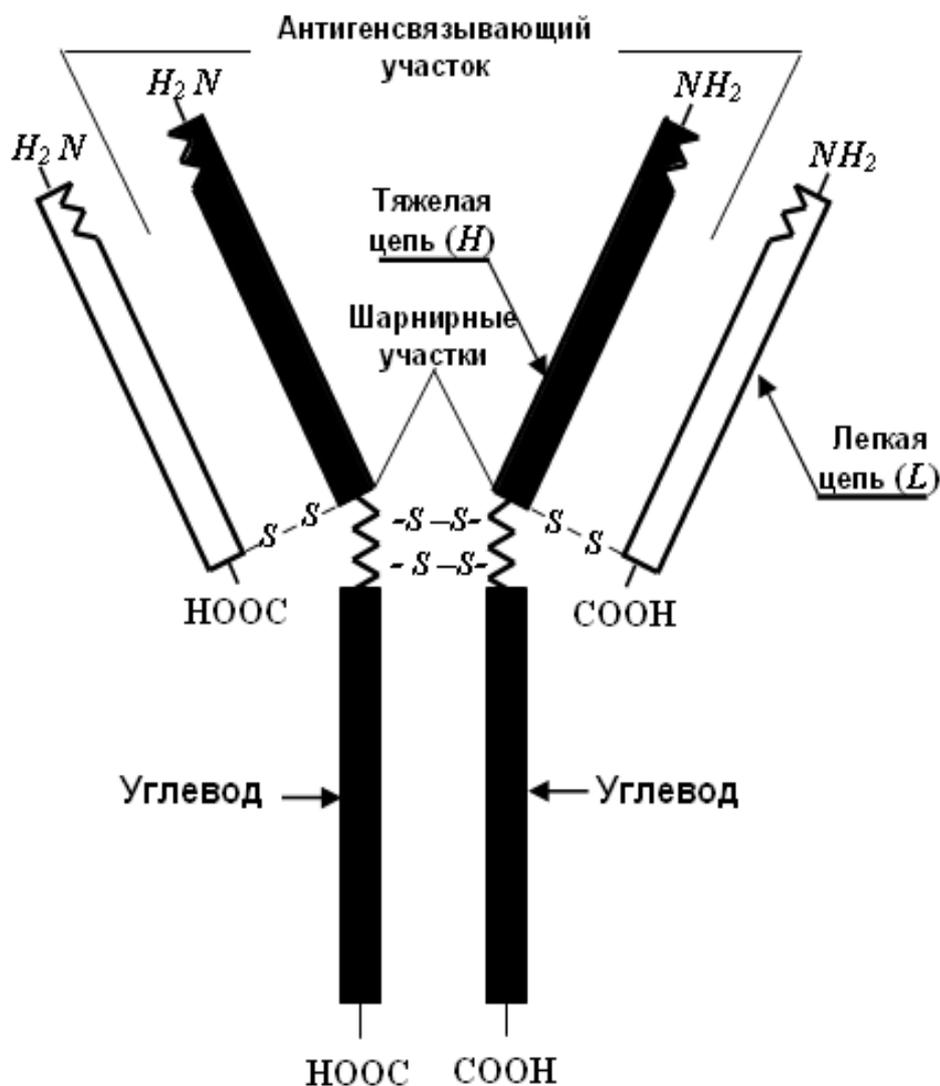


Рис. 4. Y-образная структура иммуноглобулина G, состоящая из 2-х *L*- и 2-х *H*-цепей (Комов В.П., 2004)

Классы иммуноглобулинов (Ig)

Существует 5 классов Ig, отличающихся константными участками тяжелых цепей (α , δ , ϵ , γ и μ).

Ig *M* (μ) содержит мономерных 5 субъединиц, 10 участков связывания с антигеном. Иммуноглобулин Ig *M* (μ) присутствует в сыворотке (0,9–1,1 г/л). Синтезируется первым в ответ на АГ. Ig *M* (μ) – олигомер. Ig *M* (μ) – первая линия защиты при

бактериальных или вирусных инфекциях. Он наиболее способен связывать комплемент.

$IgA(\alpha)$ находится в форме димера, где мономеры соединены дополнительной пептидной цепью J. $IgA(\alpha)$ присутствует в сыворотке (2 г/л), в секретах желез организма (слюна, молоко, пищеварительный сок, секреты дыхательных путей). Его роль заключается в формировании первой линии иммунной защиты, в местной защите слизистых оболочек от бактериальных и вирусных инфекций. $IgA(\alpha)$ продуцируется плазматическими клетками слизистых оболочек. $IgA(\alpha)$ активирует комплемент альтернативным путем, стимулируя опсонизацию и лизис бактерий, препятствует адгезии бактерий на слизистых оболочках.

$IgG(\gamma)$ состоит из 1 субъединицы. Он локализован во внеклеточных жидкостях организма. Иммуноглобулин G доминирует в крови и составляет $\approx 70\%$ от общего количества иммуноглобулинов. В больших количествах он синтезируется при вторичном иммунном ответе. Строение $IgG(\gamma)$ представлено выше на рисунке 4. $IgG(\gamma)$ не только эффективно связывает и инактивирует чужеродные молекулы и клетки, попавшие в организм, но и облегчает их дальнейшее уничтожение. Активирует комплемент. Способствует массовому фагоцитозу антигенов. $IgG(\gamma)$ – единственный класс антител, способных проникать через плацентарный барьер и обеспечивать внутриутробную защиту плода от инфекции.

$IgD(\delta)$ состоит из одной 4-цепочечной субъединицы, не связывает комплемент. Он связан с поверхностью цитоплазматической мембраны лимфоцита. Иммуноглобулин D выполняет роль рецептора B-лимфоцитов. $АГ \rightarrow IgD(\delta) \rightarrow B\text{-лимфоцит} \rightarrow$ деление B-клеток и дифференцировка.

$IgE(\epsilon)$ – момеры, но в отличие от $IgG(\gamma)$ их тяжелые цепи содержат по 4 константных домена. В сыворотке крови – 0,25 мг/л $IgE(\epsilon)$, который участвует в комплексной защите от бактериальных инфекций в основном в лимфатических узлах.

После синтеза и секреции в крови B-лимфоцитами $IgE(\epsilon)$ связывается с рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов. В результате эти комплексы становятся рецепторами антигенов на поверхности данных клеток. После присоединения антигена к этим рецепторам клетка получает сигнал к секреции биологически активных веществ (серотонина, гистамина). Выброс

этих веществ в значительной мере ответственен за развитие воспалительной реакции, а также таких аллергических реакций как бронхиальная астма, крапивница, сенная лихорадка. Улучшается кровоснабжение, усиливается защитная реакция. Увеличение количества $IgE(\epsilon)$ может предшествовать развитию аллергических реакций.

Функция антител

Основная функция антител – обнаружение и связывание чужеродных антигенов, находящихся в организме вне его клеток (в крови, в лимфе, в межклеточной жидкости, в слизистых секретах). Это связывание происходит с помощью специфических антигенсвязывающих участков разных клонов иммуноглобулинов. Избирательность взаимодействия обусловлена комплементарностью между структурой активного центра антитела и структурой участка антигена – антигенной детерминанты (эпитомы). Антигенными детерминантами могут быть поверхность белка, гаптен или простетическая группа белка (особенно часто полисахаридные группы гликопротеинов). Многие участки поверхности одного и того же антигена могут быть антигенными детерминантами, т. е. с одним антигеном может связываться несколько разных антител.

Активные центры (центры связывания) антител расположены в переменных областях пептидных цепей. Антитела класса $IgG(\gamma)$ имеют 2 центра связывания антигена, т. е. каждая молекула антитела может присоединять две молекулы антигена. С другой стороны, к каждой молекуле антигена может присоединиться несколько молекул антител, поскольку на антигене есть несколько антигенных детерминант, и к каждой из них присоединяются антитела. В результате возникают сложные молекулярные комплексы. Такие комплексы могут выпадать в осадок. На этом основана *реакция преципитации* для обнаружения антител или антигенов.

Если антиген не свободен, а содержится в мембране клетки, то происходит склеивание (*агглютинация*) клеток антителами. *Реакция агглютинации* также используется для обнаружения антител и антигенов (в частности, при определении групп крови). В результате действия антител разрушается клеточная оболочка – *происходит лизис клеток*. В лизисе клеток, помимо антител, участвует сложная *ферментная система*, находящаяся в плазме крови – *система комплемента*. В конечном счете, комплексы *антитело – антиген*

поглощаются фагоцитирующими клетками, и все компоненты комплекса разрушаются до монономеров. Так завершается обезвреживание чужеродных молекул и клеток.

Система комплемента (неспецифические защитные реакции организма) представляет собой комплекс функционально связанных белков – ферментов (около 20 белков), которые лизируют чужеродные клетки, участвует в солюбилизации иммунных комплексов, активации фагоцитов, процессов свертывания крови. Комплемент участвует в противовирусном и противобактериальном иммунитете. Ферменты комплемента активируются под воздействием внешних факторов. Имеются 2 основных пути активации системы комплемента: классический и альтернативный.

Наличие антител против какого-либо антигена является основанием для активации комплемента и осуществляется по классическому пути.

Альтернативный путь не связан с иммунными реакциями. Он реализуется до синтеза соответствующих антител и является неспецифическим механизмом защиты организма от бактерий или вирусов.

Активация системы комплемента проходит три этапа:

- первый этап – к Fc-фрагментам (фрагменты шарнирного участка иммуноглобулина) присоединяется субкомпонент C1q, который индуцирует гидролиз соответствующих пептидных связей и активацию всего комплекса;
- второй этап активации представляет собой каскад реакций локального протеолиза, в результате чего образуются активные протеиназы;
- третий этап характеризуется образованием мембраноатакующего комплекса комплемента. Фрагменты, полученные в результате протеолиза компонентов комплемента, погружаются в липидный бислой клеточной мембраны и вызывают лизис бактериальной клетки, облегчают адгезию микроорганизма на поверхности фагоцита. При этом фагоцит активируется.

Разнообразие антител

Согласно распространенной клонально-селекционной теории синтеза антител все В-лимфоциты, имеющиеся в организме, образуют большое число клонов. Каждый клон синтезирует антитела только одного вида, т. е. имеющие одинаковые переменные области в их

полипептидных цепях. Число разных антител, которые могут синтезироваться в организме одного человека – 10^7 . Число В-лимфоцитов в организме человека – 10^{12} . Следовательно, они образуют 10^7 клонов по 10^5 клеток в каждом клоне. АГ, попадая в организм, встречает 10^7 разных клонов лимфоцитов и выбирает из них лимфоциты только одного клона. Узнавание определяется тем, что в лимфоцитах имеются уже готовые антитела, причем в клетках каждого клона антитела своего вида. Антитела располагаются на поверхности клетки и служат рецепторами антигена. Практически для любого из чужеродных веществ, которые могут попасть в организм, найдется среди 10^7 клонов лимфоцитов хотя бы один клон, антитела которого имеют центр связывания комплементарный этому веществу.

Таким образом, существование антител к данному антигену не является результатом действия самого антигена, так как в организме заранее имеется готовый набор антител, способных связывать огромное количество разных чужеродных веществ, с которыми организм прежде никогда не встречался. Однако, до встречи с АГ концентрация антител к нему в организме ничтожно мала. АГ, присоединяясь к лимфоцитам соответствующего клона, вызывает пролиферацию этого клона и активирует синтез и секрецию АТ клетками этого клона.

Биосинтез антител (происхождение разнообразия антител)

Согласно современным представлениям огромное разнообразие белков иммунной системы кодируется ограниченным количеством генетического материала, изменение в котором обеспечивается рекомбинациями и соматическими мутациями ДНК. Рекомбинация генов заключается в том, что происходит перенос генов (или их частей) из одного места в другое в пределах одной молекулы ДНК. Такую рекомбинацию называют транспозицией генов.

Рассмотрим этот процесс на примере рекомбинации генов, кодирующих легкие цепи Ig. Обнаружено около 300 генов, кодирующих переменные участки L-цепи (VL), один ген, кодирующий синтез константного участка CL, и от одного до четырех генов, кодирующих соединяющий участок JL. Схема формирования функционально-активных генов и мРНК, кодирующих легкие цепи Ig, представлена на рис. 5.

большое биологическое значение. Переключение может происходить либо в результате рекомбинации генов, либо вследствие дифференциального сплайсинга мРНК. Также как и для легких цепей, каждый из переменных генов случайно находит гены *D* и *J* и соединяется с ними (рис. 6).

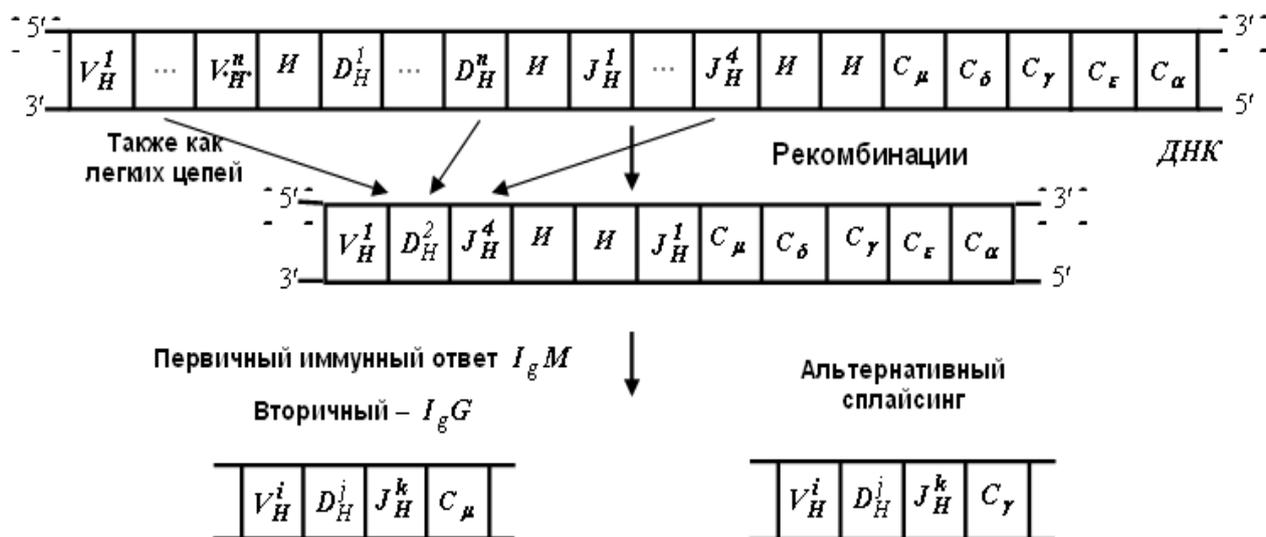


Рис. 6. Рекомбинация генов, кодирующих тяжелые цепи I_g (Комов В.П., 2004)

Антитела, будучи секреторными или мембранными белками, синтезируются на мембранно-связанных рибосомах. В цистернах эндоплазматического ретикулума происходит формирование третичной структуры антител и частичное их гликозилирование. Далее в аппарате Гольджи завершается их окончательное гликозилирование. В результате определяется дальнейший путь I_g : в мембрану или во внеклеточное пространство.

Иммунодефициты

Термином «иммунодефицит» обозначают частичное подавление иммунного ответа, связанное с дефектами одного или нескольких его механизмов. Различают первичные иммунодефициты, обусловленные генетическими нарушениями, и вторичные, связанные с воздействием на организм инфекционных или других факторов.

Первичные иммунодефициты подразделяют на гуморальные, клеточные и комбинированные.

Гуморальные обусловлены недостатком антител, связанным с нарушениями их синтеза, сборки или переключениями классов.

Клеточные связаны с нарушениями образования активных клеток иммунной защиты. Так, снижение числа *B*-клеток является

результатом подавления механизмов их созревания, т. е. перехода пре-*B*-клеток в *B*-клетки.

Развитие комбинированных иммунодефицитов имеет место при одновременном нарушении клеточного и гуморального иммунитета, чаще всего в результате патологии центральных лимфоидных органов.

Вторичные иммунодефициты чаще всего выражены при паразитарных и вирусных инфекциях. Наиболее сильное воздействие на иммунную систему оказывают различные вирусы. Механизмы этого воздействия разнообразны и зависят от многих причин: деструкции мембран лимфоцитов вирусами, поражения макрофагов, нарушения процессов дифференцировки лимфоцитов и др.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)

СПИД впервые описан в 1981 г. в США. Его возбудитель принадлежит к ретровирусам и обозначается как HIV (Human immunodeficiency virus). После проникновения в клетку РНК-вирус при помощи ревертазы образует кДНК, которая встраивается в геном хозяина. Затем начинается репликация вируса. Прежде всего, вирус поражает Т-хелперы, причем CD-4 маркер играет роль рецептора. Кроме того, вирус поражает клетки ЦНС, вызывая энцефалопатию.

Лекарственные вещества – иммунодепрессанты

Ряд лекарственных веществ, применяемых для иммунокоррекции, подавляет иммунные реакции в организме.

Стероиды. Наиболее эффективные глюкокортикоиды. Они оказывают сильное влияние на функции иммунокомпетентных клеток, ингибируют пролиферацию Т-клеток и подавляют синтез интерлейкина-2 (цитокинов).

Циклофосфамид. Подавляет синтез Т- и В-лимфоцитов. Метаболиты препарата связывают цепи ДНК, препятствуя их расхождению в процессе репликации. Препарат может подавлять как клеточный, так и гуморальный иммунитет, поэтому применяется для лечения аутоиммунных заболеваний.

Метотрексат. Является структурным аналогом фолиевой кислоты. Блокирует процессы синтеза ДНК, протекающие с ее участием. Подавляет синтез иммуноглобулинов и не оказывает влияния на клеточный иммунитет.

Циклоспорин. Этот антибиотик – полипептид, состоящий из 11 аминокислотных остатков. Он способен проникать в антигенчувствительные Т-клетки и избирательно блокировать транскрипцию мРНК лимфокинов, т. е. ингибирует пролиферацию В-лимфоцитов. Циклоспорин – один из основных препаратов, применяемых для предотвращения отторжения тканей или органов при пересадке реципиентам.

Использованная литература

1. Биохимия / под ред. проф. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 768 с.
2. Комов, В.П. Биохимия: учебник для вузов / В.П. Комов, В.Н. Шведова. – М.: Дрофа, 2004. – 640 с.
3. Комов, В.П. Биохимия: учебник / В.П. Комов, В.Н. Шведова. – Люберцы: Юрайт, 2015. – 640 с.

ЛЕКЦИЯ 2

БИОХИМИЯ КРОВИ

Н.В. Канская

Кровь – это жидкая ткань организма, состоящая из характерного состава клеток (форменных элементов) и внеклеточной жидкости. При осаждении клеток крови в присутствии противосвертывающих веществ получается надосадочная жидкость, называемая **плазмой**. Если дать крови свернуться и затем отделить сгусток, получается сыворотка крови, то есть **сыворотка** – это плазма лишенная фибриногена.

Кровь (в объеме 3,9–5,2 л) состоит из плазмы крови – 55 % и форменных элементов – около 45 %, при этом, эритроциты составляют 44 %, остальные клетки только 1 %.

Химический состав плазмы крови

Плазма состоит из неорганических и органических веществ.

Неорганические вещества: вода – до 90 %, минеральные вещества – 0,9 % (ионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , H_2PO_4^- , HCO_3^-). Концентрация солей относительно постоянна, если их мало – плазма становится гипотонической, вода уходит в клетки и увеличивает их объем, если среда гипертоническая – клетки теряют воду. Удельная плотность крови 1,05–1,064. Плотность плазмы 1,024–1,030. Вязкость крови в 4–5 раз выше воды.

К органическим веществам плазмы крови (белковый азот) относятся:

- 1) основные белки плазмы – альбумины (около 4,5 %), глобулины (2–3,5 %), фибриноген (0,2–0,4 %), а также ферменты, некоторые гормоны, транспортные белки. Белки составляют 7–8 % сухого остатка (67–75 г/л);
- 2) небелковые (или остаточный азот) азотсодержащие соединения: аминокислоты, полипептиды, мочевины, мочевая кислота, креатин, креатинин, аммиак (глутамин). Общее количество небелкового азота в плазме составляет 14–28 г/л. При нарушении

функции почек, выделяющих шлаки из организма, содержание остаточного азота в крови резко возрастает;

- 3) безазотистые органические вещества: глюкоза – 3,3–5,5 ммоль/л (80–120 мг%), молочная кислота (лактат), жирные кислоты, кетоновые тела.

Химический состав растворимых в плазме крови веществ (табл. 1) относительно постоянен, так как существуют мощные нервные и гуморальные механизмы, поддерживающие гомеостаз.

Таблица 1

Химический состав плазмы крови

Группа	Вещество	В плазме	В крови
Растворитель	Вода	90–91%	75–85%
Сухой остаток	Органические и неорганические вещества	9–10%	15–25%
Углеводы	Глюкоза	4,22–6,11 ммоль/л	3,88–5,55 ммоль/л
Липиды	Общие липиды	4–8 г/л	
	Общий холестерин	<5,2 ммоль/л	
	ТАГ	0,50–2,10 ммоль/л	
	Свободные ЖК	400–800 мкмоль/л	
	ЛПВП	0,9–1,9 ммоль/л	
	ЛПНП	<2,2 ммоль/л	
	Коэфф. атерогенности	до 3 ед.	
	Белки	Нб	
Нб гликозилированный			4,5–6,1%
MetНб			до 2%
Общий белок		70–90 г/л, 7%	
альбумины		56,5–66,5%	
глобулины		33,5–43,5%	
α_1 -глобулины		2,5–5,0%	
α_2 -глобулины		5,1–9,2%	
β -глобулины		8,1–12,2%	
γ -глобулины		12,8–19,0%	
Ферменты	АСТ	до 40 МЕ	
	АЛТ	до 30 МЕ	
	Креатинкиназа	до 6 МЕ (по креатину)	
	Липаза	0–28 МЕ	
	Кислая фосфатаза	до 10 МЕ	
	Щелочная фосфатаза	до 120 МЕ	
	ЛДГ	до 460 МЕ	

Низкомолекулярные органические вещества	Лактат	0,99–1,75 ммоль/л	
	Креатинин	50–115 мкмоль/л	
	Мочевина	4,2–8,3 ммоль/л	
	Мочевая кислота	муж. 214–458 мкмоль/л жен. 149–404 мкмоль/л	
	Аминокислоты		
	Общий билирубин	8,5–20,5 мкмоль/л	
	Прямой билирубин	0–5,1 мкмоль/л	
	Непрямой билирубин	до 16,5 мкмоль/л	
Минеральные вещества		0,9%	
	Натрий	135–152 ммоль/л	
	Калий	3,6–6,3 ммоль/л	
	Кальций	2,2–2,75 ммоль/л	
	Магний	0,7–1,2 ммоль/л	
	Хлориды	95–110 ммоль/л	
	Неорганич. фосфаты	0,81–1,55 ммоль/л	
	Общая углекислота	22,2–27,9 ммоль/л	
	Железо	муж. 8,95–28,65 мкмоль/л жен. 7,16–26,85 мкмоль/л	
	Медь	муж. 11–22 мкмоль/л жен. 11–24,4 мкмоль/л	
Гормоны и медиаторы	Гормоны и медиаторы		

В связи с тем, что кровь поддерживает гомеостаз в организме и контактирует практически со всеми органами и тканями, она является самым хорошим биологическим материалом для диагностики большинства заболеваний организма.

Белки плазмы крови

В плазме крови открыто более 200 видов белков, которые составляют 7 % объема плазмы. Белки плазмы крови синтезируются в

основном в печени и макрофагах, а также в эндотелии сосудов, в кишечнике, лимфоцитах, почках, эндокринных железах. Разрушаются белки плазмы крови печенью, почками, мышцами и др. органами. Время полураспада ($T_{1/2}$) белков плазмы крови составляет от нескольких часов до несколько недель.

Функции белков плазмы:

- 1) обуславливают онкотическое давление, в среднем оно равно 26 мм рт. ст.;
- 2) обладая буферными свойствами, участвуют в поддержании кислотно-основного равновесия внутренней среды организма;
- 3) участвуют в свертывании крови;
- 4) гамма-глобулины участвуют в защитных (иммунных) реакциях организма;
- 5) повышают вязкость крови, имеющую важное значение в поддержании АД;
- 6) белки (главным образом альбумины) осуществляют транспорт гормонов, витаминов, микроэлементов, продуктов обмена веществ;
- 7) предохраняют эритроциты от агглютинации (склеивание и выпадение в осадок);
- 8) белки крови являются резервом аминокислот, обеспечивающих синтез тканевых белков;
- 9) белки поддерживают осмотическое давление крови, путем создания онкотического давления.

Осмотическое давление обусловлено электролитами и некоторыми не электролитами с низкой молекулярной массой (глюкоза и др.). Около 60 % всего осмотического давления обусловлено солями натрия. Основная функция осмотического давления – поддержание форменных элементов крови в неизменном виде и удержание жидкой части крови в сосудистом русле. Онкотическое давление плазмы обусловлено белками. За счет него жидкость (вода) удерживается в сосудистом русле. Из белков плазмы наибольшее участие в обеспечении величины онкотического давления принимают альбумины. Вследствие малых размеров и высокой гидрофильности они обладают выраженной способностью притягивать к себе воду. Постоянство коллоидно-осмотического давления крови у высокоорганизованных животных является общим законом, без которого невозможно их нормальное существование.

Общее количество белка плазмы крови в норме составляет 70–90 (60–80) г/л, его определяют с помощью *биуретового метода*. Количество общего белка в крови имеет диагностическое значение.

Гиперпротеинемия – увеличение общего содержания белков до 100–160 г/л. Возникает либо при дегидратации организма, в результате травм, ожогов, что способствует повышению концентрации белка в крови (относительная), либо при ряде патологических состояний, вследствие повышения уровня γ -глобулинов, например, при миеломной болезни, инфекционном или токсическом раздражении системы макрофагов (абсолютная).

Гипопротеинемия – уменьшение общего количества белка до 30–40 г/л, наступает при снижении уровня альбуминов, например, при голодании (относительная) недостаточность белка сопровождается развитием отеков, либо выраженная (абсолютная) возникает при нефротическом синдроме, патологии печени (острая атрофия печени, токсический гепатит и др.), кровопотере.

Кроме общего содержания белков в плазме крови также определяют содержание отдельных групп белков или даже индивидуальных белков. Для этого их разделяют с помощью электрофореза (рис. 1).

Электрофорез – это метод, при котором вещества с различным зарядом и массой, разделяются в постоянном электрическом поле. Электрофорез проводят на различных носителях, при этом получают разное количество фракций. При электрофорезе на бумаге белки плазмы крови дают 5 фракций: альбумины, α_1 -глобулины, α_2 -глобулины, β -глобулины и γ -глобулины (табл. 2).

При электрофорезе на агаровом геле получается 7–8 фракций, на крахмальном геле – 16–17 фракций. Применение других сред электрофоретического разделения белков позволяет обнаружить большее количество фракций, например, при электрофорезе в полиакриламидном или крахмальном гелях в плазме крови выделяют 16–17 белковых фракций иммуноэлектрофореза, сочетающих электрофоретический и иммунологический способы анализа, что позволяет разделить белки плазмы крови более чем на 30 фракций. Нарушение соотношения белковых фракций плазмы крови называется **диспротеинемия**. Выявление диспротеинемии имеет диагностическое значение.

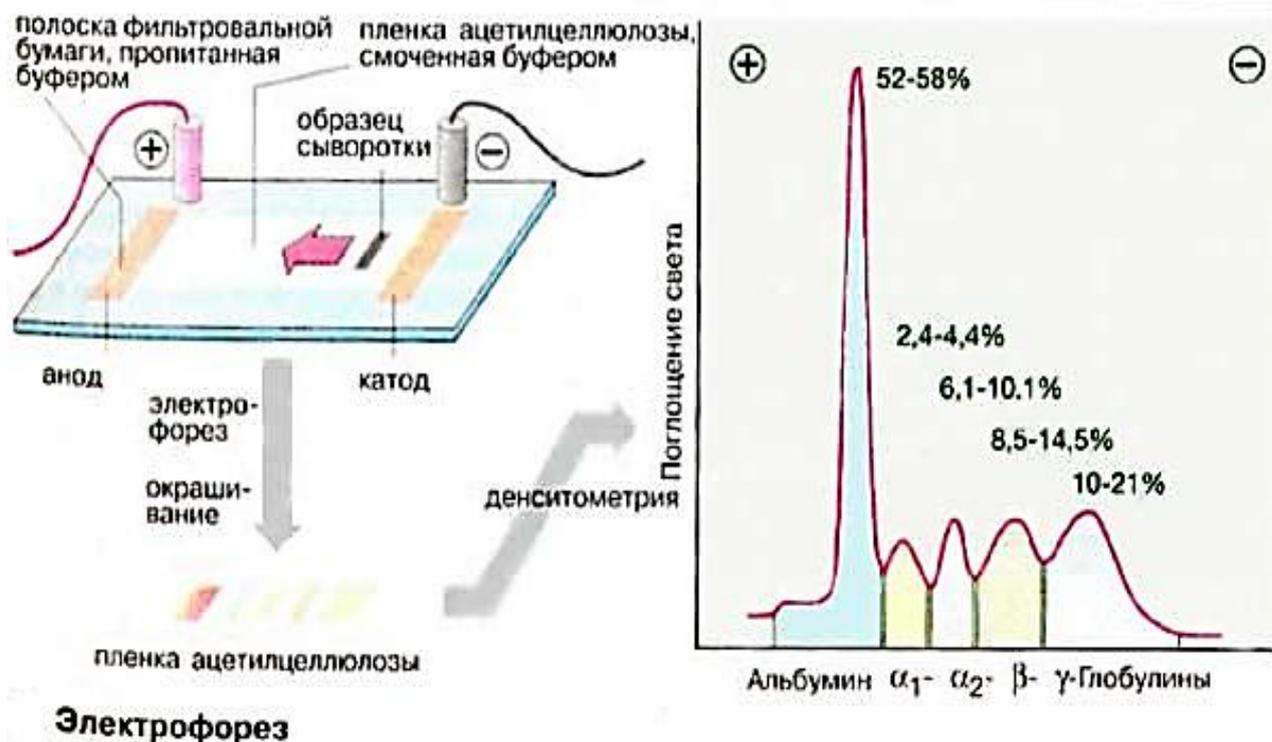


Рис. 1. Электрофорез белков сыворотки крови

Таблица 2

Фракции белков плазмы крови

Фракция	Белки	Конц. г/л	Функция
альбумины	Транстиретин	0,25	Транспорт тироксина и трийодтиронина
	Альбумин	40	Поддержание осмотического давления, транспорт жирных кислот, билирубина, желчных кислот, стероидных гормонов, лекарств, неорганических ионов, резерв аминокислот
α_1 -глобулины	α_1 -антитрипсин	2,5	Ингибитор протеиназ
	Кислый α_1 -гликопротеин	1	Транспорт прогестерона
	Протромбин	0,1	Фактор II свёртывания крови
	Транскортин	0,03	Транспорт кортизола, кортикостерона, прогестерона
	Тироксинсвязывающий глобулин	0,02	Транспорт тироксина и трийодтиронина

α_2 -глобулины	Церулоплазмин	0,35	Транспорт ионов меди, оксидоредуктаза
	Антитромбин III	0,3	Ингибитор плазменных протеаз
	Гаптоглобин	1	Связывание гемоглобина
	α_2 -Макроглобулин	2,6	Ингибитор плазменных протеиназ, транспорт цинка
	Ретинолсвязывающий белок	0,04	Транспорт ретинола
	Витамин Д-связывающий белок	0,4	Транспорт кальциферола
β -глобулины	ЛПНП	3,5	Транспорт холестерина
	Трансферрин	3	Транспорт ионов железа
	Фибриноген	3	Фактор I свёртывания крови
	Транскобаламин	$25 \cdot 10^{-9}$	Транспорт витамина B ₁₂
	Глобулин-связывающий белок	$20 \cdot 10^{-6}$	Транспорт тестостерона и эстрадиола
	С-реактивный белок	<0,01	Активация комплемента
γ -глобулины	IgG	12	Поздние антитела
	IgA	3,5	Антитела, защищающие слизистые оболочки
	IgM	1,3	Ранние антитела
	IgD	0,03	Рецепторы В-лимфоцитов
	IgE	<0,01	Реагин

Фракции белков плазмы крови

I. Альбумины

Основным белком этой фракции является альбумин.

Альбумин. Простой белок из 585 АК с массой 69 кДа, имеет 17 дисульфидных мостиков, много дикарбоновых АК, обладает высокой гидрофильностью. У альбумина наблюдается полиморфизм. Синтезируется в печени (12 г/сут), утилизируется почками, энтероцитами и др. тканями. $T_{1/2}=20$ дней. 60 % альбуминов находятся в межклеточном веществе, 40 % – в кровяном русле. В плазме альбуминов 40–50 г/л, они составляют 60 % всех белков плазмы крови. Функции: поддержание осмотического давления (вклад 80 %), транспорт свободных жирных кислот, билирубина, желчных кислот, стероидных и тиреоидных гормонов, ХС, лекарств,

неорганических ионов (Cu^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+}), является источником аминокислот.

Транстиретин (преальбумин). Тетрамер. В плазме 0,25 г/л. Белок острой фазы (5 группа). Транспортирует тиреоидные гормоны и ретинолсвязывающий белок. Снижается при голодании.

Причиной гипоальбуминемии является снижение синтеза альбуминов при печеночной недостаточности (цирроз), при повышении проницаемости капилляров, при активации катаболизма вследствие ожогов, сепсисе, опухолях, при потере альбуминов с мочой (нефротический синдром), при голодании.

Гипоальбуминемия вызывает отек тканей, снижение почечного кровотока, активацию РААС, задержку воды в организме и усиление отека тканей. Резкий отток жидкости в ткани приводит к снижению АД и может вызвать шок.

II. α_1 -Глобулины

Фракция α_1 -глобулинов содержит *липопротеины* и *гликопротеины*.

α_1 -Антитрипсин – гликопротеин, синтезируемый печенью. В плазме 2,5 г/л. Белок острой фазы (2 группа). Важный ингибитор протеаз, в том числе эластаз нейтрофилов, которые разрушают эластин альвеол лёгких и печени. α_1 -Антитрипсин также ингибирует коллагеназу кожи, химотрипсин, протеазы грибков и лейкоцитов. При дефиците α_1 -антитрипсина могут возникнуть эмфизема лёгких и гепатит, приводящий к циррозу печени.

Кислый α_1 -гликопротеин синтезируется печенью. В плазме 1 г/л. Белок острой фазы (2 группа). Транспортирует прогестерон и сопутствующие гормоны.

ЛПВП синтезируются в печени. В плазме 0,35 г/л. Транспортируют излишки ХС из тканей в печень, обеспечивают обмен других ЛП.

Протромбин – гликопротеид, содержащий около 12 % углеводов. Белковая часть молекулы представлена одной полипептидной цепью, молекулярная масса около 70000 Да. В плазме 0,1 г/л. Протромбин – предшественник фермента тромбина, стимулирующего формирование тромба. Биосинтез протекает в печени и регулируется витамином К, образуемым кишечной флорой. При недостатке витамина К уровень протромбина в крови падает, что может приводить к кровоточивости (ранняя детская геморрагия, обтурационная желтуха, некоторые болезни печени).

Транскортин – гликопротеин, синтезируемый в печени, масса 55700 Да, $T_{1/2}=5$ суток. Переносит кортизол, кортикостерон, прогестерон, 17-альфа-гидроксипрогестерон и, в меньшей степени, тестостерон. В плазме 0,03 г/л. Концентрация в крови чувствительна к экзогенным эстрогенам и зависит от их дозы.

Тироксинсвязывающий глобулин (ТВГ) синтезируется в печени. Молекулярная масса 57 кДа. В плазме 0,02 г/л. $T_{1/2}=5$ суток. Он является главным транспортером тироидных гормонов в крови (транспортирует 75 % тироксина и 85 % трийодтиронина).

III. α_2 -Глобулины

α_2 -Макроглобулин – очень крупный белок (725 кДа), синтезируется в печени. Белок острой фазы (4 группа). В плазме 2,6 г/л. Главный ингибитор множества классов протеиназ плазмы, регулирует свертывание крови, фибринолиз, кининогенез, иммунные реакции. Уровень α_2 -макроглобулина в плазме уменьшается в острой фазе панкреатита и карциномы простаты, увеличивается в результате гормонального эффекта (эстрогены).

Гаптоглобин – гликопротеид, синтезируется в печени. В плазме 1 г/л. Белок острой фазы (2 группа). Связывает гемоглобин с образованием комплекса, обладающего пероксидазной активностью, препятствует потере железа из организма. Гаптоглобин эффективно ингибирует катепсины С, В и L, может участвовать в утилизации некоторых патогенных бактерий.

Витамин Д связывающий белок (БСВ) (масса 70кДа). В плазме 0,4 г/л. Обеспечивает транспорт витамина А в плазме и предотвращает его экскрецию с мочой.

Церулоплазмин – главный медьсодержащий белок плазмы (содержит 95 % меди в плазме) с массой 150 кДа, синтезируется в печени. В плазме 0,35 г/л; $T_{1/2}=6$ суток. Церулоплазмин обладает выраженной оксидазной активностью; ограничивает освобождение железа, активирует окисление аскорбиновой кислоты, норадреналина, серотонина и сульфгидрильных соединений, инактивирует активные формы кислорода, предотвращая ПОЛ.

Церулоплазмин – белок острой фазы (3 группа). Он повышается у больных с инфекционными заболеваниями, циррозом печени, гепатитами, инфарктом миокарда, системными заболеваниями, лимфогранулематозом, при злокачественных новообразованиях различной локализации (рак легкого, молочной железы, шейки матки, желудочно-кишечного тракта).

Болезнь Вильсона–Коновалова. Недостаточность церулоплазмينا возникает при нарушении его синтеза в печени. При дефиците церулоплазмينا Cu^{2+} уходит из крови, выводится с мочой или накапливается в тканях (например, в ЦНС, роговице).

Антитромбин III. В плазме 0,3 г/л. Ингибитор плазменных протеаз.

Ретинол связывающий белок синтезируется в печени. В плазме 0,04 г/л. Связывает ретинол, обеспечивает его транспорт и предотвращает распад. Функционирует в комплексе с транстретином. Ретинол связывающий белок фиксирует излишки витамина А, что предотвращает мембранолитическое действие высоких доз витамина.

Диспротеинемия за счет α_2 -глобулиной фракции может возникать при воспалении, так как в этой фракции содержатся белки острой фазы.

IV. β -Глобулины

ЛПОНП образуются в печени. Транспорт ТГ, ХС.

ЛППП образуются в крови из ЛПОНП. Транспорт ТГ, ХС.

ЛПНП образуются в крови из ЛППП. Транспорт ХС в ткани.

Трансферрин – гликопротеин, синтезируется печенью. В плазме 3 г/л. $T_{1/2}=8$ суток. Главный транспортер железа в плазме, 1 молекула трансферрина связывает 2 Fe^{3+} , а 1 г трансферрина соответственно около 1,25 мг железа. При снижении концентрации железа синтез трансферрина возрастает. Белок острой фазы (5 группа). Снижается при печеночной недостаточности.

Фибриноген – гликопротеин, синтезируется в печени. Молекулярная масса 340 кДа. В плазме 3 г/л. $T_{1/2}=100$ часов. Фактор I свёртывания крови, способен под действием тромбина превращаться в фибрин. Является источником фибринопептидов, обладающих противовоспалительной активностью. Белок острой фазы (2 группа). Содержание фибриногена увеличивается при воспалительных процессах и некрозе тканей. Снижается при ДВС синдроме, печеночной недостаточности. Фибриноген основной белок плазмы, влияющий на величину СОЭ (с повышением концентрации фибриногена скорость оседания эритроцитов увеличивается).

C-реактивный белок синтезируется преимущественно в гепатоцитах, его синтез инициируется антигенами, иммунными комплексами, бактериями, грибами, при травме (через 4–6 ч после повреждения). Может синтезироваться эндотелиоцитами артерий. В

плазме < 0,01 г/л. Белок острой фазы (1 группа). Способен связывать микроорганизмы, токсины, частицы поврежденных тканей, препятствуя тем самым их распространению. Эти комплексы активируют комплемент по классическому пути, стимулируя процессы фагоцитоза и элиминации вредных продуктов. С-реактивный белок может взаимодействовать с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления. Обладает антигепариновой активностью, при повышении концентрации ингибирует агрегацию тромбоцитов. СРБ – это маркер скорости прогрессирования атеросклероза. Определяют для диагностики миокардитов, воспалительных заболеваний клапанов сердца, воспалительных заболеваний различных органов.

V. γ -Глобулины

Синтезируются функционально активными В-лимфоцитами (плазмоцитами). У взрослого человека 10⁷ клонов В-лимфоцитов которые синтезируют 10⁷ видов γ -глобулинов. γ -Глобулины-гликопротеины, состоят из 2 тяжелых (440 АК) и 2 легких (220 АК) полипептидных цепей различной конфигурации, которые соединяются между собой дисульфидными мостиками. Антитела гетерогенны, отдельные составные части полипептидов кодируются разными генами, с различной способностью к мутированию.

Все γ -глобулины разделены на 5 классов G, A, M, D, E. В каждом классе выделяют несколько подклассов.

Диспротеинемия за счет γ -глобулиновой фракции может возникать при 1) иммунодефицитом состоянии; 2) инфекционных процессах; 3) нефротическом синдроме.

Протеинограммы белков плазмы крови в норме и при некоторых патологических процессах приведены на рис. 2.

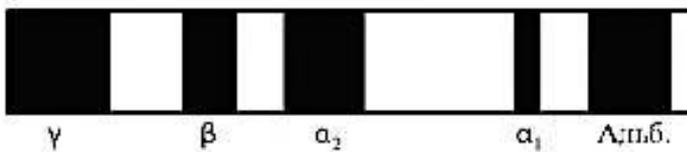
Белки острой фазы воспаления

Понятие «белки острой фазы» объединяет до 30 белков плазмы крови, участвующих в реакции воспалительного ответа организма на повреждение. Белки острой фазы синтезируются в печени, их концентрация существенно изменяется и зависит от стадии, течения заболевания и массивности повреждения.

Синтез белков острой фазы воспаления в печени стимулируют:

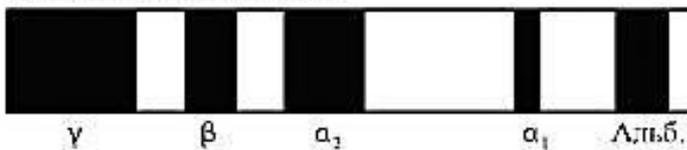
- 1) ИЛ-6;
- 2) ИЛ-1 и сходные с ним по действию (ИЛ-1 α , ИЛ-1Р, факторы некроза опухолей ФНО-ОС и ФНО-Р);

Нормальная протеинограмма



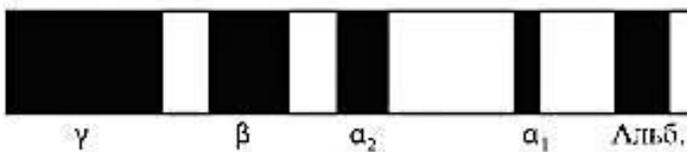
Нормальные значения:
Альбумин – 53,9–62,1 отн. %
Глобулины: α_2 – 2,7–5,1 отн. %
 α_1 – 7,4–10,2 отн. %
 β – 11,7–15,3 отн. %
 γ – 15,6–21,4 отн. %

Воспалительный процесс



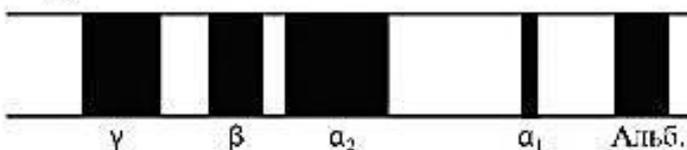
Снижение альбумина,
увеличение γ -глобулина

Цирротический тип



Снижение альбумина,
увеличение β - и γ -глобулинов,
снижение α_2 -глобулина

Нефротический тип



Резкое снижение всех
фракций при значительном
увеличении α_2 -глобулина

Рис. 2. Протеинограммы белков плазмы крови в норме и при некоторых патологических процессах

- 3) глюкокортикоиды;
- 4) факторы роста (инсулин, факторы роста гепатоцитов, фибробластов, тромбоцитов).

Выделяют 5 групп белков острой фазы:

1. К «главным» белкам острой фазы у человека относят С-реактивный белок (СРВ) и амилоидный А белок сыворотки крови. Уровень этих белков возрастает при повреждении очень быстро (в первые 6–8 часов) и значительно (в 20–100 раз, в отдельных случаях – в 1000 раз).
2. Белки, концентрация которых при воспалении может увеличиваться в 2–5 раз в течение 24 часов. Это кислый α_1 -гликопротеид, α_1 -антитрипсин, фибриноген, гаптоглобин.

3. Белки, концентрация которых при воспалении или не изменяется или повышается незначительно (на 20–60 % от исходного). Это церулоплазмин, С3-компонент комплемента.
4. Белки, участвующие в острой фазе воспаления, концентрация которых, как правило, остается в пределах нормы. Это α_1 -макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р белок сыворотки крови, иммуноглобулины.
5. Белки, концентрация которых при воспалении может снижаться на 30–60 %. Это альбумин, трансферрин, ЛПВП, преальбумин. Уменьшение концентрации отдельных белков в острой фазе воспаления может быть обусловлено снижением синтеза, увеличением потребления, либо изменением их распределения в организме.

Целый ряд белков острой фазы обладает антипротеазной активностью. Это α_1 -антитрипсин, антихимотрипсин, α_2 -макроглобулин. Их важная функция состоит в ингибировании активности эластазоподобных и химотрипсиноподобных протеиназ, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение тканей. Снижение уровней ингибиторов протеиназ при септическом шоке или остром панкреатите является плохим прогностическим признаком.

Парапротеинемия – появление в плазме крови нехарактерных белков. Так, при плазмацитоме выявляются α_2 , β и γ -глобулины в виде градиента.

Во фракции α -глобулинов может появиться α -фетоглобулин, карциноэмбриональный антиген.

α -Фетоглобулин – один из фетальных антигенов, которые циркулируют в крови примерно у 70 % больных с первичной гепатомой. Этот антиген выявляется также у пациентов с раком желудка, предстательной железы и примитивными опухолями яичка. Исследование крови на наличие в ней α -фетопротеина полезно для диагностики гепатом.

Карциноэмбриональный антиген (КЭА) – гликопротеид, опухолевый антиген, характерный в норме для кишечника, печени и поджелудочной железы плода. Антиген появляется при аденокарциномах органов ЖКТ и поджелудочной железы, в саркомах и лимфомах, также обнаруживается при целом ряде неопухолевых состояний: при алкогольном циррозе печени, панкреатите, холецистите, дивертикулите и язвенном колите.

Ферменты плазмы крови

Ферменты, находящиеся в плазме крови, можно разделить на 3 основные группы:

- **Секреторные**, они синтезируются в печени, эндотелии кишечника и сосудов затем поступают в кровь, где выполняют свои функции. Например, ферменты свертывающей и противосвертывающей системы крови (тромбин, плазмин), ферменты обмена липопротеинов (ЛХАТ, ЛПЛ).
- **Тканевые (индикаторные)** – ферменты клеток органов и тканей. Они попадают в кровь при увеличении проницаемости клеточных стенок или при гибели клеток тканей. В норме их содержание в крови очень низкое. Некоторые тканевые ферменты имеют диагностическое значение, так как по ним можно определить пораженный орган или ткань, поэтому их еще называют индикаторными. Например, ферменты ЛДГ с 5 изоформами, креатинкиназа с 3 изоформами, АСТ, АЛТ, кислая и щелочная фосфатазы и т. д.
- **Экскреторные** – ферменты, синтезируемые железами ЖКТ (печень, поджелудочная железа, слюнные железы) в просвет ЖК тракта и участвующие в пищеварении. В крови эти ферменты появляются при повреждении соответствующих желез. Например, при панкреатите в крови обнаруживают липазу, амилазу, трипсин, при воспалении слюнных желез – амилазу, при холестазах – щелочную фосфатазу (из печени).

Небелковые азотистые компоненты крови

Содержание **небелкового (остаточного) азота** в плазме крови составляет 15–25 ммоль/л. Основные фракции небелкового азота представлены: мочевиной (50 %); аминокислотами (25 %); мочевой кислотой (4 %); креатином (5 %); креатинином (2,5 %), глутамином, животным индиканом и другими азотсодержащими веществами (холином, нуклеотидами, нуклеозидами, глутатионом, билирубином, гистамином и др.).

В физиологических условиях содержание остаточного азота *возрастает* после приема пищи богатой белками, либо при сухоедении или в поздние сроки беременности; *снижается* при малобелковой диете.

Повышение уровня остаточного азота выше нормы рассматривается как патологическое состояние, называемое **азотемией**. В зависимости от причин её вызывающих различают

ретенционную и продукционную азотемии. Ретенционная азотемия развивается в результате недостаточного выделения с мочой азотсодержащих продуктов при нормальном их поступлении в кровяное русло и, в свою очередь, подразделяется на почечную и внепочечную.

При почечной ретенционной азотемии концентрация небелкового азота увеличивается вследствие ослабления экскреторной функции почек. Как правило, сопровождается резким увеличением азота мочевины до 90 %. Внепочечная ретенционная азотемия возникает при тяжелой недостаточности кровообращения, при снижении артериального давления или уменьшении почечного кровотока.

Продукционная азотемия возникает в результате усиленного распада белков и выхода азотсодержащих продуктов в кровь, например, при обширных воспалениях, ранениях, ожогах, кахексии и др. Также встречаются смешанного типа азотемии.

Дифференциально-диагностическое значение определения остаточного азота

При почечной гипертонии содержание остаточного азота возрастает, при эссенциальной – не меняется. При острых нефритах азотемия чаще всего возникает вследствие анурии, а при хронических нефритах развивается в результате почечной недостаточности. При азотемиях, развивающихся при злокачественных заболеваниях, отношение азота мочевины к остаточному азоту снижено, а при почечной азотемии увеличено.

Азотемия возникает при инфекционных заболеваниях (лептоспироз, сыпной тиф, столбняк, дифтерия, скарлатина), крупозной пневмонии в лихорадочный период, сердечной недостаточности, отравлениях (хлороформом, четыреххлористым углеродом), хлоремии, миеломной болезни и шоковой почке в любых состояниях.

Безазотистые органические компоненты крови

Эта группа органических веществ представлена продуктами углеводного (лактат, пируват и др.) и липидного метаболизма (жирные кислоты, кетоновые тела и др.), либо питательными веществами.

Электролитный состав крови

Распределение электролитов в жидких средах организма имеет свои особенности, так, например, катион плазмы натрия занимает ведущее место и составляет 93 % от всего количества электролитов, а

уровень калия значительно выше в клетках, чем во внеклеточном пространстве. Среди анионов основное количество составляют хлор и бикарбонат. При этом количество катионов и анионов практически одинаково, что позволяет поддерживать электронейтральность.

В зависимости от количественного содержания все показатели электролитного состава подразделяют на макро- и микроэлементы.

Натрий – основной катион внеклеточной жидкости, макроэлемент, в плазме крови содержится в концентрации 132–50 ммоль/л. *Гипернатриемия* наблюдается при значительных потерях жидкости (прием диуретиков, рвота, несахарный диабет), ограниченном потреблении воды, гиперфункции коры надпочечников, травмах и опухолях головного мозга, амилоидозе, лечении глюкокортикоидами. *Гипонатриемия* может проявляться при потерях натрия с мочой, при избытке воды в организме, диабетическом кетозе, острой недостаточности коры надпочечников, хроническом пиелонефрите, циррозе печени.

Калий – катион содержится, главным образом, внутри клеток (в плазме крови – 3,4–5,3 ммоль/л, в эритроцитах 79,8–99,3 ммоль/л), макроэлемент. Концентрация калия в плазме и его запасы в организме регулируются в почках гормоном альдостероном и натрийуретическим фактором. *Гиперкалиемия* возникает при избыточном поступлении калия в организм, при анафилактическом шоке, массивном гемолизе, при болезни Аддисона, диабетическом кетозе. Уровень калия возрастает при лечении противоопухолевыми препаратами, гепарином, индометацином, тетрациклином, пеницилином. *Гипокалиемия* возникает при нарушении всасывания в желудочно-кишечном тракте, длительной рвоте, диарее, при заболеваниях почек и печени, сахарном диабете.

Кальций – катион, макроэлемент, являющийся основным компонентом костной ткани. Участвует в водно-солевом обмене, процессах свертывания крови, мышечного сокращения, передачи гормональных сигналов. Содержание его в плазме составляет 2,25–2,80 ммоль/л. Различают фракции кальция: ионизированный, неионизированный кальций. Уровень кальция в плазме крови регулируется гормонами паратирином и кальцитонином при участии кальцитриола (активной формы витамина Д₃). *Гиперкальциемия* развивается при гиперпаратиреозе, гипервитаминозе Д, острой атрофии костной ткани, акромегалии, миеломной болезни, сердечной недостаточности, тиреотоксикозе. *Гипокальциемия* наблюдается при

гипопаратиреозе и сопровождается судорожными приступами (тетания), при недостаточности витамина Д, при хронических заболеваниях почек, гипонатриемии, остром панкреатите, циррозе печени, старческом остеопорозе, алкоголизме, при рахите, при действии диуретиков, фенобарбитала.

Магний – катион, макроэлемент, в основном внутриклеточный. Концентрация магния в плазме 0,8–1,5 ммоль/л. Уровень магния в плазме длительное время может оставаться стабильным, даже при значительных потерях, пополняясь из мышечного депо.

Железо – катион, макроэлемент, основная его часть связана с гемоглобином и участвует в транспорте кислорода, поэтому концентрация его в плазме составляет 0,02 ммоль/л, а в эритроцитах около 18,5 ммоль/л. Недостаток железа в организме может вызвать нарушение синтеза гемоглобина и стать причиной развития анемии.

Фосфор (неорганический) – анион, содержание которого коррелируется с уровнем кальция, в крови находится в виде фосфатов. Основное количество фосфора (80–85 %) входит в состав скелета и только 15–20 % распределены между тканями и жидкостями организма. Содержание его в плазме составляет 1,0–2,0 ммоль/л. *Гиперфосфатемия* наблюдается при гипопаратиреозе, избыточном поступлении витамина Д, почечной недостаточности, акромегалии, диабетическом кетозе, миелолейкозе. *Гипофосфатемия* отмечается при остеомалации, гиперинсулинизме, пеллагре, гиперпаратиреозе.

Хлориды – анионы, главным образом, солей натрия, калия, кальция, магния необходимы для поддержания кислотно-основного и осмотического равновесия, баланса воды в организме. Содержание в сыворотке составляет 97–108 ммоль/л. *Гиперхлоридемия* наблюдается при обезвоживании, лечении стероидами, диарее, несахарном диабете, первичном гиперпаратиреозе. Гипохлоридемия возникает при избыточном потоотделении, рвоте, диарее, респираторном и метаболическом ацидозе, травмах головы.

Микроэлементы – это минеральные вещества содержащиеся в очень небольших количествах – 10^{-6} – 10^{-12} %. К ним относят йод, медь, цинк, кобальт, селен и др. Большинство микроэлементов в крови находятся в связанном с белками состоянии, например, **медь** плазмы входит в состав церрулоплазмينا, **цинк** эритроцитов входит в состав фермента – карбоангидразы, **йод** в состав гормона тироксина. **Кобальт** может находиться в крови в связанной с белками

форме и частично как структурный компонент витамина В₁₂. Селен может находиться в крови в связанном с белками состоянии, а также входит в состав активного центра фермента глутатион пероксидазы.

ФУНКЦИИ КРОВИ

- Транспортная (дыхательная).
- Буферная.
- Осморегуляторная.
- Защитная.
- Регуляторная.
- Гемостатическая.

Транспортная (дыхательная) функция

Кровь осуществляет транспорт различных веществ: витаминов, гормонов, питательных веществ и др., однако наиболее важным является транспорт газов – перенос кислорода и углекислого газа, что принято называть *дыхательной функцией*. Дыхательная функция выполняется эритроцитами за счет дыхательного пигмента – гемоглобина, который обладает способностью присоединять к себе кислород и углекислый газ. Гемоглобин выполняет свои функции лишь при условии нахождения его в эритроцитах.

Эритроциты – это клетки крови, имеющие форму двояковогнутого диска. Диаметр их равен 7–8 мкм. Образуются в красном костном мозге, живут около 4 месяцев и разрушаются в печени и селезенке.

Гемоглобин синтезируется в клетках красного костного мозга. Для нормального синтеза гемоглобина необходимо достаточное поступление железа. Разрушение молекулы гемоглобина осуществляется преимущественно в клетках мононуклеарной фагоцитарной системы (ретикуло-эндотелиальной системы), к которой относятся специальные клетки печени, селезенки, костного мозга, моноциты крови.

У мужчин в крови содержится в среднем 130–160 г/л гемоглобина, у женщин – 120–140 г/л. Молекула гемоглобина состоит из белка глобина (четырёх полипептидных цепей) и четырёх молекул гема. Небелковый компонент – гем, содержит атом железа, способный присоединять или отдавать молекулу кислорода (рис. 3).

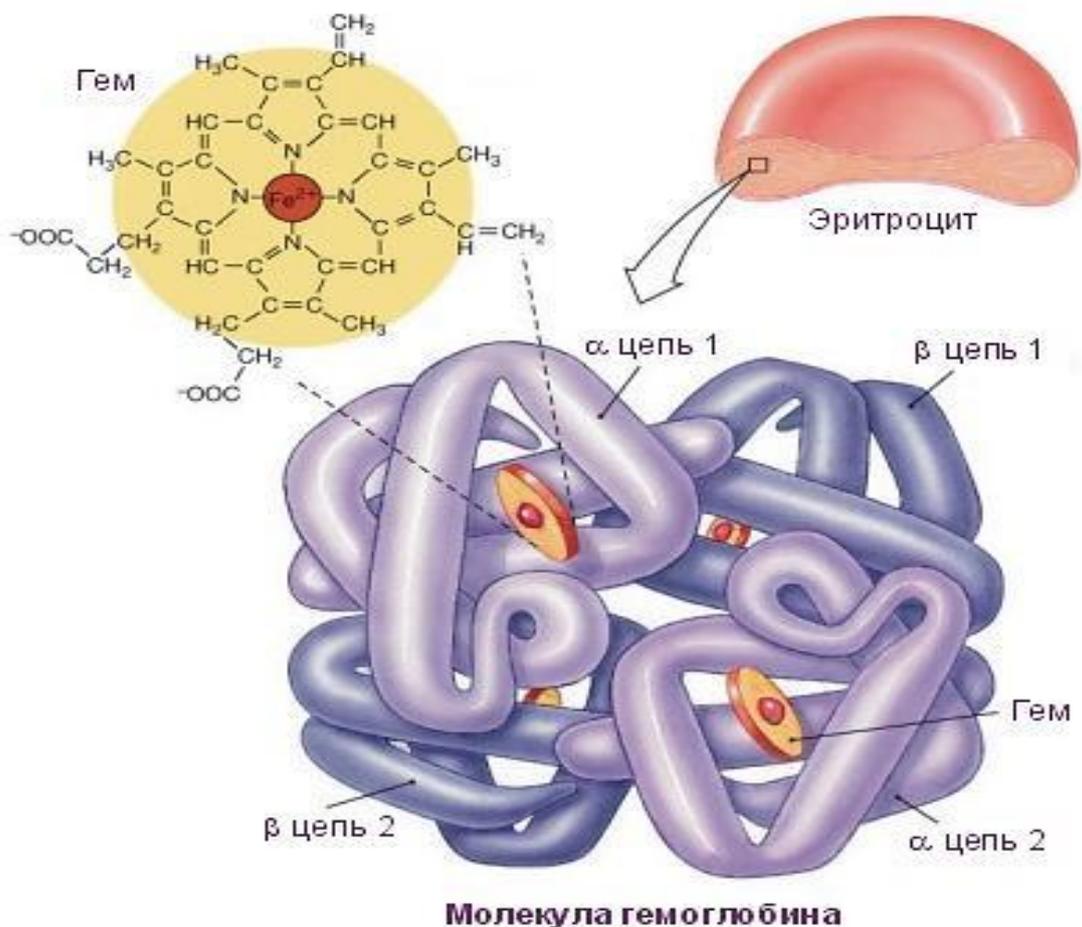


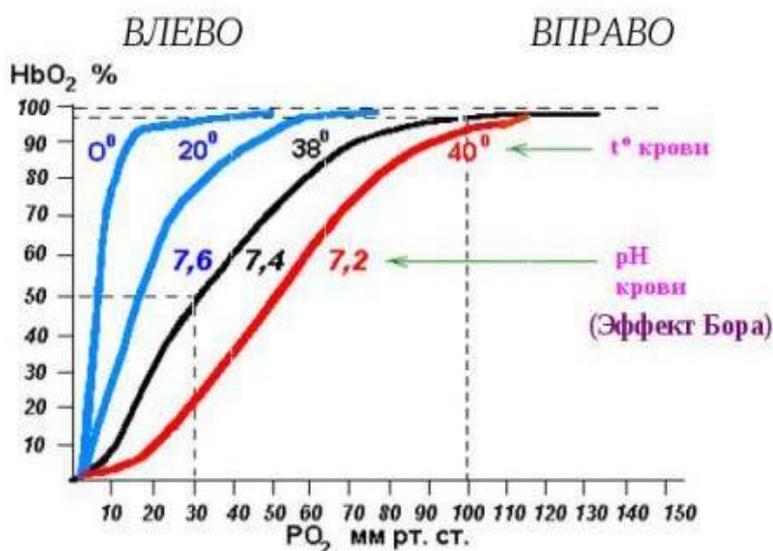
Рис. 3. Молекулярное строение гемоглобина

Дыхательная функция гемоглобина осуществляется за счет переноса кислорода от легких к тканям и углекислого газа от клеток к органам дыхания.

Поскольку все ткани организма человека требуют для жизнеспособности бесперебойной доставки O_2 , гемоглобин осуществляет его связывание, находясь в эритроцитах легких, куда кислород поступает из атмосферного воздуха через стенку капилляра и мембрану эритроцита. Насыщение гемоглобина кислородом зависит от парциального давления O_2 . Эта зависимость выражается S-образной кривой (рис. 4) и обусловлена кооперативным действием субъединиц гемоглобина.

Связывание кислорода гемоглобином в эритроцитах регулируется специальным регулирующим приспособлением – уровнем 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), меняющим сродство гемоглобина к O_2 , то есть при понижении его уровня (в легких) возрастает сродство, приводя к образованию оксигемоглобина, а при

повышении, напротив, происходит диссоциация оксигемоглобина в тканях, способствуя отдаче кислорода для тканевого дыхания.



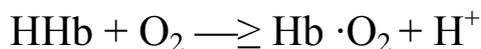
Сдвиг влево - легче насыщение кислородом: $<t$; $<P_{CO_2}$; $<2,3\text{-ДФГ}$; $>pH$

Сдвиг вправо - легче отдача кислорода: $>t$; $>P_{CO_2}$; $>2,3\text{-ДФГ}$; $<pH$.

Рис. 4. S-образная кривая насыщения гемоглобина кислородом и факторы, обуславливающие сдвиги кривой диссоциации

Отдача кислорода периферическим тканям приводит к падению парциального давления O₂ в венозном конце капилляра и к снижению содержания оксигемоглобина с 97 % (в артериальном конце) до 65–75 % (в венозном конце). Артериально-венозная разность в содержании O₂ вдоль капилляра дает представление о потребности тканей в кислороде, то есть, чем выше разность, тем больше потребность тканей в кислороде.

При переносе кислорода меняются кислотные свойства гемоглобина. Сам гемоглобин является менее сильной кислотой в сравнении с оксигемоглобином, поэтому при образовании оксигемоглобина в легочных капиллярах среда становится более кислой:



При закислении среды и снижении pH крови, например, при накоплении кетоновых тел в период голодания, насыщение Hb кислородом в легких ухудшается, а отдача кислорода оксигемоглобином в ткани облегчается. Влияние pH на характер

кривой диссоциации оксигемоглобина называется *эффектом Бора*. При подкислении среды сродство гемоглобина к кислороду понижается.

В целом за сутки с вдыхаемым воздухом в организм человека поступает примерно 600 л кислорода и выделяется в окружающую среду 480 л углекислого газа (21,4 ммоль/л). Роль системы плазма–эритроцит в дыхательной функции крови отражается в виде схемы (рис. 5).

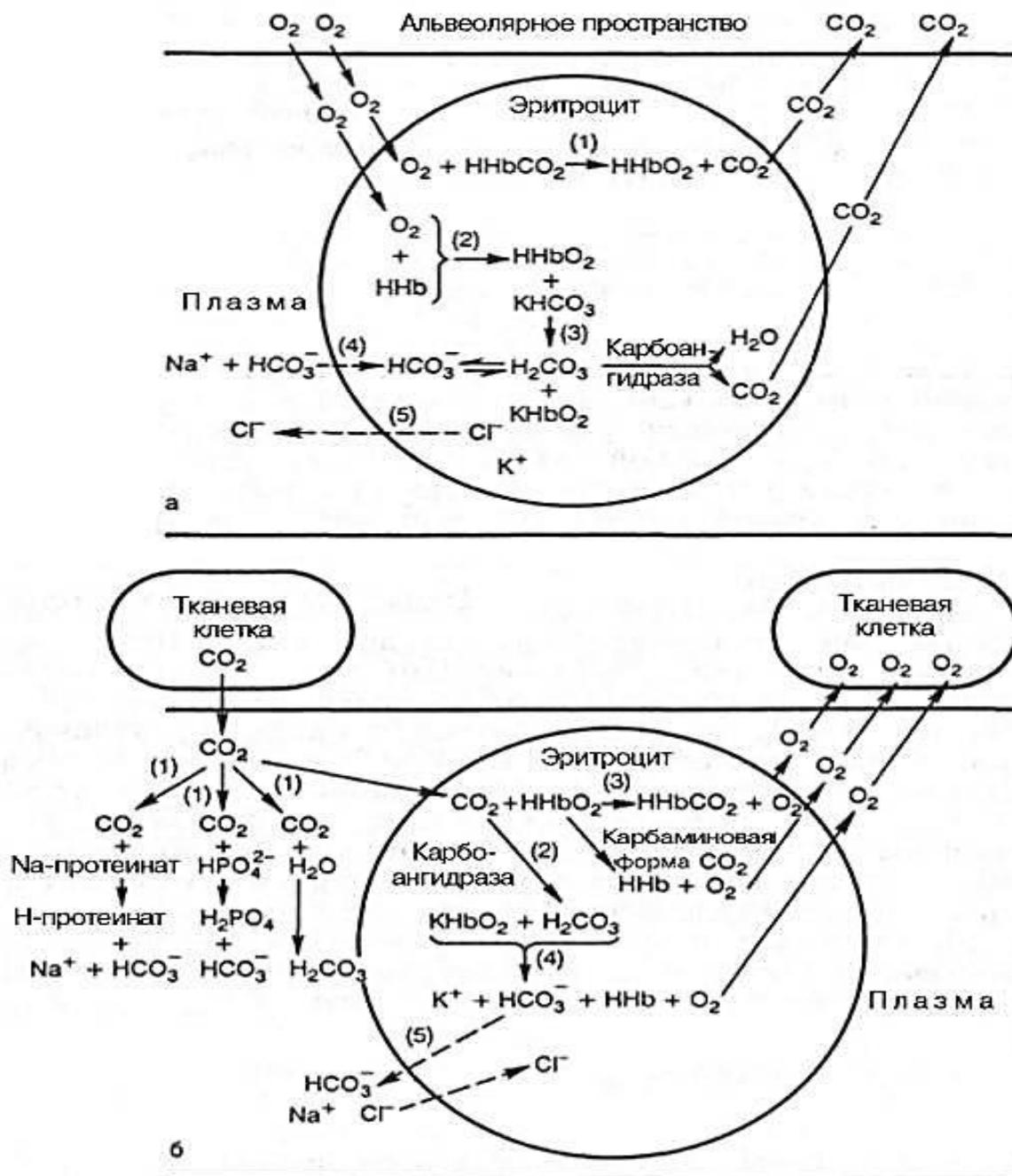


Рис. 5. Схема дыхательной функции крови: транспорт O_2 и CO_2 гемоглобином эритроцитов от легких (а) в ткани (б)

Виды гемоглобинов

Гемоглобины различаются по белковой части. Бывают физиологические и аномальные виды гемоглобинов. Физиологические образуются на разных этапах нормального развития организма, а аномальные – вследствие нарушения последовательности аминокислот в глубине физиологических видов гемоглобина.

Физиологические виды гемоглобина:

1. *Эмбриональные гемоглобины* (Gover I, Gover II). На ранних этапах развития плода в первые недели развития, когда в желточном мешке возникают очаги кроветворения идет синтез гемоглобина Gover I (состоит из четырех эpsilon цепей: 4ε). Затем у эмбриона, длина которого не превышает 2,5 см, начинается синтез α -цепей, образуется гемоглобин Gover II ($2\alpha 2\varepsilon$). Эти гемоглобины полностью исчезают у трехмесячного эмбриона. Если они остаются у новорожденного, то это признак врожденной аномалии развития.
2. *Фетальный гемоглобин* – HbF (от латинского fetus – плод). Фетальный гемоглобин сменяет эмбриональные гемоглобины, вместо эpsilon-цепей (ε -цепей) начинают синтезироваться гамма-цепи (γ -цепи). HbF состоит из 2α и 2γ цепей. HbF является главным гемоглобином плода и составляет к моменту рождения 50–80 % всего гемоглобина. HbF имеет более высокое сродство к кислороду, что позволяет ему забирать кислород от гемоглобина матери и передавать его тканям плода. Эта особенность связана с низким сродством HbF к 2,3-ФГК.
3. *Гемоглобин A_1* – тетрамер ($2\alpha 2\beta$) составляет около 98 % гемоглобина эритроцитов взрослого человека. Начинает синтезироваться на 8 месяце развития плода.
4. *Гемоглобин A_2* – тетрамер ($2\alpha 2\delta$). Его содержание в эритроцитах взрослого человека равно 2 %. Гемоглобин A_2 , также как и гемоглобин F, обладает более высоким сродством к кислороду по сравнению с гемоглобином A_1 .
5. *Гемоглобин A_3* ($2\alpha 2\beta$) образуется по мере старения эритроцита, при присоединении к цистеину β -цепи глутатиона.
6. *Гемоглобин A_1C* – гликозилированный гемоглобин A.

Аномальные виды гемоглобинов

Аномальные гемоглобины возникают в результате мутации генов, кодирующих α и β цепи.

Болезни гемоглобинов

Болезни гемоглобинов называют гемоглобинозами, их насчитывают более 200.

Гемоглобинозы делятся на *гемоглобинопатии* и *талассемии*.

Гемоглобинопатии, возникают в результате точечных мутаций в структурных генах, кодирующих полипептидные цепи гемоглобина. Поэтому в крови появляется аномальный гемоглобин.

Серповидноклеточная анемия – классический пример наследственной гемоглобинопатии. В норме в β -субъединицах гемоглобина в шестом положении находится гидрофильная глутаминовая кислота. В S-гемоглобине глутаминовая кислота заменена на гидрофобный валин. Такая замена приводит к появлению на поверхности β -субъединицы гидрофобного («липкого») участка, который соединяется с гидрофобным карманом другой молекулы S-гемоглобина. Происходит полимеризация гемоглобина S и его осаждение в виде длинных волокон. Длинная волокнистая структура нарушает нормальную форму эритроцитов, превращая её из двояковогнутого диска в серповидную, которая имеет тенденцию блокировать капилляры. Такие эритроциты преждевременно разрушаются, способствуя развитию анемии. Если поражены обе гомологичные хромосомы, заболевание может оказаться смертельным. Заболевание широко распространено в географических зонах, где наиболее часто встречается злокачественная форма малярии. Высокий показатель заболеваемости можно объяснить положительной селекцией генома носителей аномальных генов. Серповидная красная кровяная клетка «неудобна» для развития малярийного плазмодия.

Существенное ухудшение состояния больных наблюдается в условиях высокогорья при низких давлениях кислорода. Это связано с тем, что полимеризоваться способна только дезоксиформа S-гемоглобина. Так как в молекуле оксиформы S-гемоглобина нет гидрофобного кармана («липкого участка») она не способна к полимеризации.

Талассемия – генетическое заболевание, обусловленное отсутствием или снижением синтеза одной из цепей гемоглобина. При данном заболевании отсутствуют дефекты в структурных генах, кодирующих α , β , γ , δ -цепи.

Причиной талассемий являются мутации генов-операторов, контролирующих транскрипцию структурных генов α , β , γ , δ -цепей гемоглобина.

В результате несбалансированного образования глобиновых цепей образуются тетрамеры гемоглобина, состоящие из одинаковых протомеров.

В зависимости от того, формирование какой глобиновой цепи нарушается, выделяют α , β , γ , ϵ -талассемии.

Талассемии делятся также на *гомозиготные и гетерозиготные*.

Гомозиготная β -талассемия – формирование β -цепи полностью подавляется. Симптомы заболевания появляются приблизительно через полгода после рождения, когда происходит полное переключение синтеза γ -цепи гемоглобина F на β -цепь. У ребенка прогрессирует анемия. Увеличиваются селезенка и печень. Лицо приобретает монголоидные черты (из-за чрезмерного разрастания костного мозга скулы выдаются вперед, нос приплюснут), при рентгенологическом исследовании черепа наблюдается феномен «игл ежа» («hair – standing – on – end»).

α -Талассемия – недостаток образования α -глобиновых цепей приводит к нарушению образования HbF у плода. Избыточные γ -цепи образуют тетрамеры, называемые гемоглобином Барта. Этот гемоглобин при физиологических условиях имеет повышенное сродство к кислороду и не проявляет кооперативных взаимодействий между протомерами. В результате гемоглобин Барта не обеспечивает развивающийся плод необходимым количеством кислорода, что приводит к тяжёлой гипоксии. При α -талассемии отмечают высокий процент внутриутробной гибели плода. Выжившие новорождённые при переключении с γ - на β -ген синтезируют β -тетрамеры или HbH, который, подобно гемоглобину Барта, имеет слишком высокое сродство к кислороду, менее стабилен, чем HbA и быстро разрушается. Это ведёт к развитию у больных тканевой гипоксии и к смерти вскоре после рождения.

Для всех этих заболеваний характерны некоторые общие закономерности:

- 1) нарушаются пропорции в составе гемоглобина крови. Например, при β -талассемии в крови появляется 15 % гемоглобина A₂ и 15–60 % гемоглобина F;

2) эритроциты приобретают ненормальную форму (мишеневидную, каплевидную). Такие эритроциты в пределах 1 дня захватываются ретикулярной соединительной тканью (например, селезенкой) и подвергаются распаду (по этой причине селезенка оказывается гипертрофированной), что приводит к развитию гемолитической анемии.

В организме постоянно в небольших количествах происходит гемолиз при отмирании старых эритроцитов. В норме он происходит лишь в печени, селезенке, красном костном мозге. Гемоглобин «поглощается» клетками указанных органов и в плазме циркулирующей крови отсутствует. При некоторых состояниях организма и заболеваниях гемолиз сопровождается появлением гемоглобина в плазме циркулирующей крови (гемоглобинемия) и выделением его с мочой (гемоглобинурия). Это наблюдается, например, при укусе ядовитых змей, скорпионов, множественных укусах пчел, при малярии, при переливании несовместимой в групповом отношении крови.

Буферная функция крови

Реакция среды крови определяется концентрацией водородных ионов. Для определения кислотности или щелочности среды пользуются водородным показателем рН. В норме рН крови составляет 7,37–7,45 (слабощелочная).

Сдвиг реакции в кислую сторону называется *ацидозом*. Ацидоз приводит к угнетению функции центральной нервной системы, при выраженном ацидозе может наступить потеря сознания и смерть.

Сдвиг реакции крови в щелочную сторону называется *алкалозом*. В этом случае происходит перевозбуждение нервной системы, отмечается появление судорог, а в дальнейшем гибель организма.

В организме всегда имеются условия для сдвига реакции в сторону ацидоза или алкалоза. Однако, величина активной реакции крови постоянна, что обусловлено постоянной работой гомеостатических механизмов защиты нейтрализующих избыток щелочных, а чаще кислых продуктов метаболизма. Кислотно-основная защитная система организма характеризуется целым рядом показателей (табл. 3).

Показатели кислотно-основного состояния крови

Показатель	Принятое обозначение	Характеристика и условие измерения	Нормальные величины
Актуальный рН	рН	Водородный показатель – отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов в анаэробно взятой крови при 38 °С. Характеризует концентрацию H^+ в плазме, в эритроцитах рН всегда на 0,1 ниже	7,36–7,44
Актуальное парциальное давление углекислого газа	pCO_2	Давление CO_2 в газовой смеси, находящейся в равновесии с плазмой артериальной крови при температуре 38 °С. Отражает концентрацию углекислоты в крови, зависящей от вентиляции легких и диффузии CO_2 в воздух альвеол. Изменяется при нарушении дыхания и доставке углекислоты к легким	36–44 мм рт. ст.
Актуальные бикарбонаты	AB	Концентрация HCO_3^- в крови при 38 °С и реальных (данных) значениях рН и pCO_2	19–25 ммоль/л
Стандартные бикарбонаты	SB	Концентрация HCO_3^- в плазме при стандартных условиях: полное насыщение кислородом крови, уравновешенной при 38 °С с газовой смесью, в которой pCO_2 равно 40 мм рт.ст	21–25 ммоль/л
Буферные основания капиллярной крови	BB	Сумма всех анионов цельной крови, обладающих буферными свойствами при условии полного насыщения крови кислородом при 38 °С. Показатель мощности буферной системы. Изменения буферных оснований отражают степень метаболических нарушений	43,7–53,5 ммоль/л

Показатель	Принятое обозначение	Характеристика и условие измерения	Нормальные величины
Нормальные буферные основания	NBV	Сумма всех анионов цельной крови, обладающих буферными свойствами при условии полного насыщения крови кислородом, при содержании гемоглобина 140 г/л, в стандартных условиях (38 °С, рН 7,38, рСО ₂ 40 мм рт.ст.)	
Избыток (дефицит) буферных оснований	BE	Различие между фактической величиной ВВ и их нормальным значением (BE=ВВ–NBV). Положительные значения указывают на избыток оснований, отрицательные – на дефицит оснований. Позволяет оценить величину метаболических нарушений. Предел дефицита, совместимый с жизнью, 30 ммоль/л	±2,5 ммоль/л

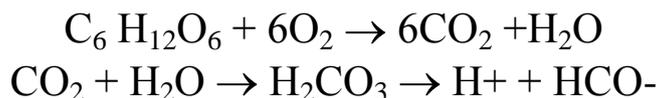
В целом под кислотно-основным состоянием подразумевается соотношение концентрации водородных ионов H^+ и гидроксильных (OH^-) ионов в биологических средах. Ионы H^+ создают кислую реакцию среды. Гидроксильные (OH^-) ионы – щелочную. Концентрация кислотных и основных компонентов в результате процессов жизнедеятельности организма постоянно меняется. Если концентрация ионов H^+ превышает концентрацию (OH^-), то реакция жидкостей организма кислая, если концентрация (OH^-) больше чем H^+ , то реакция щелочная, и если концентрация (OH^-) и H^+ равны, она нейтральна.

У здорового человека основные компоненты преобладают над кислыми, поэтому реакция крови в норме слабощелочная (рН=7,4±0,05).

Количество веществ в организме, обладающих кислыми и основными свойствами, непрерывно меняется и зависит от количества, вида потребляемой пищи; интенсивности обмена; динамики выведения этих веществ из организма. Так, значительное количество ионов водорода высвобождается в ходе реакций катаболизма белков, жиров и углеводов.

Примером образования ионов водорода может служить реакция

расщепления глюкозы:



Известно, что распад 100 г белка приводит к появлению около 20 ммоль серной кислоты, в результате окисления серы, содержащейся в аминокислотах. Кроме того, при обмене белков освобождается примерно такое же количество фосфорной кислоты. Образуется фосфорная кислота и при распаде липидов. В отличие от угольной кислоты количество появляющихся сильных кислот невелико (менее 100 ммоль в сутки), но эти кислоты нелетучи и должны выводиться из организма почками.

В нормальных условиях обмена накапливается большое количество органических кислот (пировиноградной, молочной, уксусной и др.), которые частично окисляются в цикле Кребса, до углекислого газа и воды, и в небольших количествах удаляются из организма в свободном состоянии или в виде солей.

Одновременно с ионами водорода и другими кислыми продуктами обмена в организме накапливаются значительные количества основных соединений (ионы OH^- , NH^+ , креатин, диаминомонокарбоновые кислоты), которые в большей степени уравнивают общую реакцию среды.

Пределы изменения величины рН крови, совместимые с жизнью, составляют 0,4 единицы. Даже незначительные колебания рН в ту или другую сторону могут иметь тяжелые последствия. Смещение величины рН тканей вызывает инактивацию ферментов, изменяя их активность. При сдвиге рН в кислую сторону угнетается активность почти всех ферментов, за исключением некоторых протеолитических. Реакция среды влияет на деятельность ЦНС. От изменения величины рН зависит степень диссоциации электролитов, комплексообразование, нервно-мышечная возбудимость, секреция соляной кислоты в желудке и другие процессы.

В процессе эволюции организм приобрел системы, способные поддерживать постоянство кислотно-основного состояния в довольно строгих пределах и при этом сохранять активную реакцию крови, которые, по сути, обеспечивают сохранение жизни. Среди естественных механизмов защиты, регулирующих КОС в организме, выделяют следующие: химические и физиологические.

К *химическим механизмам защиты* относятся буферные системы. Буферные системы способны быть акцепторами и донорами

водородных ионов без существенных сдвигов рН среды, т. е. устойчиво сохраняют рН среды в определенных границах, несмотря на разведение или добавление небольших количеств кислот и щелочей. Известно, что свойствами буферных систем обладают смеси слабых кислот или слабых оснований с их солью, являющиеся сопряженными кислотно-основными парами.

Поддержание постоянства активной реакции крови обеспечивается буферными системами, к которым относятся:

1. Карбонатная буферная система (угольная кислота – H_2CO_3 , бикарбонат натрия – NaHCO_3); (1:20).
2. Фосфатная буферная система [одноосновный (NaH_2PO_4) и двухосновный (Na_2HPO_4) фосфат натрия]; (1:4).
3. Буферная система гемоглобина (гемоглобин – калиевая соль гемоглобина).
4. Буферная система белков плазмы.

Буферные системы нейтрализуют значительную часть поступающих в кровь кислот и щелочей и препятствуют тем самым сдвигу активной реакции крови. Буферные системы имеются и в тканях, что способствует поддержанию рН тканей на относительно постоянном уровне. Главными буферами тканей являются белки и фосфаты.

В плазме функционируют гидрокарбонатная, фосфатная и белковая буферные системы, в эритроцитах – гемоглобиновая, гидрокарбонатная и фосфатная. Все буферные системы препятствуют нарушению кислотно-щелочного равновесия.

В том случае, если химические механизмы защиты не справляются с поддержанием рН среды на определенном уровне, включаются физиологические механизмы.

Физиологические механизмы защиты

Сохранению постоянства рН способствует и деятельность некоторых органов. Из всех физиологических систем наиболее эффективен *легочной механизм компенсации*. Углекислый газ является специфическим раздражителем дыхательного центра. При накоплении в организме угольной кислоты и повышении парциального давления углекислого газа у человека возникает одышка, компенсаторная гипервентиляция и избыток углекислого газа удаляется с выдыхаемым воздухом (рис. 6).

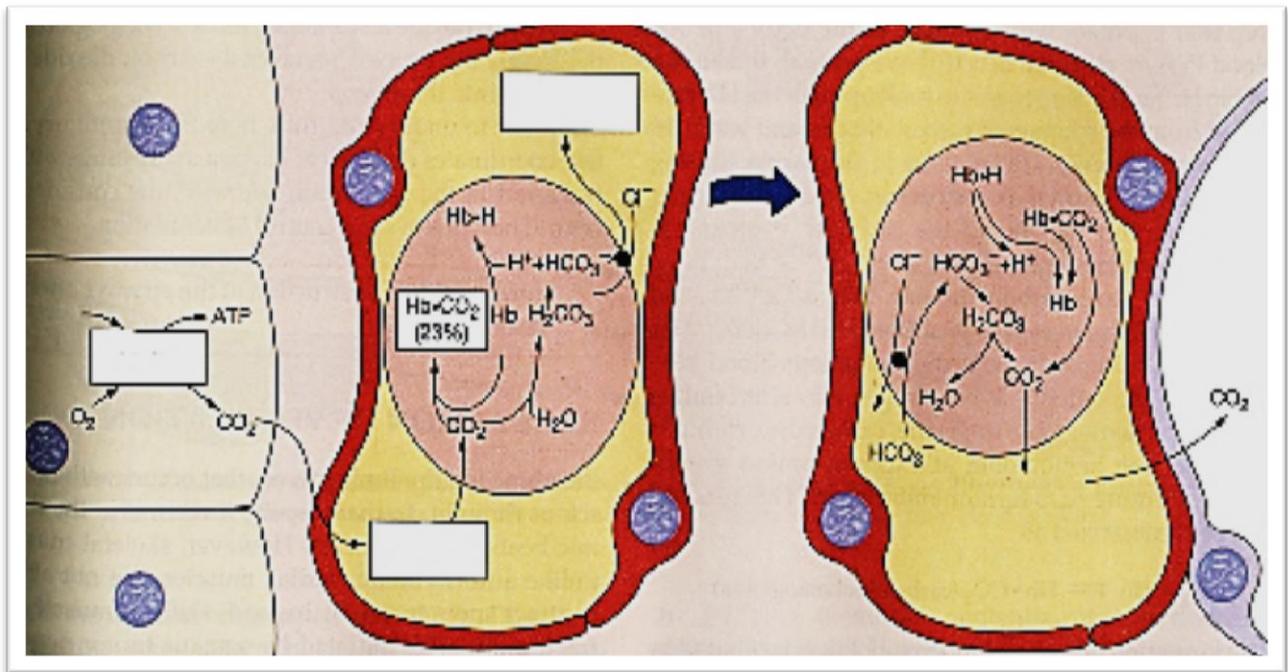


Рис. 6. Транспорт углекислого газа из тканей, участие гемоглибиновой буферной системы в поддержании КОС

Углекислый газ является конечным продуктом метаболизма, поэтому удаление его избытка имеет для организма важное значение. За сутки из организма с выдыхаемым воздухом выделяется 470 л углекислого газа.

По сравнению с почками легкие выделяют за 24 часа приблизительно в 200 раз больше кислых продуктов в форме CO_2 , постоянно восстанавливая нарушенное равновесие между гидрокарбонатом и угольной кислотой.

Почки при ацидозе выделяют больше кислого одноосновного фосфата натрия; при алкалозе – больше щелочных солей (двухосновного фосфата натрия и бикарбоната натрия). Функция почек по поддержанию КОС связана с деятельностью дистального отдела нефрона. Почки обладают способностью активно секретировать ионы H^+ и реабсорбировать гидрокарбонат натрия, путем ацидогенеза и аммиогенеза. Оба процесса направлены на выведение из крови избыточного количества ионов водорода и поддержание в крови необходимой концентрации гидрокарбоната. На каждый ион водорода, секретлируемый в мочу, в плазму поступает один гидрокарбонат-ион. Кислотность мочи зависит от характера пищи. Прием большого количества белка смещает реакцию среды в кислую сторону.

Роль печени. В клетках печени осуществляется синтез белков,

являющихся буферными системами плазмы крови; происходит окисление органических кислот до воды и углекислого газа; молочная кислота используется для синтеза гликогена; вместе с желчью из организма удаляется часть кислых продуктов и щелочных продуктов обмена.

Роль *желудочно-кишечного тракта* заключается в сохранении постоянства водно-электролитного баланса. В желудке образуется соляная кислота, в поджелудочной железе – бикарбонаты.

Кости скелета содержат значительное количество ионов кальция и меньшее количество калия, натрия, магния, которые могут обмениваться на катионы внеклеточной жидкости и на ионы водорода. Поглощение ионов водорода минеральными компонентами кости сопровождается освобождением в плазму крови катионов. Поэтому при продолжительных ацидозах возможна декальцификация скелета.

Потовые железы могут выделять в небольших количествах молочную кислоту.

Нарушения кислотно-основного состояния

КОС может нарушаться при накоплении кислых веществ, например кетоновых тел при сахарном диабете. Это состояние называется ацидозом. Если при этом рН крови не изменяется, то говорят о компенсированном ацидозе; если рН сдвигается, то о некомпенсированном ацидозе. Различают две формы ацидоза: метаболический и газовый. Метаболический ацидоз развивается за счет задержки в организме кислых метаболитов, главным образом органических кислот. Он сопровождается снижением щелочных резервов крови. Газовый ацидоз наблюдается вследствие накопления угольной кислоты в организме. В отличие от метаболического ацидоза при нем происходит увеличение щелочных резервов крови.

Накопление щелочных веществ в крови называют алкалозом, который имеет те же формы: метаболическую и газовую. Первая сопровождается увеличением щелочных резервов крови, а вторая, развивающаяся вследствие избыточного выведения через легкие угольной кислоты (гипервентиляция легких), их понижением.

Среди этих нарушений различают острые и хронические, компенсированные и декомпенсированные состояния (\uparrow – увеличение, \downarrow – снижение, N – нормальные значения при компенсированных формах) (табл. 4).

Таблица 4

Изменение показателей кислотно-основного состояния при ацидозе и алкалозе

Тип нарушения		pH	pCO ₂	Избыток оснований	[HCO ₃ ⁻]
Метаболический	Ацидоз	↓	↓ (или N)	↓	↓
	Алкалоз	↑	↑ (или N)	↑	↑
Респираторный	Ацидоз	↓	↑	↑ (или N)	↑ (или N)
	Алкалоз	↑	↓	↓ (или N)	↓ (или N)

Таблица 5

Нарушения кислотно-основного состояния и причины их возникновения

Формы нарушений	Причины
Ацидоз метаболический – самая частая и тяжелая форма нарушения кислотно-основного состояния. В основе его лежит накопление в организме нелетучих кислых продуктов (молочная, β-оксимасляная и ацетоуксусная кислоты)	Избыточное образование органических кислот – декомпенсированный сахарный диабет (кетоацидоз), врожденные нарушения метаболизма, голодание и гипоксия (лактацидоз), общий наркоз, отравление этанолом, метанолом, заболевания печени, легочная и сердечная недостаточность, инфекции. Нарушения выведения кислых продуктов при острой и хронической почечной недостаточности, сопровождающейся задержкой NH ₄ ⁺ , SO ₄ ²⁻ , HPO ₄ ²⁻ ионов. Дегидратация при рвотах, диарее, сопровождающейся потерей бикарбоната. Избыточное введение кислот
Ацидоз респираторный характеризуется увеличением концентрации углекислоты и повышением ее парциального давления в крови выше 50 мм рт.ст	Высокая концентрация CO ₂ во вдыхаемом воздухе; недостаточность легочной вентиляции – угнетение дыхательного центра, стеноз дыхательных путей, отеки гортани, хронический бронхит, уменьшение активной массы легких

Алкалоз метаболический – состояние дефицита водородных ионов в крови в сочетании с избытком оснований. Часто сочетается со снижением калия в крови	Потеря HCl при рвоте; потеря H^+ в почках избыток минералокортикоидов; дефицит K^+ ; накопление бикарбонатов при передозировке нейтрализующих ацидоз препаратов
Алкалоз респираторный – характеризуется снижением pCO_2 , ниже 38 мм рт.ст. и повышением pH выше 7,50; при неадекватно высокой легочной вентиляции по сравнению с продукцией углекислоты в организме	Возбуждение дыхательного центра – опухоль, черепно-мозговая травма, энцефалит; гипервентиляция при гипоксии – анемия, горная болезнь, пониженное содержание O_2 во вдыхаемом воздухе

Осморегуляторная функция крови

Осмотическое давление обусловлено электролитами и некоторыми неэлектролитами с низкой молекулярной массой (глюкоза и др.). Чем выше концентрация этих веществ в растворе, тем выше осмотическое давление. В среднем осмотическое давление плазмы крови составляет 768,2 кПа (7,6 атм.). При этом около 60 % всего осмотического давления обусловлено присутствием солей натрия. Онкотическое давление плазмы обусловлено присутствием высокомолекулярных веществ, т. е. белками (альбумины и др.). В среднем величина онкотического давления колеблется в пределах от 3,325 кПа до 3,99 кПа (25–30 мм рт. ст.). За счет онкотического давления вода удерживается в сосудистом русле.

Защитная функция крови

Лейкоциты – белые клетки крови, которые выполняют защитную функцию, они борются с бактериями, проникающими в организм, могут поглощать и переваривать инородные тела и микроорганизмы путем фагоцитоза. Их размер 8–20 мкм. В крови здоровых людей в состоянии покоя количество лейкоцитов колеблется в пределах $4,0–9,0 \cdot 10^9/л$ (4000–9000 в 1 мм^3).

Большая часть лейкоцитов (более 50 %) находится за пределами сосудистого русла, около 30 % – в костном мозге. Лейкоциты действуют преимущественно в соединительной ткани различных органов. В кровеносном русле лейкоциты циркулируют на

протяжении нескольких часов (от 4 до 72). Потом они выходят через стенку капилляров и расселяются по тканям.

Разновидности лейкоцитов

Эозинофилы разрушают токсины белкового происхождения, чужеродные белки и комплексы антиген-антитело. Гистамин является стимулом для увеличения количества эозинофилов.

Базофилы продуцируют и содержат биологически активные вещества (гистамин, гепарин). Гепарин препятствует свертыванию крови в очаге воспаления, а гистамин расширяет капилляры, что способствует рассасыванию и заживлению.

Нейтрофилы защищают организм от проникающих в него микробов и их токсинов. Они быстро появляются на месте повреждения или воспаления. Нейтрофилы фагоцитируют живые и мертвые микробы, разрушающиеся клетки, чужеродные частицы, а затем переваривают их при помощи собственных ферментов. Нейтрофилы продуцируют интерферон, оказывающий противовирусное действие.

Моноциты проявляют выраженную фагоцитарную активность. В очаге воспаления моноциты фагоцитируют микробы, погибшие лейкоциты, поврежденные клетки воспаленной ткани, т. е. они очищают очаг воспаления и подготавливают место для регенерации ткани.

Лимфоциты являются одним из центральных звеньев иммунной системы организма, осуществляют формирование специфического иммунитета, реализацию иммунного надзора, благодаря способности различать «свое» и «чужое». Лейкоциты осуществляют синтез защитных антител, лизис чужеродных клеток, обеспечивают реакцию отторжения трансплантата, уничтожают мутантные клетки организма и обеспечивают иммунную память.

Различают *B- и T-лимфоциты*. Основная функция *B-лимфоцитов* заключается в создании гуморального иммунитета путем выработки антител, которые при встрече с соответствующими им инородными веществами связывают их и нейтрализуют, тем самым подготавливая процесс последующего фагоцитоза.

T-лимфоциты обеспечивают клеточный иммунитет. Различают несколько форм *T-лимфоцитов*. Клетки-хелперы (помощники) взаимодействуют с *B-лимфоцитами*, превращая их в плазматические клетки. Клетки-супрессоры (угнетатели) блокируют чрезмерные реакции *B-лимфоцитов* и поддерживают постоянное соотношение

разных форм лимфоцитов. Клетки-киллеры (убийцы) непосредственно осуществляют реакции клеточного иммунитета. Они взаимодействуют с чужеродными клетками или своими, приобретшими несвойственные им качества (опухолевые клетки, клетки-мутанты), разрушая их. Увеличение количества лейкоцитов в крови называется лейкоцитозом, уменьшение – лейкопенией.

При ряде заболеваний меняется соотношение клеток (лейкоцитарная формула). Так, при острых воспалительных процессах (острый бронхит, пневмония) увеличивается количество нейтрофильных лейкоцитов (нейтрофилия). При аллергических состояниях (бронхиальная астма, сенная лихорадка) преимущественно возрастает содержание эозинофилов (эозинофилия). Эозинофилия наблюдается также при глистных инвазиях. Для вялотекущих хронических заболеваний (ревматизм, туберкулез) характерно увеличение количества лимфоцитов (лимфоцитоз). Таким образом, анализ лейкоцитарной формулы имеет диагностическое значение.

Регуляторная функция крови

Кровь участвует в регуляции обмена веществ, путем доставки гормонов и других сигнальных молекул от органов внутренней секреции к тканям-мишеням.

Гемостатическая функция крови

Тромбоциты, или кровяные пластинки, представляют собой образования овальной или округлой формы диаметром 2–5 мкм, принимают активное участие в процессе свертывания крови и фибринолиза (растворение кровяного сгустка).

Количество в крови тромбоцитов составляет $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$ ($180\ 000\text{--}320\ 000$ в $1\ \text{мм}^3$). Увеличение содержания тромбоцитов в периферической крови называется тромбоцитозом, уменьшение – тромбоцитопенией.

К физиологическим свойствам тромбоцитов также относится их способность прилипать к чужеродной поверхности (адгезия) и склеиваться между собой (агрегация) под влиянием разнообразных причин. Тромбоциты очень легко разрушаются. Они способны выделять и поглощать некоторые биологически активные вещества: серотонин, адреналин, норадреналин. Все рассмотренные особенности кровяных пластинок обуславливают их участие в остановке кровотечения.

Гемостаз – это совокупность физиологических процессов, завершающихся остановкой кровотечения при повреждении сосудов.

Различают два механизма остановки кровотечения: сосудисто-тромбоцитарный или микроциркуляторный гемостаз и свертывание крови с последующей ретракцией (сокращением) кровяного сгустка.

Сосудисто-тромбоцитарный, **микроциркуляторный гемостаз** – остановка кровотечения из мелких сосудов с довольно низким кровяным давлением. Процесс остановки кровотечения в этих сосудах складывается из следующих компонентов: 1) сосудистого спазма (временного и продолжительного); 2) образования, уплотнения и сокращения тромбоцитарной пробки, обеспечивающей надежный гемостаз.

При травме рефлекторно происходит уменьшение просвета (спазм) мелких кровеносных сосудов. Рефлекторный спазм сосудов является кратковременным. Более длительный спазм сосудов поддерживается действием серотонина, норадреналина, адреналина, которые освобождаются из тромбоцитов и поврежденных клеток тканей.

Спазм сосудов приводит лишь к временной остановке кровотечения. Основное же значение для гемостаза в зоне мелких кровеносных сосудов (микроциркуляции) имеет процесс формирования тромбоцитарной пробки. В основе ее образования лежит способность тромбоцитов прилипать к чужеродной поверхности и склеиваться друг с другом. Образовавшаяся тромбоцитарная пробка, или тромбоцитарный тромб, уплотняется в результате сокращения специального белка (тромбостенина), содержащегося в тромбоцитах, который напоминает по своим свойствам сократительный белок мышечной ткани.

Свертывание крови Свертывание крови (гемокоагуляция) является важнейшим защитным механизмом организма, предохраняющим его от кровопотери в случае повреждения кровеносных сосудов, в основном, мышечного типа. Свертывание крови – сложный биохимический и физико-химический процесс, в итоге которого растворимый белок крови – фибриноген переходит в нерастворимое состояние – фибрин.

Свертывание крови по своей сущности представляет собой ферментативный процесс. Вещества, участвующие в этом процессе, получили название факторов системы свертывания крови, которые делят на две группы: 1) обеспечивающие и ускоряющие процесс

гемокоагуляции (акцелераторы); 2) замедляющие или прекращающие его (ингибиторы). В плазме крови обнаружены 17 факторов системы гемокоагуляции. Большинство факторов образуется в печени, и для их синтеза необходим витамин К. Они находятся в крови в неактивном состоянии и активируются при повреждении сосудистой стенки. При недостатке или снижении активности факторов свертывания крови может наблюдаться патологическая кровоточивость. В частности, при дефиците плазменных факторов, называемых антигемофильными глобулинами, проявляются различные формы гемофилии.

Процесс свертывания крови осуществляется в три фазы:

- 1) в I фазу процесса свертывания крови образуется протромбиназа;
- 2) во время II фазы процесса свертывания крови образуется активный протеолитический фермент – тромбин. Этот фермент появляется в крови в результате воздействия протромбиназы на протромбин;
- 3) III фаза свертывания крови связана с превращением фибриногена в фибрин под влиянием протеолитического фермента тромбина.

Для осуществления всех фаз процесса свертывания крови необходимы ионы кальция. В дальнейшем под влиянием тромбоцитарных факторов наступает сокращение нитей фибрина (ретракция), в результате чего происходит уплотнение сгустка и выделение сыворотки. Следовательно, сыворотка крови отличается по своему составу от плазмы отсутствием в ней фибриногена и некоторых других веществ, участвующих в процессе свертывания крови. Кровь, из которой удален фибрин, называют дефибринированной. Она состоит из форменных элементов и сыворотки.

Ингибиторы гемокоагуляции препятствуют внутрисосудистому свертыванию крови или замедляют этот процесс. Наиболее мощным ингибитором свертывания крови является гепарин.

Гепарин – естественный антикоагулянт широкого спектра действия, образуется в лаброцитах (тучных клетках) и базофильных лейкоцитах. Гепарин тормозит все фазы процесса свертывания крови. Кровь, покидая сосудистое русло, свертывается и тем самым ограничивает кровопотерю. В сосудистом же русле кровь жидкая, поэтому она и выполняет все свои функции. Это объясняется тремя основными причинами: 1) факторы системы свертывания крови в сосудистом русле находятся в неактивном состоянии; 2) наличие в

крови, форменных элементах и тканях антикоагулянтов (ингибиторов), препятствующих образованию тромбина; 3) наличие интактного (неповрежденного) эндотелия сосудов. Антиподом системы гемокоагуляции является **фибринолитическая система**, основная функция которой – расщепление нитей фибрина на растворимые компоненты. В ее состав входят фермент плазмин (фибринолизин), находящийся в крови в неактивном состоянии, в виде плазминогена (профибринолизина), активаторы и ингибиторы фибринолиза. Активаторы стимулируют превращение плазминогена в плазмин, ингибиторы тормозят этот процесс. Процесс фибринолиза необходимо рассматривать в совокупности с процессом свертывания крови. Изменение функционального состояния одной из них сопровождается компенсаторными сдвигами в деятельности другой. Нарушение функциональных взаимосвязей между системами гемокоагуляции и фибринолиза может привести к тяжелым патологическим состояниям организма, либо к повышенной кровоточивости, либо к внутрисосудистому тромбообразованию. Функциональное состояние систем свертывания крови и фибринолиза поддерживается и регулируется нервными и гуморальными механизмами.

Использованная литература

1. Авдеева, Л.В. Биохимия: учебник / Л.В. Авдеева, Т.Л. Алейникова, Л.Е. Андрианова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2013. – 768 с.
2. Комов, В.П. Биохимия: учебник / В.П. Комов, В.Н. Шведова. – Люберцы: Юрайт, 2015. – 640 с.
3. Конопатов, Ю.В. Биохимия животных: учебное пособие / Ю.В. Конопатов, С. Васильева. – СПб.: Лань, 2015. – 384 с.
4. Лабораторный практикум по биохимии: учебное пособие / О.Л. Носарева и др. – 2-е изд., доп. и испр. – Томск: Издательство СибГМУ, 2016. – 201 с.
5. Марри, Р. Биохимия человека в 2-х томах, т. 1 и т. 2 / Р. Марри. – М.: Мир, 2009. – 795 с.
6. Маршалл, В.Дж. Клиническая биохимия / В.Дж. Маршалл. – М.: Бином, 2011. – 408 с.
7. Рожнова, О.М. Биохимия крови / О.М. Рожнова, В.И. Шарапов, Н.Н. Маянская // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 2. – С. 47–48.

ЛЕКЦИЯ 3

БИОХИМИЯ ПОЧЕК

Канская Н.В.

Почки являются важнейшим органом, основная задача которого заключается в поддержании постоянства внутренней среды организма – гомеостаза.

Почки – это парный орган, расположенный в забрюшинном пространстве и имеющий бобовидную форму (рис. 1).

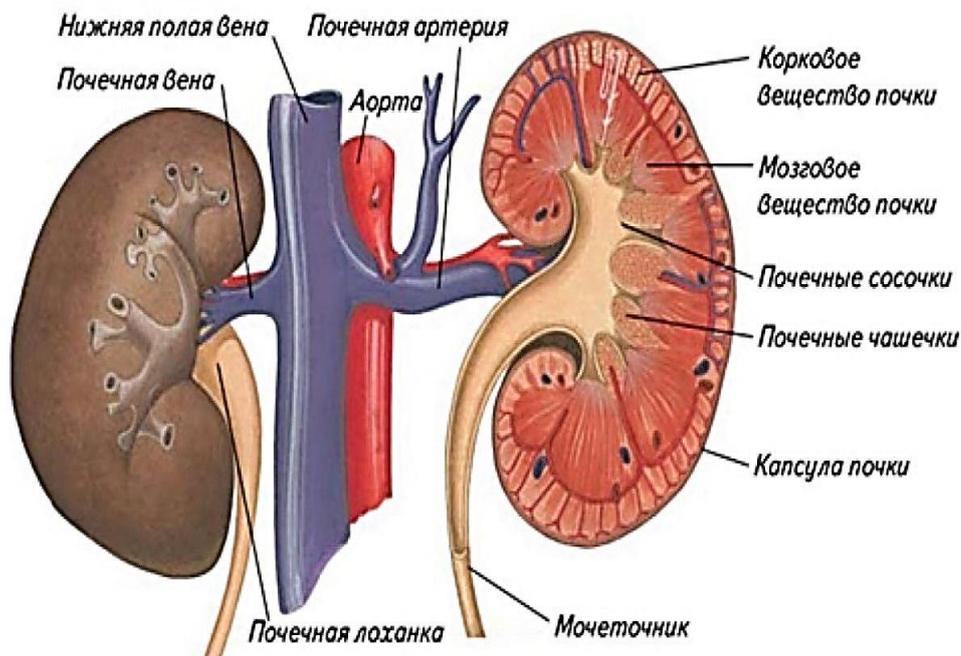


Рис. 1. Строение почки

В ткани почки выделяют два слоя: внешний – корковое вещество и внутренний – мозговое вещество. Структурно-функциональной единицей почечной паренхимы является нефрон (рис. 2).

Почки выполняют ряд функций, среди которых выделяют:

- экскреторную (мочеобразовательную);
- осморегулирующую;
- ионорегулирующую;
- внутрисекреторную;
- метаболическую;
- кроветворящую.

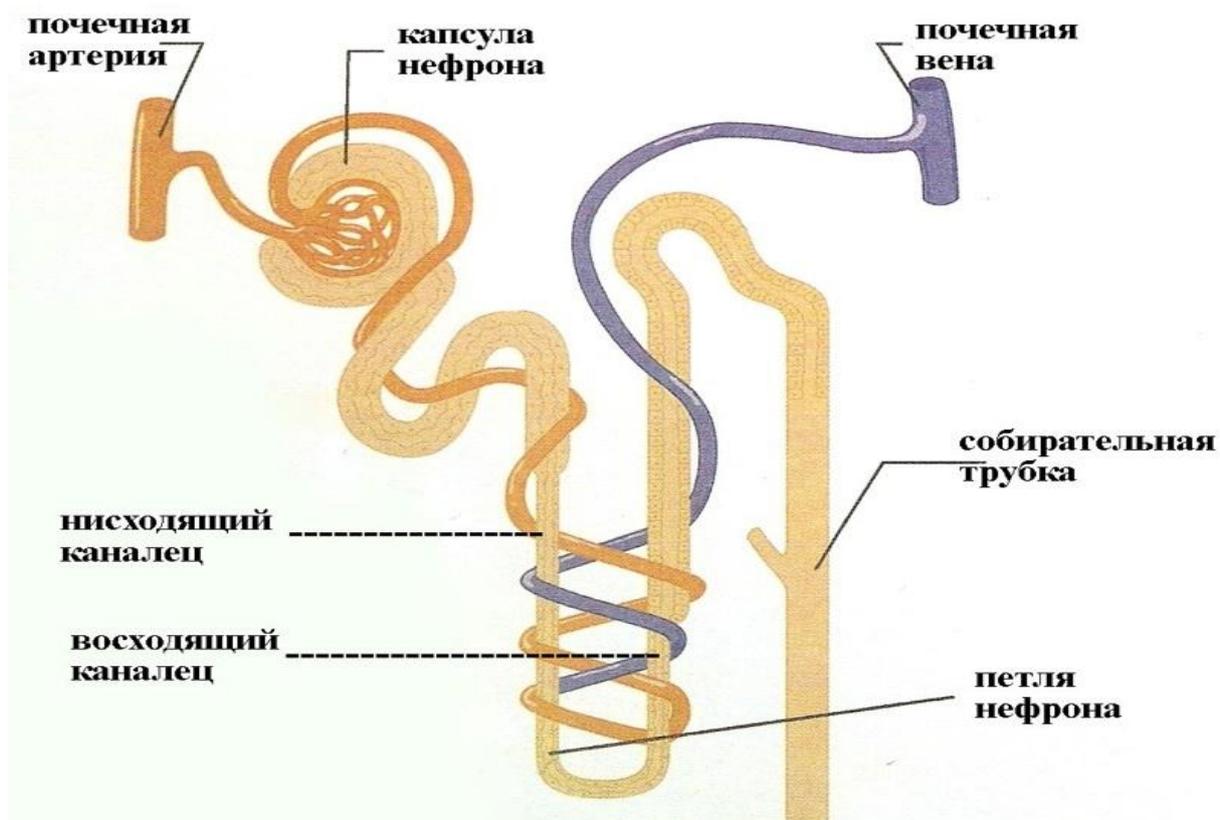


Рис. 2. Строение нефрона

Мочеобразовательная (экскреторная) функция

Мочеобразовательная функция заключается в образовании мочи. С мочой из организма удаляются конечные продукты обмена веществ (шлаки), избыток воды и солей, токсичные вещества, поступающие в организм извне или образующиеся в ходе метаболизма. Образование и отделение мочи являются составной частью поддержания гомеостаза организма.

Образование мочи в нефронах достигается *ультрафильтрацией* плазмы крови в клубочках, *реабсорбцией* веществ канальцами и собирательными трубками и *секрецией* в мочу из канальцев некоторых веществ. Ежедневно путем ультрафильтрации плазмы крови образуется до 180 л первичной мочи (ультрофильтрата). В составе ультрафильтрата содержатся те же компоненты, что и в плазме крови: 179 л воды, 1 кг NaCl, 500 г NaHCO₂, 250 г глюкозы, 100 г свободных аминокислот и др. Исключение составляют белки с молекулярной массой свыше 50000. Однако, около 99 % ультрафильтрата, в результате прохождения через отделы нефрона, подвергается реабсорбции, и конечном итоге вторичная (конечная) моча составляет 1 % объема (1–1,5 л в сутки).

Реабсорбция и секреция веществ в разных отделах нефрона имеет свои особенности (рис. 3).

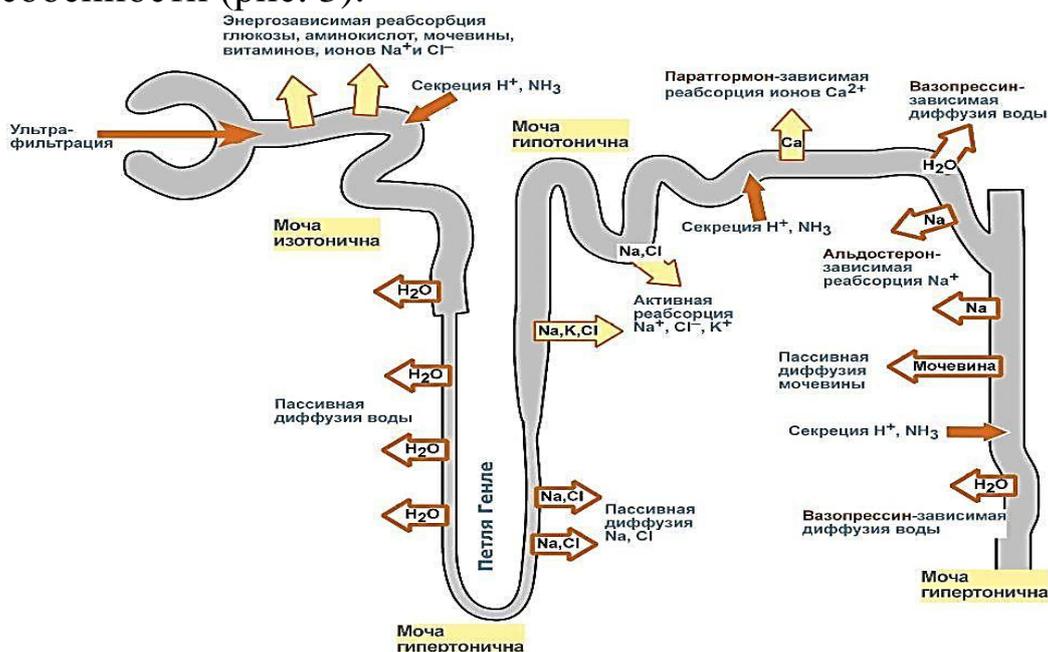


Рис. 3. Особенности реабсорбции веществ в разных участках нефрона

В **проксимальных канальцах** происходит реабсорбция веществ, которые делятся на три группы:

- *активно реабсорбирующиеся* (NaCl – 70 %, NaHCO_3 – 30 %, бикарбонаты 80 %, 96,5 % глюкозы, практически 100 % фосфаты, сульфаты и различные органические соединения). Этими осмотически активными частицами создается осмотический градиент, благодаря которому, вода через аквапорины – белки создающие поры, реабсорбируется из первичной мочи в количестве 60–65 % («изоосмотическая реабсорбция воды»), натрий реабсорбируется посредством активного транспорта;
- *слабо реабсорбирующиеся* (мочевина, мочева кислота, креатинин и др.) поступают простой диффузией в межклеточную жидкость и затем из нее обратно в петлю Генле;
- *нереабсорбирующиеся* (креатин, маннит, полисахарид инулин и др.).

Нисходящая часть **петли Генле** практически непроницаема для солей, поэтому реабсорбция воды здесь осуществляется за счет повышения осмотического давления окружающих каналец тканей. Восходящая часть петли Генле осуществляет активную реабсорбцию 20–30 % профильтрованного NaCl , пассивную реабсорбцию кальция и магния, однако практически не происходит проникновения воды. Кроме того, нисходящее и восходящее колена петли Генле образуют поворотно-противоточную систему, которая участвует в

концентрировании и разведении мочи, благодаря чему плотность мочи может колебаться от 1,002 до 1,030.

Реабсорбция свободной воды осуществляется также в *дистальном канальце* и *собирательной трубке*. Особенностью происходящего является то, что процесс находится под контролем антидиуретического гормона. Стенки дистального канальца и собирательной трубки непроницаемы для воды, однако структуры клеток почечного эпителия в этой части канальца способны при действии антидиуретического гормона формировать водные поры посредством встраивания в клеточную мембрану аквапоринов-2 (AQP2). Основные транспортные процессы, регулируемые вазопрессинном (антидиуретическим гормоном) отражены на рис. 4.

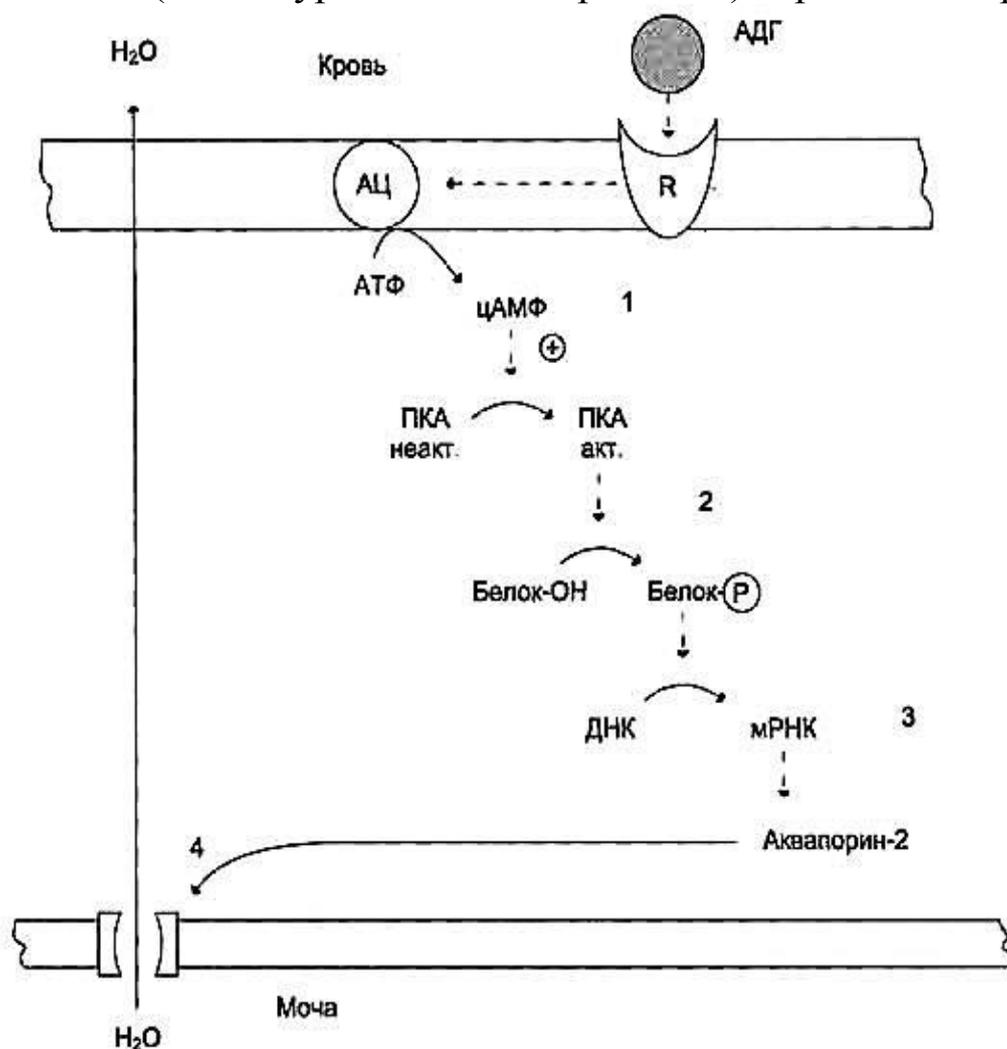


Рис. 4. Реабсорбция воды под регулирующим воздействием вазопрессина (АДГ): 1 – АДГ связывается с мембранным рецептором V_2 , вызывая активацию аденилациклазы (АЦ) и образование цАМФ; 2 – цАМФ, активирует протеинкиназу, фосфорилирующую белки; 3 – фосфорилированные белки индуцируют транскрипцию гена белка аквапорина; 4 – аквапорин, встраиваясь в мембрану клетки почечного канальца создает поры для прохождения воды

В *дистальных канальцах* происходит реабсорбция оставшегося NaCl около 8–9 % под влиянием гормона альдостерона (рис. 5), а также реабсорбция кальция под влиянием паратгормона.

Собираательные трубочки обеспечивают конечные этапы реабсорбции ионов Na^+ 1–2 % и секреции ионов K^+ , которые находятся под контролем альдостерона, а также активную реабсорбцию воды, контролируруемую антидиуретическим гормоном (АДГ). Таким образом, в собирательных трубках, завершается реабсорбция и образуется окончательная (вторичная) моча.

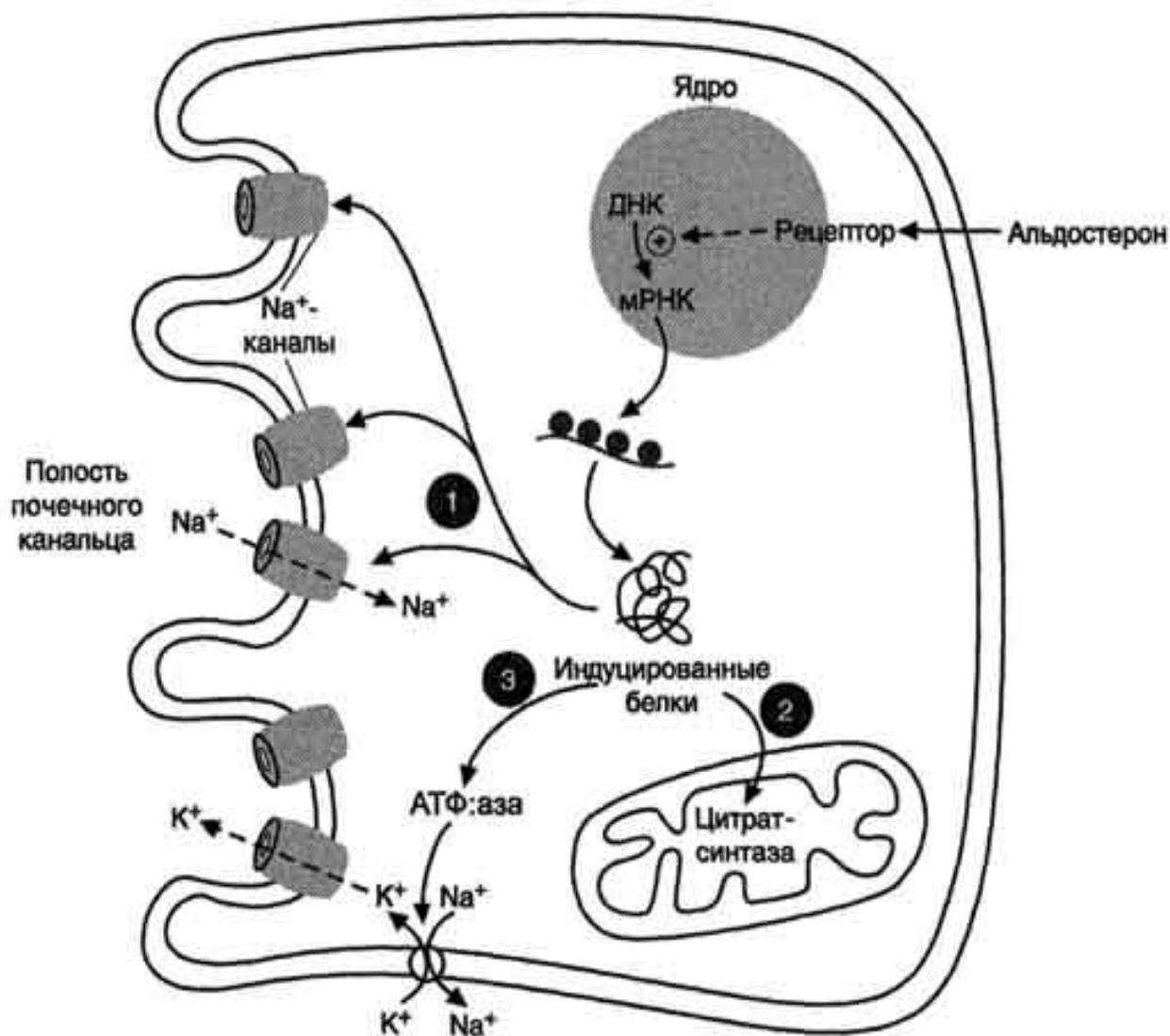


Рис. 5. Механизм действия альдостерона. Альдостерон взаимодействует с внутриклеточными рецепторами и стимулирует синтез:

- 1 – белков-транспортёров увеличивая реабсорбцию Na^+ из мочи и секрецию K^+ в первичную мочу;
- 2 – ферментов ЦТК, активность которых обеспечивает продукцию АТФ;
- 3 – фермента Na^+ , K^+ -АТФ-азы, которая поддерживает низкую внутриклеточную концентрацию ионов натрия и высокую концентрацию ионов калия

При биохимическом анализе мочи можно получить представление о функциональном состоянии почек, процессах обмена веществ в различных органах и организме в целом, что способствует выяснению характера патологического процесса.

Физико-химические свойства мочи

Объем мочи в течении суток у взрослого человека составляет 1000–2000 мл. Количество мочи, выделяемое в сутки зависит от возраста, температуры окружающего воздуха, режима питания, работы и отдыха. Мышечные упражнения ведут к уменьшению почечного дебита плазмы, что ведет к снижению экскреции натрия. При повышении температуры в окружающей среде снижается клубочковая фильтрация, понижается экскреция натрия, отмечается физиологическая олигурия. Физиологическая полиурия (увеличение диуреза) отмечается при приеме большого количества мочегонных средств (диуретиков, а также арбузов, дынь и фруктов). Частое мочеиспускание (физиологическая полакиурия) наблюдается при приеме большого количества жидкости, кофе, чая и других напитков.

Соотношение дневного и ночного диуреза колеблется в норме в пределах (3–4):1. При различных патологических процессах диурез может значительно изменяться. Приступообразная полиурия отмечена при заболеваниях нервной системы; перемежающаяся полиурия бывает при гидронефрозе. Полиурия развивается при рассасывании отеков, транссудатов, эксудатов и бывает резко выраженной при сахарном и несахарном диабете. В этих ситуациях может выделяться до 10 л мочи в сутки.

Олигурия (снижение диуреза) наблюдается при болезнях сердца, острой почечной недостаточности, нефросклерозе. Анурия (отсутствие мочи) бывает при острой почечной недостаточности, тяжелых нефритах, менингитах, перитоните, тетании, отравлении, закупорке мочевых путей опухолью или камнем (ретенционная анурия). Полакиурия характерна при воспалении мочевых путей, лихорадочных состояниях, неврозах. Олакиурия (редкое мочеиспускание) отмечается при нервно-рефлекторных нарушениях. Дизурия (болезненное мочеиспускание) возможна при уретрите, цистопиелите, вульвовагините. Недержание мочи характерно для острого и хронического воспаления мочевых путей, при миелитах, заболеваниях центральной нервной системы. Никтурия (ночное мочеиспускание) бывает при ранних стадиях сердечной недоста-

точности, при циститах, цистопиелитах. Ишурия – задержка мочи в мочевом пузыре.

Реакция мочи (рН) в норме 5,5–7,02. У вегетарианцев рН мочи 7,0. При полиурии моча бывает слабо кислой рН 5,5–6,5. Определяется рН в свежесобранной моче, так как при стоянии мочи на воздухе выделяется углекислота, диоксид углерода удаляется, и рН мочи сдвигается в щелочную сторону. Реакция мочи может меняться в зависимости от пищевого режима: белковая пища обуславливает сдвиг рН в кислую сторону, преобладание углеводной пищи – в щелочную. Помимо характера пищи на рН мочи оказывают влияние различные метаболические процессы, происходящие в организме, и функциональное состояние канальцев почек. Поэтому реакция имеет ограниченное клиническое значение.

Поступление в мочу уратов, мочевой кислоты (мочекислый диатез, подагра, лейкозы, лучевая и цитостатическая терапия) сопровождаются ацидурией. Ацидоз в сочетании с кетонурией наблюдается обычно при голодании, а в сочетании с глюкозурией – при декомпенсированном диабете. Стабильное рН мочи (около 6,8) при смешанном составе пищи указывает на нарушение канальцевого механизма регуляции функции почек. Щелочная моча бывает при циститах, голодании, почечной недостаточности, лейкозе, туберкулезе почек, гиперхлоремическом ацидозе, хронических инфекционных заболеваниях мочевых путей.

Цвет мочи в норме соломенно-желтый. Кислая моча бывает более интенсивно окрашена (физиологическая гиперхромурия) и имеет янтарно-желтый цвет. Это наблюдается при ограничении приема жидкости, усиленном потоотделении. Интенсивность окраски в норме пропорциональна плотности мочи. При физиологической полиурии моча слабокислая и имеет бледный соломенно-желтый цвет. Физиологическая гипохромурия отмечается при приеме большого количества жидкости или мочегонных средств.

При патологических состояниях цвет мочи может быть темно-желтым (поносы, токсикозы, рвота, лихорадка, гемолитическая желтуха, болезни печени и сердца), буро-желтым (липоидный нефроз), светло-желтым (сахарный и несхарный диабет, нефросклероз), красным, розово-красным или кирпично-красным (скорбут, гемолитический диатез, гематурия, порфиринурия, лихорадка). Красно-бурый цвет мочи бывает при миоглобинурии, остром инфаркте миокарда; красно-коричневый – при

метгемоглобинурии. Зеленый цвет мочи наблюдается при паренхиматозной желтухе, гепатитах; синий – при индиканурии, коричневый – при механической желтухе, билирубинурии. Чернобурый цвет мочи при стоянии на воздухе бывает при алкаптонурии, меланозе, малярии; молочно-белый при липтурии, хилурии. Изменение цвета мочи возможно при приеме с пищей свеклы, черники и ряда лекарственных веществ.

Нормальная свежесвыпущенная моча прозрачна (в мочевом пузыре моча стерильна). Поверхностное натяжение мочи составляет 85–95 % от поверхностного натяжения воды. При появлении в моче желчных кислот поверхностное натяжение мочи уменьшается и моча пенится.

Свежесвыпущенная моча имеет *запах* «мясного бульона». Аммиачный запах появляется при наличии в моче микрофлоры и бывает при циститах, пиелитах, пиелонефритах. При кетонурии наблюдается «яблочный» и «плодовый» запах. Гнилостный запах мочи бывает при гангренозных процессах в мочевыводящих путях, зловонный – при употреблении чеснока, хрена.

Относительная плотность мочи характеризует одну из важнейших функций почек – их концентрационную способность. Относительная плотность мочи у взрослых колеблется в течение суток от 1,002 до 1,035, у детей от 1,002 до 1,030, а в первые дни жизни от 1,002 до 1,020. Низкая относительная плотность (гипостенурия) наблюдается при физиологической полиурии, а также при органических поражениях почек (нефрит, пиелонефрит, сморщенная почка). Гипостенурия бывает при недостаточной выработке вазопрессина. После острых повреждений моча имеет относительную плотность 1,010–1,011 (изостенурия).

Высокая плотность мочи (гиперстенурия) может быть физиологической при ограничении жидкости, а также при сахарном диабете, подагре, «застойной» почке, остром гломерулонефрите, неукротимой рвоте, поносах, амилоидном и липоидном нефрозе.

В течение суток с мочой из организма выделяется около 60 г органических (35–45 г) и минеральных (15–25 г) веществ. В моче обнаружены свыше 150 отдельных химических ингредиентов. Вещества мочи представлены как органическими, так и неорганическими соединениями и элементами.

Физиологические компоненты мочи

Важнейшие физиологические компоненты мочи представлены

веществами органической и минеральной природы. К первым относятся мочевины, креатин, пептиды, аминокислоты, мочевая кислота, гиппуровая кислота, органические сульфаты, ко вторым – ионы натрия, калия, кальция, магния, аммиака, хлоридов, бикарбоната, фосфатов, неорганических сульфатов.

Органические компоненты мочи

Мочевина – главный конечный продукт азотистого обмена. На долю мочевины приходится 80–90 % азотсодержащих шлаков, выводимых с мочой. В среднем за сутки из организма взрослого человека выводится около 30 г мочевины (от 12 до 36 г), а в пересчете на азот 6–18 г.

Выделение мочевины с мочой возрастает при употреблении пищи с высоким содержанием белков, при всех заболеваниях, сопровождающихся усиленным распадом белков тканей (лихорадочные состояния, кахексия, гипертиреоз, сахарный диабет), а также при приеме некоторых лекарственных средств (гормонов). Уменьшение количества мочевины, выделяемой с мочой, характерно для заболеваний и токсических поражений печени, сопровождающихся печеночной недостаточностью, заболеваний почек с нарушением их фильтрационной способности, а также для терапии инсулином и ряда других причин.

Креатинин также является конечным продуктом азотистого обмена. Образуется в мышечной ткани из фосфокреатина. Суточное выделение креатинина индивидуально и постоянно для каждого человека, отражая преимущественно мышечную массу организма и составляя в среднем 1–2 г у мужчин и 0,6–1,5 г у женщин. У мужчин на каждый 1 кг массы тела за сутки выводится с мочой 18–32 мг креатинина, у женщин – 10–25 мг. Эти величины мало зависят от содержания белков в диете, а связаны с объемом мышечной ткани и ее функцией.

Креатин в моче у здоровых взрослых людей практически отсутствует. Появляется в моче либо при употреблении значительных количеств креатина с пищей, либо при патологических состояниях. Увеличение содержания креатина в крови свыше 0,12 ммоль/л сопровождается появлением его в моче.

Наибольшее содержание креатина в моче отмечается при поражениях мышечной системы – миопатии и прогрессирующей мышечной дистрофии. Креатинурию можно наблюдать при поражениях печени, сахарном диабете, эндокринных расстройствах (гипертиреоз, аддисонова болезнь, акромегалия), инфекционных

заболеваниях, системной красной волчанке, переломах костей, ожогах, белковом голодании, недостатке витамина Е, внутривенном введении ферментного гидролизата казеина.

У женщин креатина может выделяться больше, чем у мужчин, но креатинина меньше. Выделение креатина возрастает при беременности и в раннем послеродовом периоде.

В первые годы жизни ребенка возможна физиологическая креатинурия. Появление креатина в моче у детей в раннем возрасте можно связать с его усиленным синтезом, опережающим рост мускулатуры. Креатинурия возможна и в пожилом возрасте как следствие атрофии мышц и нарушения конечного использования образующегося в печени креатина.

Аминокислоты всегда присутствуют в моче здорового человека, но содержание их там невелико. Однако оно резко возрастает при ряде заболеваний и в этом случае служит ведущим лабораторно-диагностическим признаком (фенилкетонурия, алкаптонурия, гистидинемия, цитрулинемия, гиперпролинемия).

Гипераминоацидурия встречается при заболеваниях печени, что объясняется важной ролью этого органа в обмене аминокислот (реакции дезаминирования, трансаминирования), а также при состояниях, сопровождающихся усиленным распадом тканевых белков (тяжелых инфекционных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, обширных травмах, миодистрофии, гипертиреозе, при лечении кортикостероидами и АКТГ).

Мочевая кислота – конечный продукт обмена пуриновых оснований. За сутки у здорового взрослого человека с мочой выделяется около 0,7 г мочевой кислоты (в расчете на азот 0,08–0,2 г). Эта величина редко падает ниже 0,5–0,6 г даже при отсутствии в пище пуринов, но может возрасти до 1 г и более при употреблении диеты с высоким содержанием нуклеопротеинов.

Повышенное выведение мочевой кислоты наблюдается при лейкемии, полицитемии, гепатитах, подагре, а также при лечении аспирином и кортикостероидами. Причиной повышенного выведения мочевой кислоты является ее гиперпродукция в организме вследствие усиленного распада тканевых структур или генетических нарушений активности отдельных ферментов. Вследствие незначительной растворимости в воде мочевая кислота и ее соли могут выпадать в осадок и образовывать камни в нижних отделах мочевых путей.

Гиппуровая кислота всегда определяется в моче человека в небольших количествах – около 0,7 г/сутки или в расчете на азот 0,04–0,08 г. Представляет собой продукт соединения бензойной кислоты и глицина, осуществляемого преимущественно клетками печени. Повышенное выделение с мочой гиппуровой кислоты отмечается при употреблении преимущественно растительной пищи, богатой бензойной кислотой или ее предшественниками (фрукты, ягоды).

При поражении печени нарушается конъюгация бензойной кислоты с глицином и количество гиппуровой кислоты в моче резко падает.

Органические кислоты. Общее количество органических кислот в суточной моче не превышает 1 г. В моче здорового человека идентифицированы десятки органических кислот, главными из которых являются щавелевая, молочная, лимонная, масляная, валериановая, янтарная, β -оксимасляная, ацетоуксусная. В физиологических условиях содержание каждой из этих кислот в суточном объеме мочи исчисляется миллиграммами, поэтому обычными лабораторными методами отдельные органические кислоты в моче не определяются. Однако в отдельных случаях выведение некоторых кислот может резко усиливаться, и они легко обнаруживаются в моче. Так, при усиленной мышечной работе в моче определяется молочная кислота, при сахарном диабете – ацетоуксусная и β -оксимасляная кислоты, при алкалозе – лимонная и янтарная кислоты.

У больных желудочно-кишечными заболеваниями в результате активации микрофлоры кишечника происходит усиленное образование органических кислот из аминокислот пищевых белков. В частности, образуется индоксил, который выводится с мочой в виде калиевой соли индоксилсульфата, а также различные производные фенола и салициловой кислоты.

Пигменты мочи. Главным пигментом мочи, придающим моче янтарный цвет, являются уробилиновые тела. Прямой билирубин в моче здоровых людей не определяется. В очень незначительных количествах в мочу здорового человека попадает стеркобилиноген, всасывающийся по системе геморроидальных вен.

В небольших количествах в моче присутствуют как промежуточные продукты синтеза порфиринов, так и метаболиты гемоглобина. Среди предшественников гема в моче больше всего

δ -аминолевулиновой кислоты (2–3 мг/сутки) и порфобилиногена (до 2 мг/сутки), значительно меньше уропорфиринов (~6 мкг/сутки), копропорфиринов (~70 мкг/сутки), протопорфиринов (~12 мкг/сутки). Повышенное выведение этих веществ с мочой встречается при различных формах порфирий, отравлениях солями тяжелых металлов, апластической анемии, циррозах печени, остром полиомиелите, пеллагре, интоксикациях алкоголем, жаропонижающими лекарственными средствами, барбитуратами, сульфаниламидами, органическими соединениями мышьяка. При интоксикации свинцом в моче возрастает содержание δ -аминолевулиновой кислоты.

При заболеваниях печени с развитием печеночно-клеточной желтухи в моче появляются соли желчных кислот и прямой билирубин. При гемолитических желтухах билирубин в моче не определяется, а содержание уробилиногена резко возрастает. В отличие от этого механические желтухи сопровождаются резким увеличением содержания прямого билирубина в моче и солей желчных кислот (моча цвета пива, пенистая).

Билирубинурия может развиваться при инфекционных заболеваниях, диффузном токсическом зобе.

Витамины. Водорастворимые витамины содержатся в моче в незначительных количествах, жирорастворимых витаминов в моче практически нет. Выведение витаминов с мочой служит хорошим критерием насыщенности организма витаминами.

Гормоны в неизменном виде выводятся с мочой в очень небольших количествах. Их метаболиты выводятся с мочой в значительно больших концентрациях. Количество этих метаболитов в моче еще более возрастает в условиях патологии и при некоторых функциональных состояниях, сопровождающихся нарушением нормальных путей биосинтеза гормонов.

Неорганические компоненты мочи

Натрий. Общее количество натрия, выделяемого с суточной мочой, составляет 2–4 г и падает до 50 мг при употреблении диеты, не содержащей Na^+ . Резкое увеличение выведения Na^+ с мочой встречается при введении в организм гипертонических растворов. Умеренное повышение выведения Na^+ с мочой вследствие нарушения его реабсорбции характерно для почечной недостаточности, снижения минералкортикоидной функции надпочечников (гипоальдостеронизм), а также лечения диуретиками. Выведение Na^+

с мочой уменьшается при гиперальдостеронизме, длительной терапии АКТГ и кортикостероидами, респираторном ацидозе.

Калий. Суточное выведение K^+ с мочой составляет 1,5–2,0 г (по другим данным 2–4 г) и не уменьшается ниже 1 г даже при употреблении диеты, не содержащей K^+ . Выведение калия с мочой увеличивается при гиперальдостеронизме, почечной недостаточности, длительном применении диуретиков, интоксикациях аспирином, дыхательном алкалозе. Уменьшение выведения калия встречается при гипоальдостеронизме и ацидозе.

Кальций и магний. Суточное выведение с мочой ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} невелико и составляет, соответственно, 0,1–0,3 г и 0,1–0,2 г. Основная часть этих катионов выводится из организма через кишечник, а доля, выводимая с мочой, составляет 30 %. В то же время содержание Ca^{2+} в моче отражает состояние минерального обмена в костной ткани и состояние паращитовидных желез. Незначительное повышение содержания Ca^{2+} в плазме крови сопровождается увеличением его выведения с мочой.

Аммиак. В течение суток с мочой у взрослого здорового человека выводится 0,4–1,0 г аммиака в расчете на азот. Количество выводимого аммиака может уменьшаться до ничтожно малых величин при алкалозе и возрастать до 5 г при тяжелом метаболическом ацидозе. Выведение аммиака с мочой возрастает при сахарном диабете с длительным кетозом, при обезвоживании, голодании, диарее, нарушениях водно-электролитного обмена (уменьшение содержания в организме ионов Na^+ и K^+), первичном гиперальдостеронизме, избыточном поступлении солей аммония. Уменьшение выведения аммиака с мочой встречается при введении в организм растворов бикарбоната натрия, аддисоновой болезни, поражениях дистального отдела нефрона, чрезмерном употреблении щелочных минеральных вод.

Хлориды. Ион Cl^- является главным анионом мочи. В зависимости от потребления хлоридов с пищей за сутки с мочой выделяется 3,5–9,0 г Cl^- . Это количество может снизиться до 150 мг у людей, находящихся на бессолевой диете, при лечении гипертонической болезни. Гиперхлорурия возникает при схождении отеков, редких формах нарушения канальцевой реабсорбции Na^+ , введении в организм больших количеств гипертонического раствора. Выраженное уменьшение выведения хлоридов с мочой (гипохлорурия) отмечается при длительной рвоте, диарее, отеках,

хроническом нефрите, остром суставном ревматизме, гиперкортицизме, острых лихорадочных заболеваниях.

Бикарбонаты. Выведение бикарбонатов с мочой в значительной мере коррелирует с величиной ее рН. При рН мочи 5,6 выделяется 0,5 ммоль HCO_3^- /л мочи, при рН 6,6–6 ммоль/л, при рН 7,8–9,3 ммоль/л. Выведение бикарбонатов возрастает при алкалозе и снижается при ацидозе.

При поражении канальцев (тубулопатиях) вследствие нарушения реабсорбции HCO_3^- ионов выведение их с мочой резко возрастает, и возможно развитие почечного ацидоза, так как вместе с HCO_3^- теряется натрий.

Фосфаты. Главными фосфатами мочи являются NaH_2PO_4 и Na_2HPO_4 . За сутки с мочой выводится 2,5–4 г фосфатов, а в пересчете на фосфор 0,7–1,6 г. Количество фосфатов, выделяемых с мочой, зависит от характера питания. Обычно с мочой удаляется менее 50 % фосфатов, выводимых из организма.

Выведение фосфатов с мочой возрастает при ацидозе и алкалозе, первичном и вторичном гиперпаратиреозе, базедовой болезни, голодании. Уменьшенное выведение фосфатов характерно для поражений почек – различных тубулопатий (семейный витаминостойчивый рахит, синдром Фанкони, цистиноз у детей, сахарный диабет или фосфат-диабет у взрослых).

Неорганические сульфаты. С мочой ежедневно выводится 0,6–1,8 г анионов SO_4^{2-} в расчете на серу. Количество выводимых неорганических сульфатов пропорционально поступлению серосодержащих аминокислот пищевых белков. Определение сульфатов в моче не имеет существенного диагностического значения.

Осморегулирующая функция

Мочеобразовательная функция почек тесно связана со способностью регулировать осмотическое давление, водный и электролитный баланс.

При повышении осмотического давления крови в результате избыточного потребления натрия или вследствие потери воды организмом, раздражаются осморорецепторы, и возбуждение с них поступает в гипоталамус, стимулируя выброс вазопрессина. Механизм действия вазопрессина связан с усилением реабсорбции воды в собирательных трубках и уменьшением диуреза. Следствием задержки воды в организме является снижение осмотического

давления. Одновременно повышенная концентрация натрия в крови ведет к снижению секреции альдостерона и как следствие, тормозит реабсорбцию натрия в дистальных канальцах, что также способствует снижению осмотического давления крови.

Напротив, *при избыточном потреблении воды* увеличивается объем циркулирующей крови, и раздражаются волюморецепторы сосудистой системы, импульсы с них поступают в гипоталамус, в результате происходит торможение секреции вазопрессина, и стимулируется выделение альдостерона надпочечниками. Следствием является подавление реабсорбции воды в собирательных трубках (эффект вазопрессина) и усиление реабсорбции натрия (эффект альдостерона), что ведет к нормализации объема циркулирующей крови и осмотического давления.

Роль ренин–ангиотензин–альдостероновой системы в регуляции водно-солевого обмена

При снижении почечного кровотока и гипонатриемии юкстагломерулярными клетками почек образуется ренин – фермент, который ангиотензиноген – белок плазмы крови, путем частичного протеолиза, превращает в ангиотензин I – биологически неактивный пептид. Однако дальнейший частичный гидролиз которого приводит к образованию биологически активного пептида ангиотензина II. Ангиотензин II обладает множеством эффектов, одним из которых является стимулирующее действие на продукцию и секрецию альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников (рис. 6).

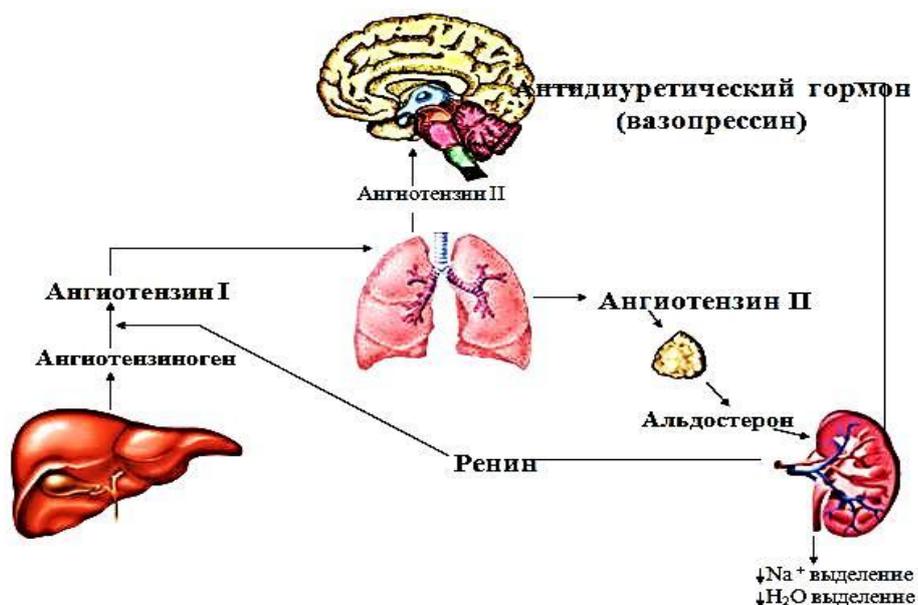


Рис. 6. Ренин-ангиотензиноген-альдостероновая система

Кроме того, ангиотензин II, присутствуя в крови в высоких концентрациях, оказывает мощное сосудо-суживающее действие, тем самым повышая артериальное давление (АД).

Ионорегулирующая функция

Почки регулируют кислотно-основное состояние (КОС) крови, способствуя выведению кислых веществ из организма с мочой и сохранению основных веществ. Главным образом, участие почек в поддержании кислотно-основного равновесия заключается в удалении из организма ионов водорода, реабсорбции бикарбоната из канальцевой жидкости, синтезе бикарбоната при его недостатке и удалении – при избытке. Функционирование карбангидразного механизма реабсорбции бикарбоната в проксимальном отделе канальца (рис. 7) обеспечивает реабсорбцию 80 % профильтровавшегося HCO_3^- .

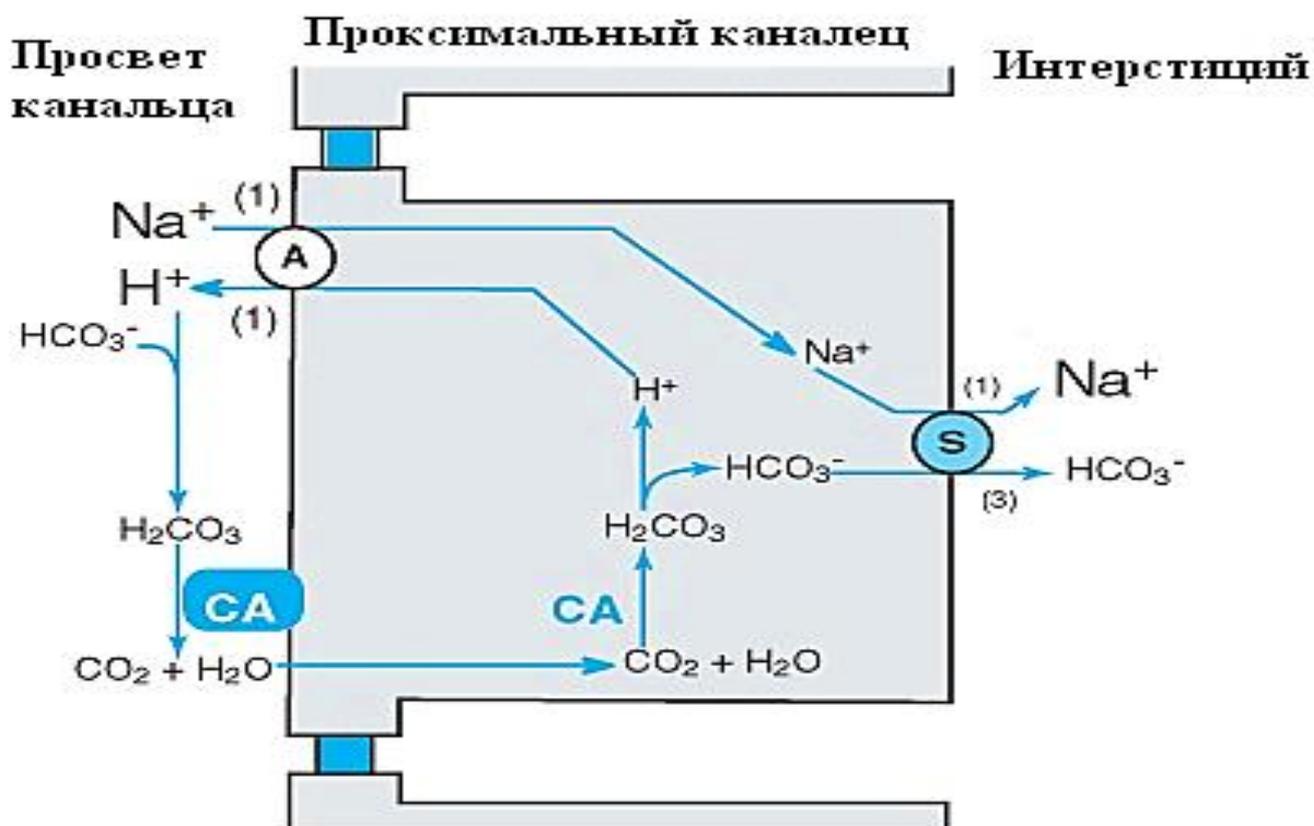


Рис. 7. Реабсорбция бикарбонатов в проксимальном канальце нефрона.

А – антипорт, S – симпорт, СА – карбоангидраза (цифрами в скобках обозначены пропорции обмениваемых ионов)

Ацидогенез

В процессе ацидогенеза в сутки с мочой выделяется 10–30 ммоль кислот, называемых титруемыми кислотами (рис. 8). Фосфаты, являясь одной из этих кислот, играют роль буферной системы в

моче. Роль этой системы состоит в экскреции кислых эквивалентов без потерь бикарбонат-ионов за счет дополнительного иона водорода в составе выводимого NaH_2PO_4 (по сравнению с NaHCO_3):



После того как бикарбонат натрия в почечных канальцах реабсорбируется, кислотность мочи зависит только от связывания ионов H^+ с HPO_4^{2-} и содержания дигидрофосфата.

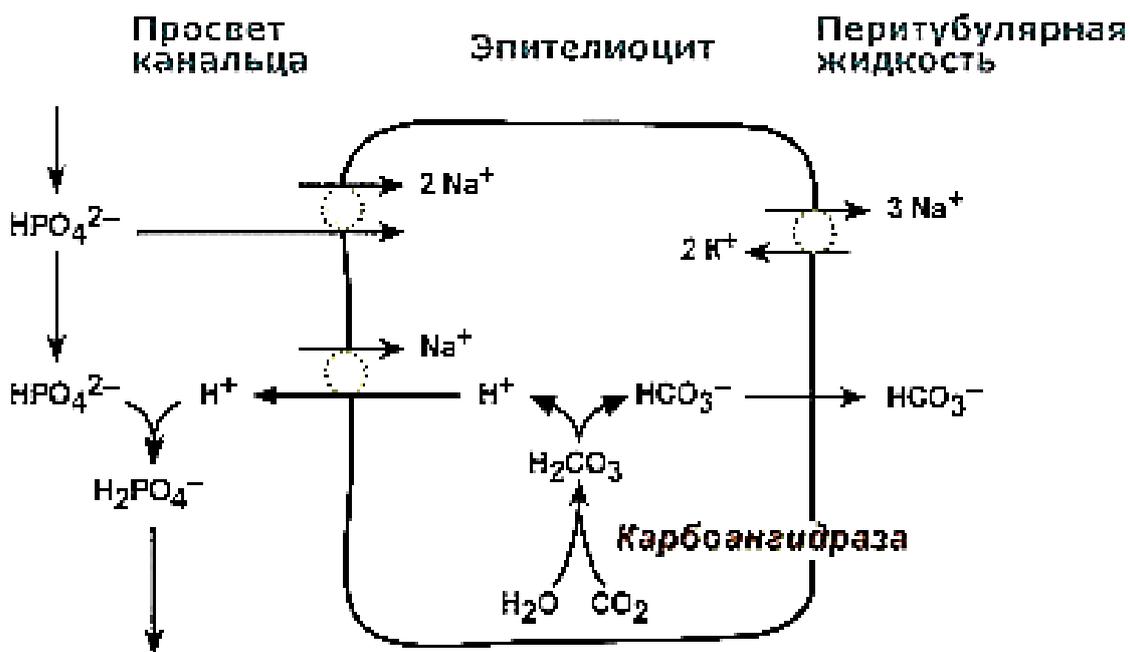


Рис. 8. Процесс ацидогенеза в почечных канальцах

Хотя в крови соотношение $\text{HPO}_4^{2-}:\text{H}_2\text{PO}_4^-$ равно 4:1, в клубочковом фильтрате оно меняется на 1:9. Происходит это из-за того, что менее заряженный H_2PO_4^- лучше фильтруется в клубочках. Связывание ионов H^+ ионами HPO_4^{2-} на протяжении всего канальца приводит к увеличению количества H_2PO_4^- . В дистальных канальцах соотношение может достигать 1:50.

Аммиогенез

Аммиогенез происходит на протяжении всего почечного канальца, но более активно идет в дистальных отделах – дистальных канальцах и собирательных трубочках коркового и мозгового слоев (рис. 9). Глутамин и глутаминовая кислота, попадая в клетки канальцев, быстро дезаминируются ферментами глутаминаза и глутаматдегидрогеназа с образованием аммиака. Являясь гидрофобным соединением, аммиак диффундирует в просвет канальца и акцептирует ионы H^+ с образованием аммонийного иона.

Источником ионов H^+ первичной мочи в проксимальных отделах канальца является Na^+ , H^+ -антипорт. В дистальных отделах, в отличие от проксимальных, секреция ионов H^+ происходит с участием H^+ -АТФ-азы, локализованной на апикальной мембране вставочных клеток.

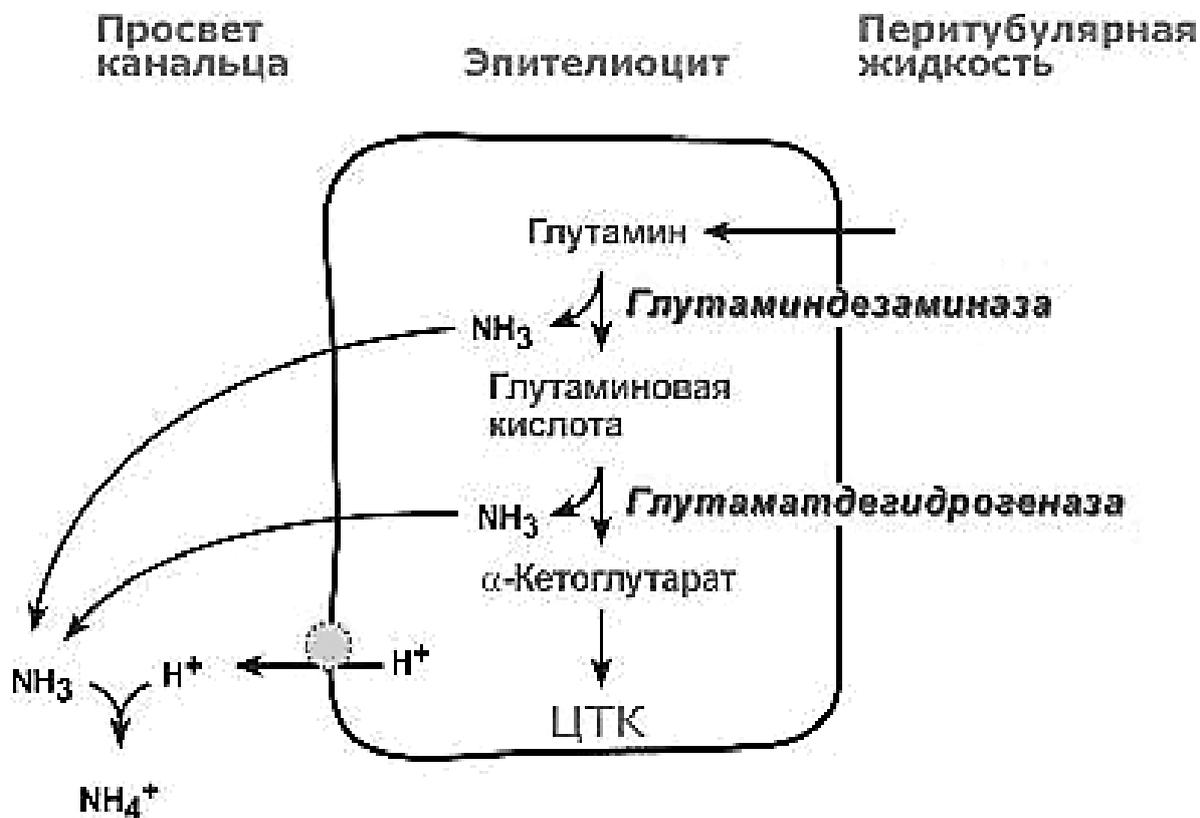


Рис. 9. Процесс аммиогенеза в дистальных канальцах

Аммонийный катион NH_4^+ способен взаимодействовать с анионами Cl^- , SO_4^{2-} , с органическими кислотами (лактат и другие) с образованием аммонийных солей, которые выводятся с мочой.

Внутрисекреторная функция

Почки синтезируют и выделяют в кровь ряд биологически активных веществ, необходимых для жизнедеятельности организма. В почках образуются: *ренин*, *брадикинин*, *простагландины* (A_2 , E_2) расширяющие сосуды и понижающие АД крови, *фермент урокиназа*, являющийся частью фибринолитической системы, активирующий плазминоген – фактор, вызывающий фибринолиз. При снижении в артериальной крови напряжения кислорода в почках образуется *эритропоэтин* – фактор стимулирующий эритропоэз в красном костном мозге. В почках завершается процесс образования активной формы витамина *Д₃-кальцитриола*, необходимого для регуляции фосфорно – кальциевого обмена.

Метаболическая функция

Метаболическая функция почек заключается в активном протекании процессов биологического окисления веществ с высвобождением энергии АТФ, необходимой для осуществления процессов активного транспорта веществ через мембраны, в ходе реабсорбции и секреции. Наряду с печенью почки принимают активное участие в углеводном метаболизме, в частности, в условиях голодания до 50 % глюкозы, поступающей в кровоток, образуется в почках путем глюконеогенеза. Косвенно почки принимают участие и в обмене белков, осуществляя реабсорбцию белков и аминокислот, они сохраняют их метаболический фонд.

Кроветворящая функция

В почках образуется *эритропоэтин* – фактор, стимулирующий эритропоэз в красном костном мозге, а также факторы фибринолитической активности, такие как *фермент урокиназа*.

Использованная литература

1. Авдеева, Л.В. Биохимия: учебник / Л.В. Авдеева, Т.Л. Алейникова, Л.Е. Андрианова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2013. – 768 с.
2. Комов, В.П. Биохимия: учебник / В.П. Комов, В.Н. Шведова. – Люберцы: Юрайт, 2015. – 640 с.
3. Конопатов, Ю.В. Биохимия животных: учебное пособие / Ю.В. Конопатов, С. Васильева. – СПб.: Лань, 2015. – 384 с.
4. Лабораторный практикум по биохимии: учебное пособие / О.Л. Носарева и др. – 2-е изд., доп. в испр. – Томск: Издательство СибГМУ, 2016. – 201 с.
5. Марри, Р. Биохимия человека в 2-х томах. – Т.1 и Т.2 / Р. Марри. – М.: Мир, 2009. – 795 с.
6. Маршалл, В.Дж. Клиническая биохимия / В.Дж. Маршалл. – М.: Бином, 2011. – 408 с.
7. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://m.pikabu.ru>
8. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.studfiles.ru>
9. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://fundamed.ru>
10. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://birmaga.ru>
11. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://tsentr-region.ru/>
12. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://fundamed.ru>

ЛЕКЦИЯ 4

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ

Позднякова И.А.

Появление огромного количества новых лекарственных препаратов и рост фармацевтического рынка, не только расширило возможности лечения, но и повысило риск нанесения вреда пациенту, что связано с развитием тяжелых и порой необратимых осложнений лекарственной терапии. В течение последних десятилетий осложнения лекарственной терапии стали одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. Так, нежелательные эффекты лекарственных средств занимают 4–6-е место среди причин смертности в США и приводят к летальному исходу у 100–200 тыс. пациентов ежегодно. Число больных, госпитализированных по поводу побочного действия лекарств, в США составляет от 3,5 до 9 млн человек ежегодно. В западноевропейских странах оно достигает 10–20 % от общего числа пациентов стационаров. В период стационарного лечения побочные эффекты от приема лекарств возникают у 1,5–35 % больных и в 0,3 % случаев приводят к смерти. Некоторые страны тратят на устранение осложнений, связанных с употреблением лекарств, от 5,5 до 20 % своих расходов на здравоохранение. К проблемам, вызванным употреблением лекарственных средств, относятся также отравления, нежелательное взаимодействие, самолечение и злоупотребление лекарствами, токсикомания и врачебные ошибки.

В России частота побочных эффектов при амбулаторном лечении составляет 10–20 % и 0,5–5 % больных нуждаются в госпитализации для лечения осложнений, вызванных лекарственными средствами.

Классификация нежелательных побочных реакций лекарств

Существует несколько классификаций нежелательных побочных реакций (НПР), однако все большее применение в разных странах находит классификация ВОЗ. Она вводит определения типов побочных реакций, классификацию по частоте встречаемости, по тяжести, по причинной взаимосвязи события с приемом лекарства. Эта классификация возникла и находит популярность не на пустом месте. При ее создании эксперты ВОЗ проводили консультации с националь-

ными центрами, участвующими в программе мониторинга побочных реакций, окончательная версия была также согласована со всеми участниками программы. Для координации усилий по регистрации нежелательных побочных реакций ВОЗ организовала специальный центр (в г. Уппсала, Швеция). Центр поддерживает одну из крупнейших в мире баз данных зарегистрированных побочных реакций (более 3,7 млн записей).

Терминология ВОЗ нежелательных побочных реакций:

- *побочные реакции* – любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики;
- *неожиданная побочная реакция* – такая реакция, сведения о природе и тяжести которой отсутствуют в инструкции по применению препарата и ее не ожидают исходя из существующих знаний о свойствах препарата, т. е. речь идет о неизвестной реакции на препарат;
- *побочные явления* – любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время лечения препаратом, но которые не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением. Возможно, что эти неблагоприятные проявления только совпадают по времени с приемом препарата;
- *побочный эффект* – любое непреднамеренное действие лекарства (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического эффекта), обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах. Основные элементы этого определения – фармакологическая природа эффекта, его непреднамеренность и не результат передозировки.

Таким образом, официальным можно считать термин «НПР», который и рекомендуется экспертами ВОЗ для использования, а упрощенную схему терминов, касающихся безопасности ЛС, можно представить на рис. 1

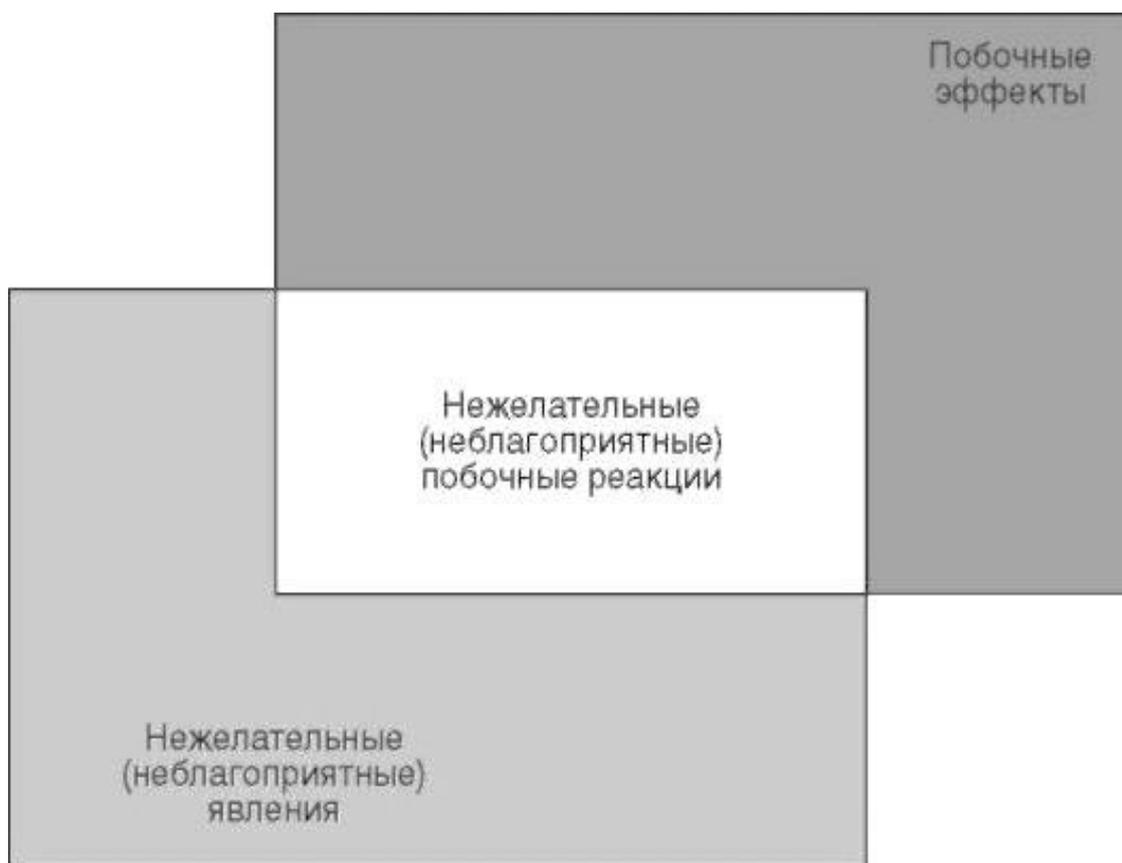


Рис. 1. Схема взаимоотношения терминов

Частота возникновения побочных эффектов зависит в первую очередь от индивидуальных особенностей, пола, возраста больного, тяжести основного и сопутствующих заболеваний, фармакодинамики и фармакокинетики, дозы, длительности приема, способа введения. Наиболее часто НПР развиваются в группах риска – у пациентов, страдающих патологией печени, почек, и пациентов крайних возрастных групп – пожилые больные и дети.

Классификация по механизму развития нежелательных эффектов

Согласно классификации, использующейся в программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по международному мониторингу лекарственных средств, выделяют 4 типа неблагоприятных побочных эффектов:

- **Тип А – дозозависимые**, к нему относится около 70 % всех случаев.

Например, по типу А развивается обострение синдрома Рейно при приеме бета-адреноблокаторов (рис. 2).

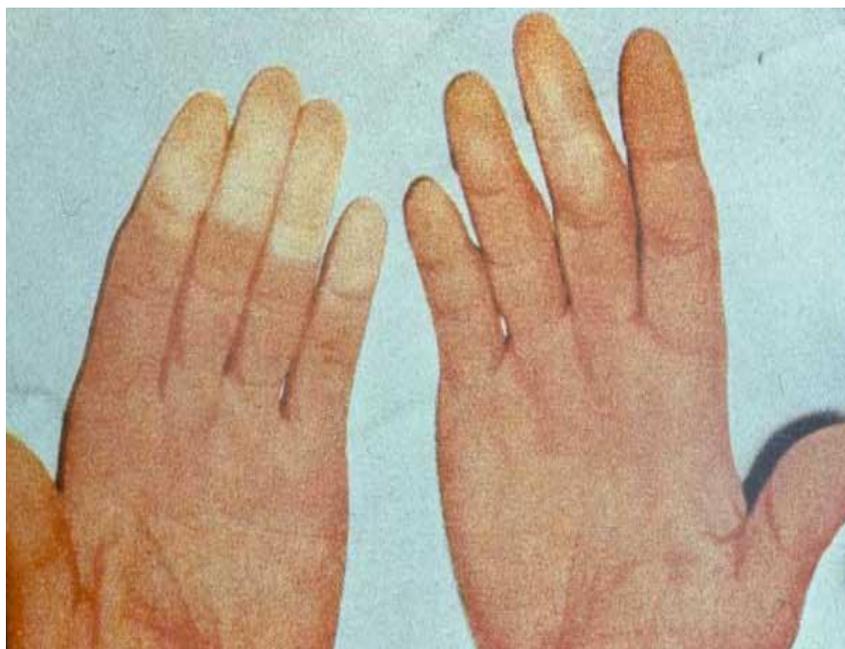


Рис. 2. Обострение синдрома Рейно на фоне приема бета-адреноблокаторов

В типе А НПР можно выделить опосредованные реакции (рис. 3). Присоединившийся к пиодермии грибковый сепсис у ребенка на фоне приёма антибиотика широкого спектра действия тетрациклина.



Рис. 3. Грибковый сепсис на фоне приема тетрациклина

НПР типа А могут быть связаны с токсичностью самой молекулы ЛС. В основе НПР, лежат «неспецифические» механизмы, такие как повреждение клеточных мембран, нарушение клеточного дыхания, угнетение синтеза белков, нарушение функционирования клеточного цикла и т.д. В некоторых случаях токсичность молекулы ЛС селективна по отношению к определенным органам (органотоксичность), а в других случаях возникает полиорганное поражение.

- **Тип В – дозозависимые** (более 20 % случаев), нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей, требуют прекращения приема, развиваются по типу аллергических реакций.

Классификация аллергических реакций

- *Анафилактические реакции* связаны с продукцией IgE, дегрануляцией тучных клеток и выделением медиаторов (гистамин, серотонин, лейкотриены). Вызываются антибиотиками, сульфаниламидами, НПВС и др. Проявляются в виде анафилактического шока, отека Квинке (рис. 4), крапивницы (рис. 5), бронхоспазма, кожными сыпями, конъюнктивитом.

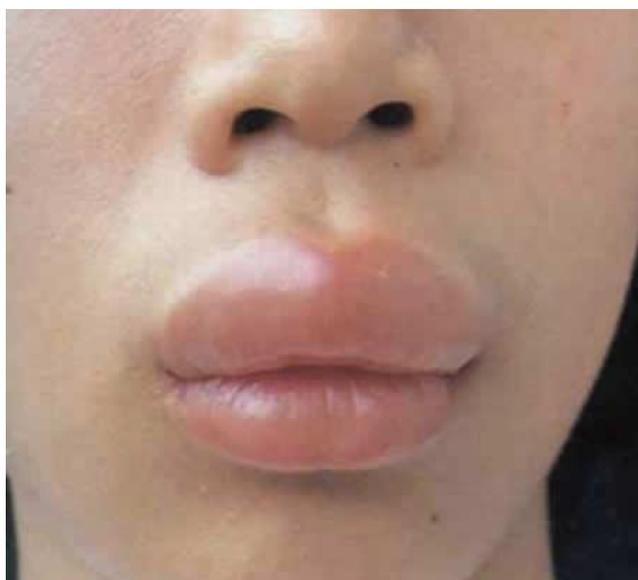


Рис. 4. Отек Квинке при приеме ампициллина



Рис. 5. Крапивница на фоне приема индапамида

- *Цитотоксические реакции* – связаны с активацией системы комплемента. Вызываются сульфаниламидами, производными пирозолона, фенотиазина, барбитуратами. Проявляются гемолитической анемией, агранулоцитозом, тромбоцитопенией (рис. 6).



Рис. 6. Капилляротоксикоз после внутривенного введения морфоциклина

- *Реакции иммунных комплексов* – обусловлены образованием IgG и иммунных комплексов. Сопровождаются поражением различных тканей (артриты, нефрит, васкулит, миокардит, гепатит). Проявляется волчаночноподобным синдромом при применении новокаинамида.

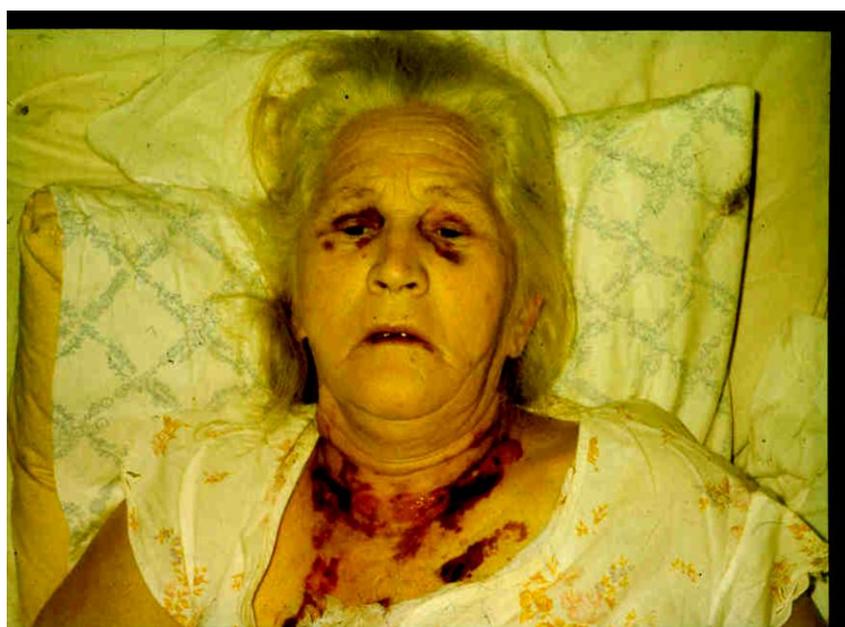


Рис. 7. Картина воспаления шейных вен как реакция на применение бисептола при остром бронхите

Гиперчувствительность замедленного типа:

синдром Лайела – синдром ошпаренной кожи «может возникнуть на фоне приёма ЛС, таких как хлорпротиксен, и проявляется скарлатиновой эритемой, образованием булл и отторжением поражённых участков кожи. В тяжёлых случаях человек может потерять до 80 % кожных покровов (рис. 8).



Рис. 8. Синдром Лайела на индопамид

синдром Стивенса-Джонсона – воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек. Клинические проявления: большая полиморфная, эксудативная эритема. Инфекционный дермато-стоматоофтальмит (рис. 9).

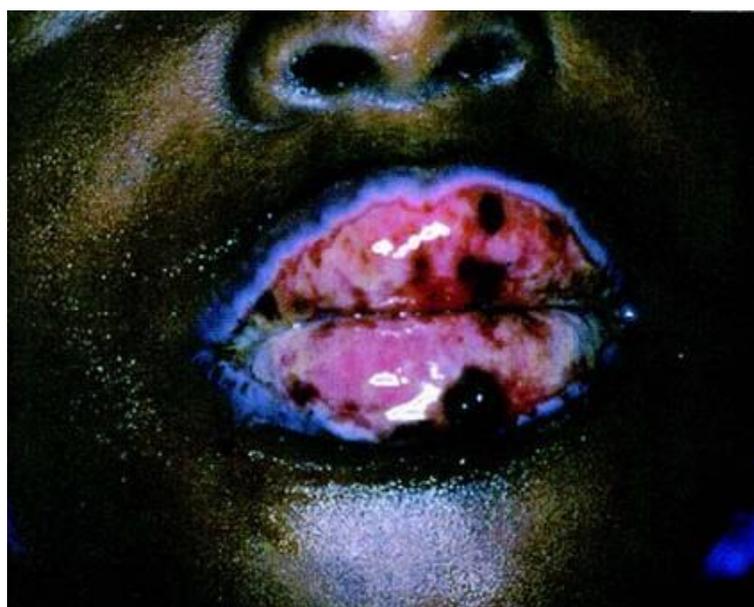


Рис. 9. Синдром Стивена–Джонсона при приеме сульфаниламидов

- Тип С – реакции, связанные с длительной терапией:

- *Толерантность* – ослабление эффектов при повторном приеме ЛС. Для возобновления терапевтического действия необходимо повышение дозы. Так, доза транквилизатора сибазона (диазепам), оказывающая противотревожное действие, обычно составляет 5–10 мг/день, на фоне толерантности она возрастает до 1000 мг/день.
- *Пристрастие* – непреодолимое желание к повторному употреблению психоактивных средств с наркотическим действием для достижения эйфории (кокаин, каннабиоиды, диэтиламид лизергиновой кислоты).
- *Синдром отмены* – недостаточность функций организма и клеток после прекращения приема ЛС, подавляющих данные функции. Развивается после резкой отмены глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон), барбитуратов и некоторых бензодиазепинов. Сопровождается нарушением структуры сна, бессонницей; β - и α -адреноблокаторов – повышением артериального давления, гипертоническим кризом; антикоагулянтов – резким повышением активности свертывающей системы крови, тромбозами.
- *Кумулятивные эффекты* – накопление в организме молекул ЛС или их эффектов. Может происходить кумуляция фенобарбитала, бромидов, сердечных гликозидов, антикоагулянтов непрямого действия.

- Тип Д – отсроченные реакции:

- *Нарушение фертильности* – способность половозрелого организма производить жизнеспособное потомство.
- *Эмбриотоксический эффект* – возникает в первые 3 нед. после оплодотворения и заключается в отрицательном влиянии лекарств на зиготу и бластоцист, находящиеся в просвете фаллопиевых труб или в полости матки (до имплантации) и питающиеся маточным секретом. Вызывают следующие вещества: гормоны (эстрогены, соматотропный гормон, дезоксикортикостерона ацетат), антимеркаптопурины (меркаптопурин, фторурацил, цитарабин и др.), ингибиторы углеводного (йодацетат) и белкового (актиномицин) обмена, салицилаты, барбитураты, сульфаниламиды, фторсодержащие вещества, антимиотические средства (колхицин и др.), никотин.

• *Тератогенный эффект* может развиваться от начала 4-й до конца 8-й недели беременности и приводит к различным нарушениям нормального развития плода, возникновению аномалий внутренних органов и систем. По степени опасности развития тератогенного эффекта лекарственные средства делят на группы. К 1-й группе веществ, чрезвычайно опасных для развивающегося плода и поэтому абсолютно противопоказанных беременным женщинам, относятся: талидомид (контерган), антифолиевые препараты (метотрексат, три метоприм), андрогены, диэтилстильбэстрол и гормональные пероральные противозачаточные средства. Прием последних рекомендуют прекращать не менее чем за 6 мес. до планируемой беременности. Ко 2-й группе, несколько менее опасных для плода средств, относят лекарства, назначаемые больным эпилепсией, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, и некоторые другие. Классическим примером тератогенного действия лекарств является так называемая талидомидовая трагедия 1961 г., когда в результате использования беременными широко разрекламированного седативного и снотворного препарата – талидомида в мире родилось около 10000 детей с ластообразными (как у тюленей) конечностями (рис. 10, 11).



Рис. 10. Последствия применения талидомида у беременных в качестве седативного средства



Рис. 11. Памятник, посвященный последствиям применения талидомида

- *Канцерогенный эффект* – для многих канцерогенов эффект зависит от дозы, и новообразования появляются в местах максимальной концентрации препарата. Так, мышьяк откладывается в коже, где и возникают кератоз, гиперпигментация и другие кожные повреждения, которые могут привести к множественной базальноклеточной карциноме. Установлено, что цитостатики оказывают повреждающее воздействие на клетки и при длительной терапии могут индуцировать лейкемию. Циклофосфамид и ряд других препаратов обладают канцерогенными эффектами.

Около 75 % всех нежелательных эффектов относятся к типу А, более 20 % – к типу В, менее 5 % – к типам С и D.

Фазы взаимодействия лекарственных средств с организмом человека

Независимо от происхождения лекарственные вещества (природные, синтетические) обладают определенным химическим составом, строением и свойствами. Их взаимодействие со структурами *in vivo* также происходит на химическом уровне по схеме: «лекарственное вещество – мишень-рецептор в организме». Условно, путь взаимодействия введенного в организм лекарства с мишенями подразделяют на три главные хронологические фазы:

- фармацевтическую;
- фармакокинетическую;
- фармакодинамическую.

В первую *фазу «фармацевтической доступности»* происходит дезинтеграция лекарственной формы за счет растворения, высвобождения активного или действующего вещества, которое становится доступным для абсорбции. Продолжительность фазы от начала введения лекарственного препарата до начала всасывания (абсорбции) лекарственного вещества.

В *фармакокинетическую фазу* происходит всасывание, распределение, биотрансформация и экскреция. В эту фазу лекарство доступно для взаимодействия (биологическая доступность). Продолжительность фазы – с момента появления лекарственного вещества в крови до его исчезновения из нее.

В *фармакодинамическую фазу* происходит взаимодействие лекарственного вещества с рецепторами, сопровождающееся биологическим эффектом определенной величины (биологическая эффективность). Продолжительность третьей фазы различна и может состав-

лать от нескольких минут (например, нитроглицерин) до нескольких часов или суток (отдельные сульфаниламиды пролонгированного действия).

Однако, учитывая, что организм человека является сложной системой, эффект действия лекарств во многом определяется самим организмом (способность взаимодействия с лекарственным веществом, скорость гидролиза и многие другие индивидуальные особенности).

Более того, учитывая, что, большинство лекарственных препаратов, наполняющих фармацевтический рынок, являются чужеродными для организма человека, или ксенобиотиками (от греч. *xenos* – чужой, *bios* – жизнь), следовательно, их поступление в организм человека нарушает «химическую чистоту» внутренней среды, вступая в соприкосновение с защитными гомеостатическими механизмами. Данные механизмы в определенной мере нейтрализуют активность чужеродных веществ, путем дезинтоксикации, инактивации и ускорения выведения из организма.

Пути введения лекарств

Пути введения лекарств могут быть либо *энтеральными*, либо *парентеральными* (от греч. *enteron*- кишка, *para*- возле, вне, мимо).

Поступление лекарственных веществ в кишечник обеспечивается приемом через рот (*per os*) или введением их в прямую кишку через анальное отверстие (*per rectum*); некоторые жидкие лекарственные формы можно вводить непосредственно в желудок и двенадцатиперстную кишку через зонд.

Все другие пути введения относятся к парентеральным: *накожно*, *внутрикожно*, *подкожно*, *внутримышечно*, *внутривенно*, *внутриартериально*, *внутрисердечно*, *внутрибрюшинно*, *ингаляционно*, *интраокулярно* (субарахноидально), *интраназально*, на конъюнктиву глаза, *сублингвально* (подъязычно), *суббуккально* (защечно), *интравагинально*, *интрауретрально*, в верхнечелюстную пазуху и полости суставов, *интраплеврально*, *интратрахеально*, *внутриматочно*, непосредственно в ткани органов.

Факторы, определяющие фармацевтическую доступность

В зависимости от формы лекарственные препараты обладают различной биологической доступностью. После освобождения из лекарственной формы растворенное в желудочном, кишечном соке при энтеральном введении, вещество диффундирует к участку абсорбции,

т. е. к рецепторам мембран эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка, кишок, полости рта, белковых молекул.

Лекарственные формы классифицируют по консистенции: жидкие, мягкие, твердые, аэрозольные. Среди лекарственных форм различают следующие: аэрозоли, гранулы, драже, капли, капсулы, лекарственные сборы, линименты, липосомы, мази, настои, отвары, настойки, пасты, пилюли, пластыри, пленки глазные, пленки лекарственные, порошки, растворы, слизи, смеси (микстура), суппозитории, суспензии, таблетки, экстракты, эмульсии. Группирование лекарственных форм производится, следующим образом (табл. 1).

Все лекарственные формы в зависимости от пути введения подразделяют на формы парентеральные (внутрисосудистые, полостные и наружные) и энтеральные. Каждая из этих групп включает лекарства в дозированных формах, все чаще классифицируемых в соответствии с методами их введения в организм. Так, лекарства для инъекций могут быть в виде водных растворов, эмульсий, суспензий; они стерильны, изотоничны или гипертоничны по отношению к плазме крови. При поступлении в кровоток лекарственное вещество минует абсорбционные барьеры. Этот путь введения используют для достижения быстрого эффекта.

Таблица 1

Классификация лекарственных форм по консистенции и названию

По консистенции	По названию
жидкие	капли, линименты, настои, настойки, отвары, растворы, слизи, суспензии, смеси (микстуры), экстракты, эмульсии
мягкие	липосомы, мази, пасты, пилюли, пластыри, пленки, суппозитории (свечи)
твердые	гранулы, драже, капсулы, порошки, спансулы, таблетки
аэрозольные	аэрозоли

Высвобождение и всасываемость лекарственного вещества из таблетированных лекарственных форм (энтеральное применение) чаще будут неодинаковыми. В связи с этим различают таблетки для перорального использования, подъязычные и защечные, имплантируемые, для приготовления инъекционных растворов. При энтеральном введении лекарственных препаратов фармакологическому действию предшествуют процессы абсорбции.

Лекарственное вещество, освобождается из лекарственной формы, затем через эпителиальные клетки слизистой оболочки пищеварительного тракта всасывается и поступает в кровь, распределяясь по органам и тканям организма. Достижение фармакологического эффекта происходит медленно.

Некоторые лекарственные средства (например, бензилпенициллин, инсулин) разрушаются в кислой среде желудка или ферментами в кишечнике, поэтому их можно вводить только парентерально.

Фаза «фармацевтической доступности», таким образом, предопределяет результативность фармакокинетической и фармакодинамической фазы и зависит, главным образом, от пути введения и вида лекарственной формы.

Фармакокинетический процесс при энтеральном введении

Одним из наиболее распространенных путей введения лекарств, является прием внутрь (пероральное применение). В этом случае, поступающие в организм лекарственные вещества вовлекаются в однонаправленные процессы: всасывание, абсорбцию, распределение, биотрансформацию и выведение (экскреция).

Схема фармакокинетического процесса при энтеральном введении лекарств отражена в рис 12.

1. Превращение лекарств в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)

Поступление в организм человека лекарств – ксенобиотиков нарушает «химическую чистоту» внутренней среды, вступая в соприкосновение с защитными гомеостатическими механизмами. Поэтому, процесс нейтрализации и инактивации лекарственных веществ при энтеральном введении, может осуществляться уже в желудочно-кишечном тракте под действием рН среды различных естественных секретов, таких как, желудочный сок, желчь, кишечный сок и др.; а также ферментов и компонентов пищи, что может задерживать их всасывание и влиять на биологическую активность.

1.1. Влияние рН среды на активность ксенобиотиков

Энтеральное введение лекарств в пищеварительный тракт предопределяет их контакт (взаимодействие) со многими ингредиентами, являющимися естественными продуктами, вырабатываемыми в органах и тканях пищеварительной системы или представляющими собой компоненты пищи.

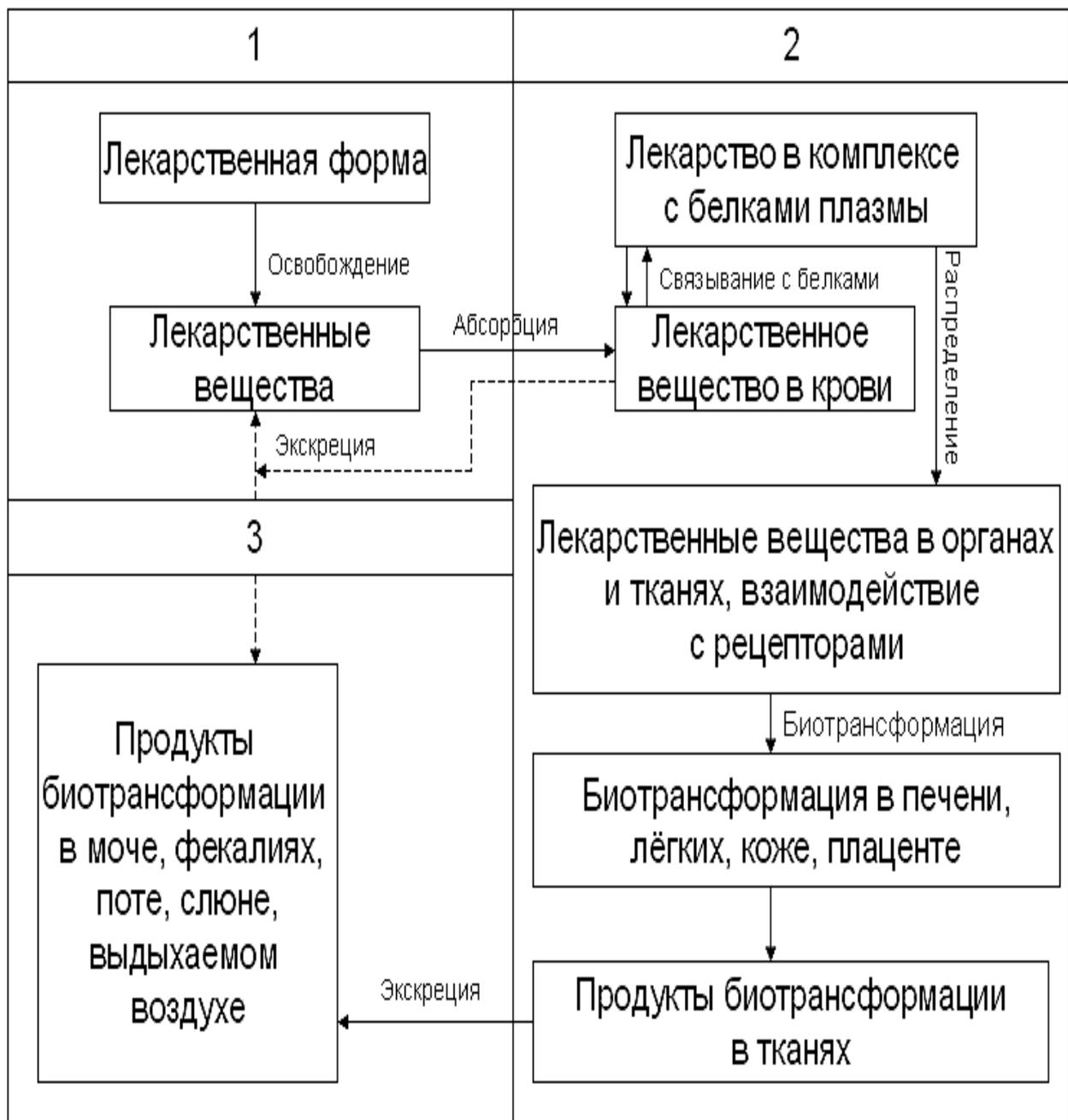


Рис. 12. Схема фармакокинетики лекарств при энтеральном введении

Примечание: 1 – превращение лекарственных форм в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ); 2 – превращение лекарственных веществ в крови, органах, тканях; 3 – экскреция продуктов биотрансформации лекарственных веществ во внешнюю среду

К числу естественных продуктов относятся: слюна, желудочно-кишечные гормоны (гастрин, холецистокинин, панкреозимин, пептид–ингибитор подвижности и секреции желудка, вазоактивный кишечный пептид, самостатин и др.); желудочный сок (муцин, соляная кислота, пепсин); внутренний фактор – гликопротеин; секрет поджелудочной железы; желчь; кишечный сок, содержащий ферменты, а также муцин и другие углеводы; содержимое толстой

кишки и др. Так, например, под влиянием кислого содержимого желудка частично инактивируется эритромицин, олеандомицин, циклосерин, линкомицин, бензилпеницилин и др. В кислой среде желудка уротропин распадается на составные части – формальдегид и аммиак, ацетилсалициловая кислота (аспирин) – на салициловую и уксусную кислоты; сердечные гликозиды освобождают агликоны и т. д.

1.2. Влияние ферментов на активность ксенобиотиков

Последовательные процессы химической трансформации различных молекул в ЖКТ могут совершаться под влиянием ферментов. При этом биогенные вещества, являясь естественными субстратами ферментов, превращаются со скоростями, характерными для каталитических свойств данных ферментов, в то время как судьба ксенобиотиков зависит от наличия ферментов, способных катализировать их превращение. Если ферменты, катализирующие превращение данных ксенобиотиков отсутствуют, то такие чужеродные вещества метаболически инертны. Их дальнейшая судьба в организме описывается только процессами всасывания, транспорта и выделения.

1.3. Влияние пищи на ионизацию и стабильность лекарств

Наличие пищи в пищеварительном тракте, в зависимости от количества и состава, может по-разному сказываться на рН среды, осмотическом давлении, моторике и секреции желудка и кишечника, что в свою очередь, может также влиять на ионизацию и стабильность лекарств, время прохождения их по пищеварительному тракту, всасывание и т. д.

В результате взаимодействия лекарств с ингредиентами пищи и пищеварительными соками часть лекарств также подвергается различным видоизменениям, приводящим к изменению структуры и вместе с тем силы терапевтического действия: инактивированию, активированию, в некоторых случаях усилению токсических свойств.

Например, показано, что при приеме ацетилсалициловой кислоты с пищей (белковой, жировой, углеводной) всасывание уменьшается примерно в 2 раза, что приводит к снижению его эффективной терапевтической концентрации в крови, одновременно снижается раздражающее действие на стенки желудка.

В то же время, под влиянием пищи (особенно жирной) значительно увеличивается всасывание дифенина, препаратов брома,

калия, лития, тразикора. Метронидазола, седуксена, фурадонина, что повышает резорбтивное действие данных лекарств. Под влиянием липидов пищи образующийся при гидролизе салола в щелочной среде кишечника фенол слабее действует на бактерии, так как в меньшем количестве проникает через клеточную стенку микробов. Жирная пища приводит к резкому усилению всасывания ряда антигельминтных препаратов (тетрахлорэтилена), что снижает терапевтическую эффективность данного лекарства, действующего в просвете кишечника на гельминты, но одновременно с этим повышает токсическое действие на печень и почки больного. Фурадонин, введенный вместе с жирной пищей, дольше задерживается в желудке, где растворяется и распадается, что в конечном итоге, приводит к уменьшению его концентрации в кишечнике – месте наибольшего всасывания, а следовательно к снижению его терапевтической эффективности

К лекарственным препаратам, способным образовывать нерастворимые комплексы с компонентами пищи, относятся: антибиотики тетрациклинового ряда, взаимодействующие с кальцием молока, творога, кефира и других молочных продуктов; препараты железа с танином, содержащимся в составе чая, фруктов, а также фитином пшеницы и ореха; алкалоиды, взаимодействующие с танином чая и фруктов; препараты кальция со щавелевой, уксусной, угольной, лимонной кислотами, образующимися в результате переваривания пищи, и желчными кислотами; сульфаниламиды, сердечные гликозиды, антикоагулянты с белками пищи и т. д.

В связи с указанными выше данными необходимо корректировать время приема лекарств и время приема, а также качество пищи.

Как правило, процесс сложной химической обработки в желудке и двенадцатиперстной кишке, завершается либо всасыванием в кровь, либо напротив, выделением ксенобиотика во вне с содержимым прямой кишки.

Процессы всасывания лекарственных веществ в основном осуществляются в тонком кишечнике, так как эта часть желудочно-кишечного тракта имеет наибольшую всасывающую поверхность. В тонком кишечнике абсорбируются даже слабые кислоты (например, аспирин), которые не ионизируются в кислой среде желудка (в присутствии соляной кислоты). Из желудочно-кишечного тракта лекарства всасываются в систему воротной вены и с током крови поступают в печень.

2. Превращение лекарственных веществ в крови, тканях и органах

2.1. Связывание с белками крови

Абсорбируясь из кишечника, лекарственные вещества с током крови распределяются по организму. В крови многие лекарственные вещества находятся или в свободном состоянии, или связываются с белками плазмы крови. Основную роль в доставке лекарственных веществ к органам и тканям играют белки крови – альбумины, реже в транспорт веществ вовлекаются глобулины. Процент связанного ксенобиотика колеблется от 1 до 99 % в зависимости от его физико-химических свойств и содержания в крови основного белка-переносчика альбумина. Связанная с белками фракция является своеобразным носителем, от которого вещество постепенно отделяется и поступает в различные ткани и клетки организма. Связь с белками плазмы, как правило, непрочная, и некоторые эндогенные вещества, например жирные кислоты, могут вытеснять токсиканты, облегчая тем самым их поступление в ткани. Концентрация же свободных жирных кислот возрастает и в крови при стрессе, гипоксии или ацидозе, поэтому эти патологические состояния усугубляют токсический эффект. Из плазмы крови жирорастворимые неионизированные молекулы быстрее, а ионизированные медленнее поступают в ткани. Более быстро ксенобиотики поступают в ткани с интенсивным кровоснабжением, такие, как мозг, печень, почки, сердце, легкие.

2.2. Распределение и фиксация лекарственных веществ в органах и тканях

Поступление лекарственных веществ в клетки-мишени, осуществляется различными видами транспорта и зависит от различных факторов: химического строения, физических свойств, размера молекулы, характера ионизации, наличия и расположения рецепторов к данному веществу. Поскольку мембрана клеток состоит из билипидного слоя, через неё легко проходят липофильные вещества. Для липофильных лекарственных веществ рецепторы расположены не на поверхности мембран, а внутри клетки, локализуясь в цитоплазме, митохондриях и ядре. Вступая во взаимодействие с рецептором, лекарственное вещество индуцирует фармакологический эффект определённой силы, что принято называть понятием фармакодинамика (от греч. *Dynamis* – сила).

Развитие фармакологического эффекта может достигаться вследствие частичной трансформации ксенобиотика под действием микросомальных ферментов, катализирующих реакции введения дополнительных функциональных групп, путем С-гидроксилирования, N-гидроксилирования. Однако основное предназначение системы микросомального окисления связано с инактивацией и обезвреживанием чужеродных веществ.

Наибольшая опасность и возникновение неблагоприятных побочных эффектов при использовании лекарственных препаратов, обусловлена их способностью к фиксации в органах и тканях, которая зависит от следующих факторов:

- от способности растворяться в липидах;
- от наличия в организме человека больших количеств нейтрального жира, поскольку существуют вещества, избирательно накапливающиеся в жировой ткани (например, барбитураты, хлорированные углеводородные пестициды, причем последние, вследствие их химической стабильности, долгое время сохраняются на постоянном уровне);
- от способности связываться с белками, например, салицилазосульфопиридин – антибактериальный препарат, обладает сродством к эластину и коллагену, поэтому способен в значительной степени связываться с соединительной тканью в брюшной, плевральной и синовиальной жидкостях; тетрациклиновые антибиотики обладают сродством к костной и зубной тканям, поэтому концентрируются в кальцифицирующих тканях, обуславливая характерное оранжевое окрашивание; транквилизатор хлорпромазин и его метаболиты локализуются в мозге, частично в коре мозга);
- от способности связываться с нуклеиновыми кислотами, например, актиномицин взаимодействует с ДНК, препятствуя зависящему от ДНК синтезу РНК.

2.3. Механизмы обезвреживания ксенобиотиков в органах и тканях.

В биотрансформации чужеродных лекарственных веществ в организме человека принимают участие различные органы и ткани – печень, легкие, кожа, почки, плацента (рис. 13). Однако наиболее активно процессы биотрансформации лекарств протекают в печени, что связано с выполнением этим органом детоксикационной, барьерной и экскреторной функции. Особенно выражено влияние

печени на биотрансформацию при введении лекарств через пищеварительный тракт.

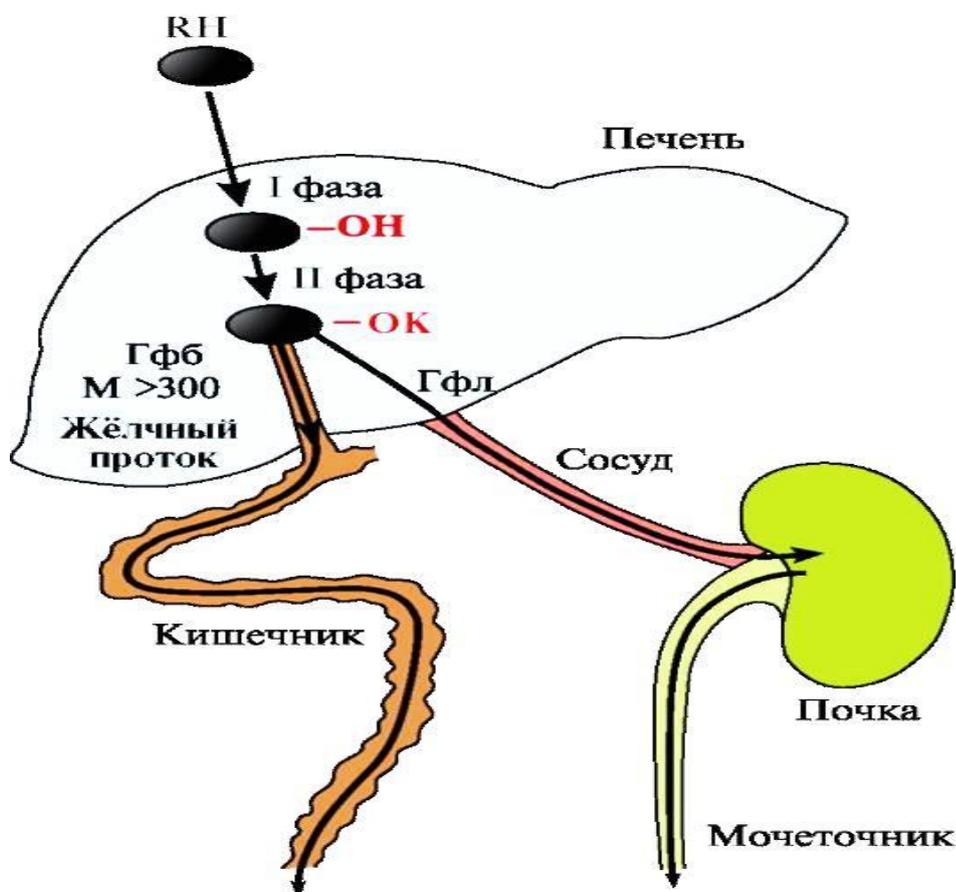


Рис. 13. Роль печени и других органов в биотрансформации лекарств

Поскольку лекарственные вещества чужеродны для организма человека, то не существует единых закономерных путей их превращения, следовательно пути адаптации организма к различным чужеродным агентам различны. Их называют биотрансформацией, условно выделяя лишь две фазы: I- модификации; II- конъюгации (рис. 14).

- **Реакции первой фазы (модификация)**

Основными реакциями первой фазы являются реакции восстановления, гидролиза и окисления. Наиболее изучены процессы окисления, протекающие на мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума (ЭПР) печени, где есть окислительная система (рис. 15), катализирующая гидроксилирование большого числа разных субстратов. Поскольку при выделении эндоплазматического ретикулума из клеток мембрана распадается на части, каждая из которых образует замкнутый

пузырек – микросому, процесс принято называть – **микросомальным окислением.**

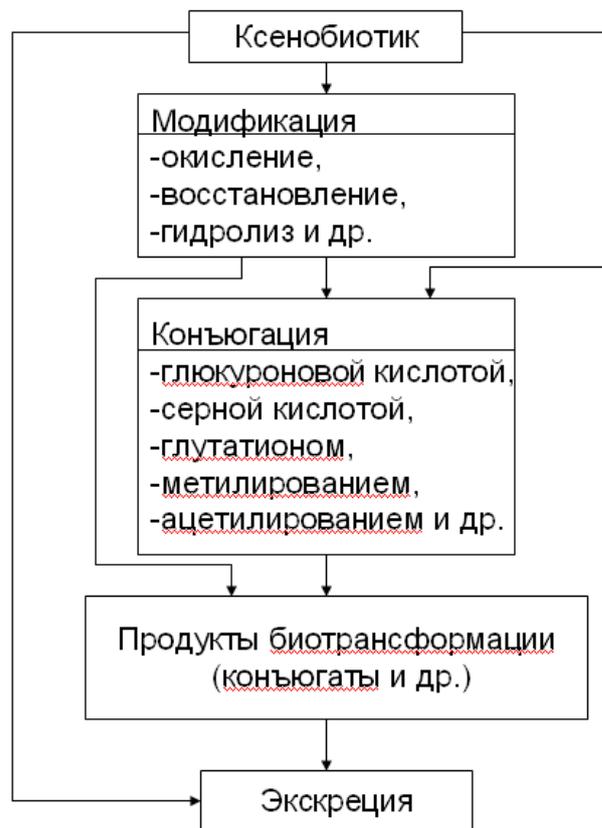


Рис. 14. Фазы биотрансформации чужеродных веществ (ксенобиотиков)

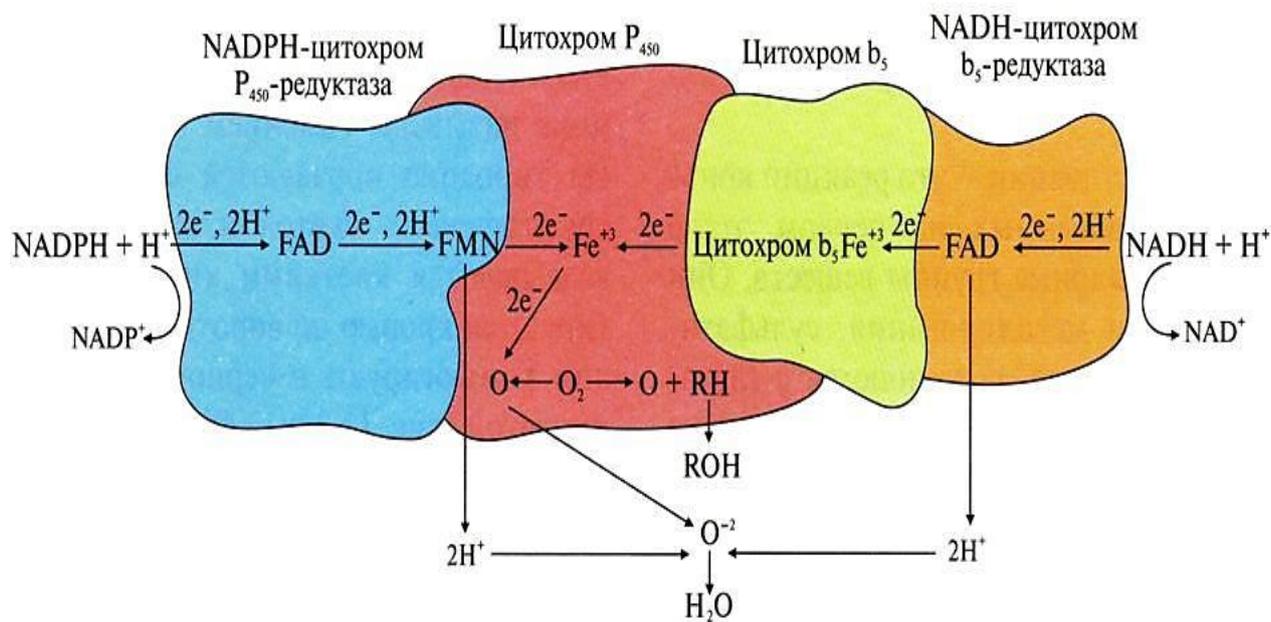


Рис. 15. Микросомальная система окисления

Процесс протекает с использованием молекулярного кислорода, под действием микросомальных оксидаз локализованных в мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума (ЭР) и функционирующих в комплексе с двумя внемитохондриальными цепями переноса электронов (ЦПЭ). Основным компонентом внемитохондриальных цепей является цитохром P₄₅₀, относящийся по структуре к гемопroteинам. Цитохром P₄₅₀ играет ключевую роль в перераспределении атомов молекулярного кислорода. Механизм функционирования цитохрома P₄₅₀ выглядит следующим образом (рис. 16):

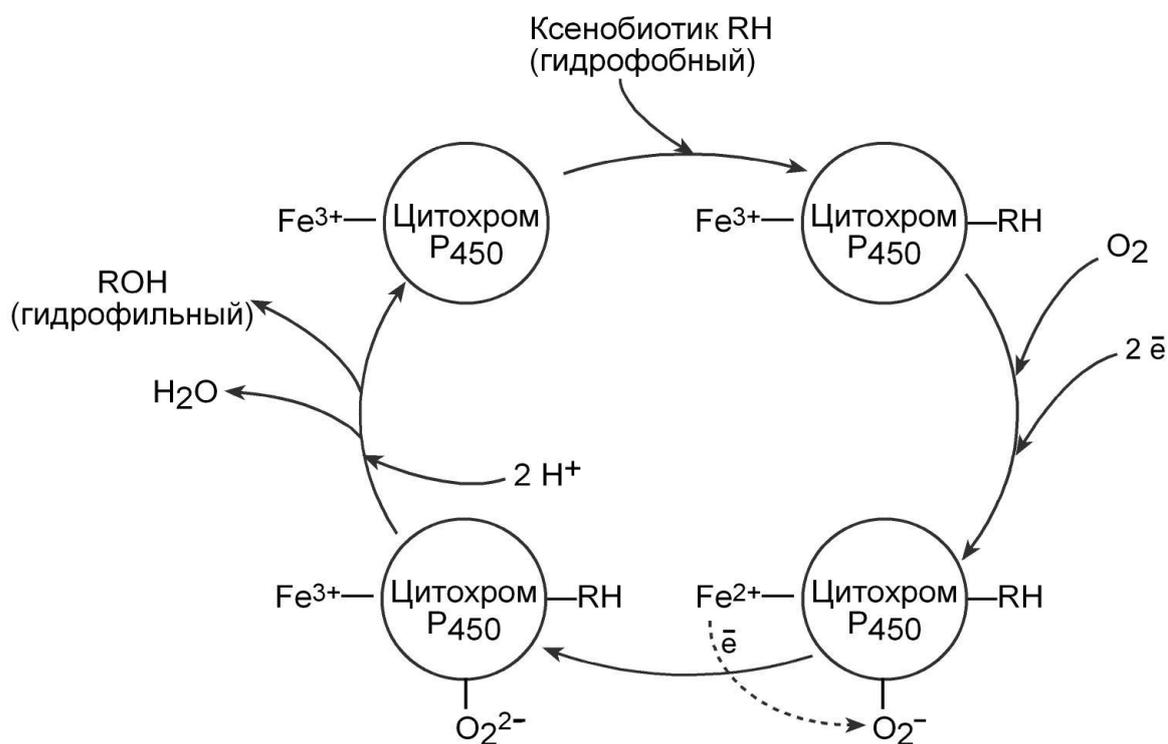
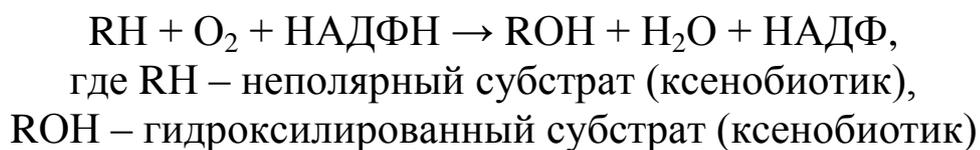


Рис. 16. Механизм функционирования цитохрома P₄₅₀

Многофункциональность микросомальных оксидаз выражается использованием молекулярного кислорода на разные нужды. Один атом кислорода расходуется на образование гидроксильной группы субстрата (ксенобиотика), а второй восстанавливается, образуя воду. Реакцию микросомального окисления можно представить уравнением:



Так в результате микросомального окисления гидрофобные вещества гидроксилируются, преобразуясь в растворимые структуры, легко выводимые из организма.

Помимо ксенобиотиков микросомальные оксидазы катализируют биотрансформацию эндогенных стероидов, ненасыщенных жирных кислот, простагландинов. Эти монооксигеназы, участвуя в метаболизме липотропных ядов и лекарственных веществ, катализируют такие реакции окисления как С-гидроксилирование в алифатической цепи, в ароматическом и алициклических кольцах и в алкильных боковых цепях, N-гидроксилирование, O-, N, S-деалкилирование, окислительное дезаминирование, десульфирование и эпоксилирование.

Эти ферменты также, катализируют реакции восстановления ароматических нитро- и азосоединений, реакции восстановительного дегалогенирования. В результате этих реакций ксенобиотики приобретают реактивные группы – OH, -COOH, -NH₂, -SH и др. Образующиеся модифицированные ксенобиотики легко вступают в реакции конъюгации с образованием малотоксичных соединений, которые затем выводятся из организма в основном с мочой, желчью и калом.

Другим следствием модификации (реакций первой фазы) лекарственных веществ в органах и тканях является изменение активности. Образующиеся модифицированные ксенобиотики могут обладать меньшей активностью, чем сами лекарства. Иногда в результате модификации они становятся более активными, чем в первоначальном состоянии. Например, диазепам (транквилизатор) модифицируется в активные формы – нордiazепам и оксазепам. Пролекарства сами не активны, но в организме в процессе модификации превращаются в активные вещества.

Реакции биотрансформации, в которых образуются продукты, имеющие большую токсичность по сравнению с исходным ксенобиотиком, называются реакциями биоактивации. Существует много примеров подобных реакций, причем наиболее известна реакция превращения инсектицида паратиона в параоксон. Паратион принадлежит к органотиофосфатам, нейротоксичность которых основана на их взаимодействии с ферментом ацетилхолинэстеразой. Сродство этого энзима к параоксону во много раз выше, чем к исходному соединению – паратиону. Иными словами, реакция окисления, необходимая для превращения вещества в более

растворимое соединение, приводит к образованию продукта биоактивации.

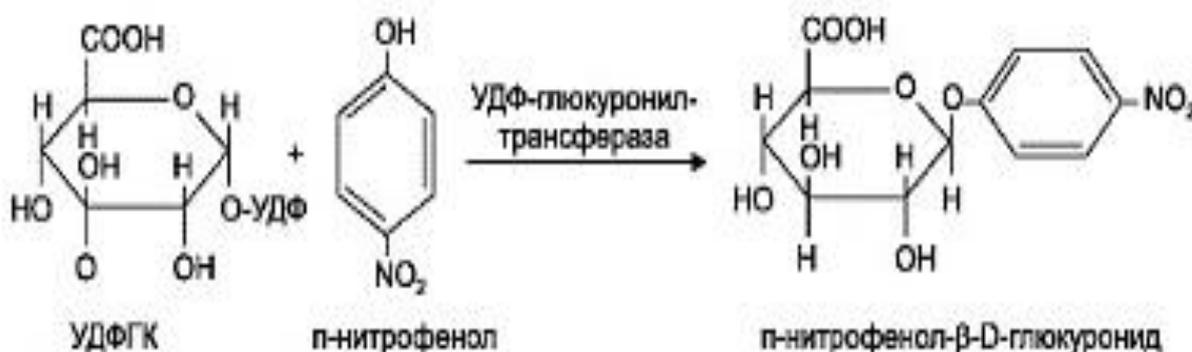
В результате биоактивации могут образовываться токсические интермедианты, индуцирующие патологические процессы в организме.

- Реакции второй фазы (конъюгация)

Реакции конъюгации в биотрансформации лекарственных веществ представляют собой биосинтетические процессы, в результате которых лекарственные вещества или их модифицированные формы, образующиеся на первом этапе, взаимодействуют с эндогенными субстратами, такими как глюкуроновая кислота, глицин, сульфат, ацетат, метил, глутатион, образуя нетоксичные конъюгаты, легко выводимые через почки из организма.

Все ферменты, функционирующие во второй фазе обезвреживания ксенобиотиков, относят к классу трансфераз. Они характеризуются широкой субстратной специфичностью:

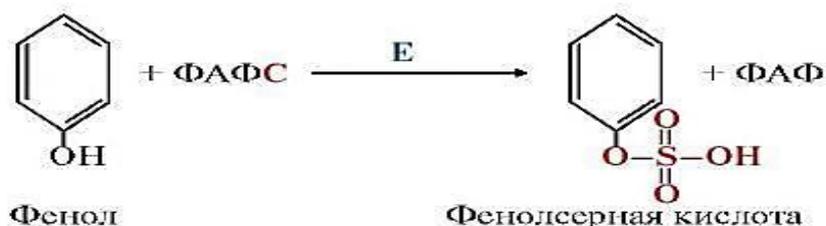
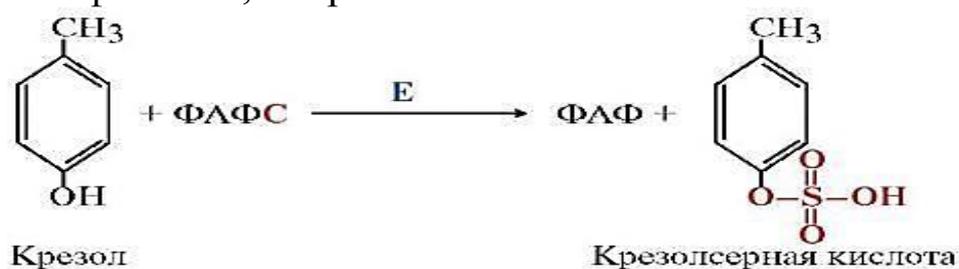
- УДФ-глюкуронилтрансферазы. Среди реакций конъюгации наиболее важными в количественном отношении являются реакции образования глюкуронидов. Образование глюкуронидов является двухстадийным процессом, который включает, во-первых, биосинтез коферментного донора, уридиндифосфоглюкуроновой кислоты и, во-вторых, перенос посредством УДФ-трансглюкуронидаз глюкуронидной части УДФГК на молекулу вещества, образованного в ходе микросомального окисления.



Кроме лекарственных и других чужеродных соединений, глюкуронированию подвергаются многие клеточные метаболиты (билирубин, тироксин, эстрон, тестостерон).

- Сульфотрансферазы. Цитоплазматические сульфотрансферазы катализируют реакцию конъюгации, в ходе которой остаток серной

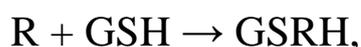
кислоты (-SO₃H) от 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфата (ФАФС) присоединяется к фенолам, спиртам или аминокислотам.



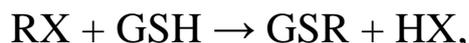
- Глутатионтрансферазы. Особое место среди ферментов, участвующих в обезвреживании ксенобиотиков, инактивации нормальных метаболитов, лекарств, занимают глутатионтрансферазы (ГТ). Глутатионтрансферазы функционируют во всех тканях и играют важную роль в инактивации собственных метаболитов: некоторых стероидных гормонов, простагландинов, билирубина, желчных кислот, продуктов перекисного окисления липидов.

Известно множество изоформ ГТ с различной субстратной специфичностью. В клетке ГТ в основном локализованы в цитозоле, но имеются варианты ферментов в ядре и митохондриях. Для работы ГТ требуется глутатион (GSH). Глутатион представляет собой трипептид Глу-Цис-Гли (остаток глутаминовой кислоты присоединен к цистеину карбоксильной группой радикала). ГТ обладают широкой специфичностью к субстратам, общее количество которых превышает 3000. ГТ связывают очень многие гидрофобные вещества и инактивируют их, но химической модификации с участием глутатиона подвергаются только те, которые имеют полярную группу. То есть субстратами служат вещества, которые, с одной стороны, имеют электрофильный центр (например, OH-группу), а с другой стороны – гидрофобные зоны. Обезвреживание, т. е. химическая модификация ксенобиотиков с участием ГТ, может осуществляться тремя различными способами:

- путем конъюгации субстрата R с глутатионом (GSH):



- в результате нуклеофильного замещения:



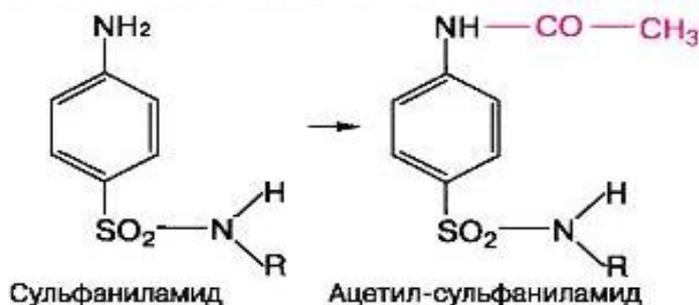
- восстановления органических пероксидов до спиртов:



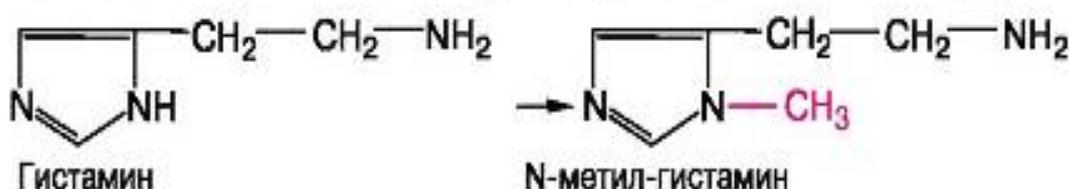
В реакции: OOH – гидропероксидная группа, $GSSG$ – окисленный глутатион.

Система обезвреживания с участием ГТ и глутатиона играет уникальную роль в формировании резистентности организма к самым различным воздействиям и является наиболее важным защитным механизмом клетки. В ходе биотрансформации некоторых ксенобиотиков под действием ГТ образуются тиоэфиры, которые затем превращаются в меркаптаны, среди которых обнаружены токсические продукты. Но глутатионовые конъюгаты с большинством ксенобиотиков менее реакционно-способны и более гидрофильны, чем исходные вещества, а поэтому менее токсичны и легче выводятся из организма:

- **Ацетилтрансферазы.** Ацетилтрансферазы катализируют реакции конъюгации – переноса ацетильного остатка от ацетил-КоА на азот группы – SO_2 , NH_2 , например в составе сульфаниламидов, гидразидов изоникотиновой кислоты (фтивазид, ацетанилид, тубазид), анилина и др. ароматических амидов.



- **Метилтрансферазы.** Метилирование чрезвычайно распространенная реакция биотрансформации лекарственных веществ, использующая в качестве донора метильной группы кофермент S-аденозилметионин.



- Глицинтрансферазы. Конъюгация с глицином и другими аминокислотами является характерной метаболической реакцией ароматических карбоновых кислот, таких, как бензойная и гетероциклические карбоновые кислоты. Механизм пептидной конъюгации заключается в образовании коэнзим-А-производных чужеродных карбоновых кислот, которые взаимодействуют с глицином. В результате образуется гиппуровая кислота и выделяется свободный коэнзим А.

Во второй фазе обезвреживания (реакции конъюгации) принимают участие и некоторые другие ферменты. Эпоксидгидролаза (эпоксидгидратаза) присоединяет воду к эпоксидам бензола, бензпирена и другим полициклическим углеводородам, образованным в ходе первой фазы обезвреживания, и превращает их в диолы.

Эпоксиды, образовавшиеся при микросомальном окислении, являются канцерогенами. Они обладают высокой химической активностью и могут участвовать в реакциях неферментативного алкилирования ДНК, РНК, белков. Химические модификации этих молекул могут привести к перерождению нормальной клетки в опухолевую.

3. Экскреция лекарственных веществ и продуктов их биотрансформации

Экскреция является заключительным этапом фармакокинетического процесса, осуществляется через почки, легкие, кожу, кишки, слюнные, потовые, сальные железы, а также молочные железы при лактации.

В зависимости от активности ферментов I и II фаз зависит то, насколько быстро лекарственное вещество будет выводиться из организма человека. Так как пути биотрансформации лекарств различны, следует знать, что одни лекарственные вещества могут выводиться из организма в неизменном виде, а другие в виде продуктов биотрансформации (конъюгатов). Кроме того, пути их выведения различны и зависят от свойств ксенобиотика. Основное количество ксенобиотиков и продуктов их биотрансформации покидает организм с мочой, почки являются основным экскреторным органом. При этом скорость выведения ксенобиотиков и их конъюгатов через почки оценивается так называемым почечным клиренсом (от англ. clearance- очищение, опорожнение). Поскольку

основной процесс биотрансформации чужеродных веществ осуществляется в печени, то важно знать и о существовании понятия «печеночный клиренс», зависимый от кровотока через печень (у взрослого человека с массой тела в среднем 70 кг кровотоки составляют 1,2–1,5 мл/мин). Располагая механизмами не только пассивного, но и активного транспорта, клетки печени обладают большой экскреторной способностью, выделяя лекарственные вещества с желчью в кишечник. Кроме того, лекарственные вещества и продукты их биотрансформации могут выводиться с секретом бронхиальных желез, с молоком матери, потом, слюной, выдыхаемым воздухом.

3.1. Почечная экскреция – основной путь удаления из организма лекарственных веществ и продуктов их трансформации. В ее основе лежат три физиологических процесса: 1) клубочковая фильтрация (вода, неэлектролиты, глюкоза, аминокислоты и белки с молекулярной массой ниже 60 000); 2) канальцевая секреция (этим путем попадают в мочу лекарственные вещества, являющиеся органическими кислотами: пенициллины, салицилаты, аминокислоты, хлортиазид, фуросемид, ацетазоламид, бутадиион; или органическими основаниями: гистамин, холин, дофамин, хинин и т. д.); 3) канальцевая реабсорбция – процесс обратного всасывания метаболитов и чужеродных веществ в канальцах нефрона, которым подвергаются неионизированные формы лекарственных веществ.

Изменение pH мочи может привести к увеличению экскреции одних веществ (или их метаболитов) и уменьшению экскреции других лекарственных веществ. Так, например, при подщелачивании мочи снижается экскреция противогистаминных средств, хинина, антипирина, теофилина.

При назначении лекарственных препаратов следует помнить, что функция почек с возрастом снижается, поэтому у многих пожилых людей величина клубочковой фильтрации уменьшается. Следовательно, назначение химических лекарственных препаратов, применительно лицам, повышенного риска – пожилые и старые люди, а также тем, кто страдает функциональной недостаточностью почек и печени, требует особой осторожности.

3.2. Экскреция лекарственных веществ печенью

Печень активно участвует в выведении продуктов биотрансформации многих лекарственных веществ с желчью в кишечник. При этом ряд лекарств (например, фенолфталеин,

тетрациклин и др.) снова реабсорбируются в кишечнике – происходит так называемая кишечно-печеночная циркуляция. Метаболически инертные лекарственные вещества выводятся с фекальными массами в неизменном виде.

Выведение лекарственных веществ из печени с желчью имеет важное значение при применении антибиотиков (тетрациклина, олеандомицитина, эритромицина) концентрирующихся в желчи и оказывающих здесь свое антимикробное действие при диагностике нарушений экскреторной функции печени.

3.3. Экскреция лекарственных веществ легкими

Через легкие удаляются в основном летучие и газообразные вещества, например, ингаляционные наркотики, а также продукты печеночной биотрансформации токсических веществ – этанола, хлорированных углеводов.

3.4. Экскреция со слюной

Сульфаниламидные препараты выделяются в слюну околоушной железы человека. Также существует предположение, что пенициллин активно выделяется слюнными железами.

3.5. Экскреция с молоком

Известно, что лекарства, принятые матерью, могут попасть к грудному ребенку. Так, этиловый спирт, аспирин, барбитураты, кофеин, морфин, никотин и другие медикаменты выделяются с молоком матери.

Экскреция другими путями (кожа, потовые железы) имеет вспомогательное значение.

Фармакодинамика

Механизмы действия лекарственных средств опосредованные через взаимодействия со специфическими рецепторами, ферментами и мембранами клеток подробно изучаются в курсе общей фармакологии. Поэтому, характеризуя фазу фармакодинамики уместно остановиться лишь на некоторых основных механизмах действия.

Рецепторный механизм. Под рецепторами понимают макромолекулярные структуры, обладающие избирательной чувствительностью к определенным химическим соединениям. При взаимодействии лекарственных средств с рецепторами происходят биохимические и физиологические изменения в организме, сопровождающиеся тем или иным клиническим эффектом. Если лекарственное вещество прямо возбуждает и повышает

функциональную активность рецепторов, то их называют агонистами, а если они препятствуют действию специфических агонистов, то их относят к группе антагонистов. Различают конкурентный и неконкурентный антагонизм. О конкурентном антагонисте идет речь в том случае, когда лекарственное вещество конкурирует с естественным медиатором за места связывания с рецептором.

Рецепторы в зависимости от чувствительности к ним естественных медиаторов и их антагонистов разделяются на холинергические, адренергические, пуринергические, допаминовые, серотониновые, опиатные и др.

Ферментативный механизм. Рецепторными молекулами-мишенями часто являются ферменты. Это специфические белки, являющиеся биологическими катализаторами и активирующие биохимические реакции в организме. Механизм действия многих лекарственных веществ связан с их способностью ингибировать различные ферменты. Примерами таких веществ являются:

- антихолинэстеразные средства (усиливают действие ацетилхолина, блокируя ацетилхолинэстеразу);
- ингибиторы карбоангидразы (диуретики);
- ингибиторы циклооксигеназы (нестероидные противовоспалительные средства);
- ингибиторы моноаминоксидазы (антидепрессанты).

Мембранный (физико-химический) механизм. Связан с влиянием лекарственных веществ на токи ионов (натрия, калия и др.), определяющих трансмембранный электрический потенциал. По такому механизму действуют средства для наркоза, антиаритмические препараты, местные анестетики и др.

Механизмы прямого химического взаимодействия. В этом случае лекарственные вещества способны взаимодействовать с молекулами или ионами внутри или вне клетки: связывание железа дефероксамином, соляной кислоты – антацидными средствами и пр. Применительно к химиотерапевтическим средствам их лечебный эффект зависит от взаимодействия с клетками-мишенями или клеточными органеллами (будь то возбудители инфекционных заболеваний или опухолевые и другие клетки). Тем не менее многие химиотерапевтические вещества (или продукты их метаболизма) не остаются индифферентными к макроорганизму. Например, пенициллиновая кислота – производное пенициллина – может быть детерминантной группой сильного аллергена; аминогликозидные

антибиотики взаимодействуют с определенными клетками нервной системы, что может сказываться на понижении зрения и слуха.

В организме человека имеются также рецепторы и для собственных метаболитов, например, для эндорфинов и энкефалинов или опиоидных пептидов.

Вариабельность фармакокинетики

Известно, что пациенты могут по-разному реагировать на введение одного и того же лекарственного средства: одному больному оно помогает, а для другого оказывается бесполезным и даже токсичным. Кроме того, также известно, что не может существовать единого терапевтического диапазона концентраций лекарственного вещества одинакового для всех без исключения людей. Данные факты являются подтверждением того, что фармакокинетика лекарственных веществ зависит от ряда факторов, среди которых, выделяют следующие.

- *Возрастные особенности.* Чувствительность к лекарственным средствам меняется в зависимости от возраста. Например, у новорожденных активность метаболизма лекарств в первый месяц жизни существенно отличается от взрослых. Это связано с недостаточностью многих ферментов, участвующих в биотрансформации лекарственных веществ, функции почек, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, недоразвитием ЦНС. Так, новорожденные более чувствительны к некоторым веществам, влияющим на ЦНС (в частности, к морфину). Очень токсичен для них левомецитин; это объясняется тем, что в печени у новорожденных малоактивны ферменты, необходимые для его биотрансформации. В пожилом возрасте метаболизм лекарственных веществ протекает менее эффективно: снижается функциональная активность печени, нарушается скорость экскреции препаратов почками. В целом чувствительность к большинству лекарственных средств в пожилом возрасте повышена, в связи с чем их доза должна быть снижена.

- *Половые различия.* Экспериментальным путем выявлено, что у взрослых самцов крыс многие чужеродные соединения «метаболизируются» быстрее, чем у взрослых самок. Это обусловлено действием половых гормонов на синтез ферментов микросомального окисления, так как эффект проявляется только при достижении половой зрелости и исчезает при кастрации животных.

- *Беременность.* В конце беременности заметно уменьшается глюкуронидная конъюгация ксенобиотиков, по-видимому, из-за наличия в тканях прогестерона – ингибитора глюкуронилтрансферазной активности в печени и других тканях.
- *Факторы окружающей среды.* Существенное влияние на метаболизм лекарственных веществ в организме оказывают также факторы окружающей среды, такие как ионизирующая радиация, температура, и др.
- *Генетические факторы.* Индивидуальные различия в метаболизме лекарственных препаратов и в реакциях на препараты объясняют генетическим полиморфизмом, т. е. существованием в популяции изоформ некоторых ферментов биотрансформации. В ряде случаев, повышенная чувствительность к лекарственным средствам может быть обусловлена наследственной недостаточностью некоторых ферментов, участвующих в химической модификации. Например, при генетической недостаточности холинэстеразы плазмы крови длительность действия миорелаксанта дитилина резко возрастает и может достигать 6–8 ч и более (в обычных условиях дитилин действует в течение 5–7 мин). Известно, что скорость ацетилирования противотуберкулезного средства изониазида варьирует довольно широко. Выделяют лиц с быстрой и медленной метаболизирующей активностью. Считают, что у лиц с медленной инактивацией изониазида нарушена структура белков, регулирующих синтез фермента ацетилтрансферазы, обеспечивающего конъюгацию изониазида с ацетильным остатком.

Изучение индивидуальной вариабельности скоростей биотрансформации лекарств привело к возникновению нового направления медицинской биохимии и молекулярной генетики, называемого фармакогенетика.

Биохимические аспекты повышения биодоступности лекарственных препаратов

Повышение биодоступности лекарственных препаратов возможно путем использования носителей лекарственных веществ. Роль лекарственных носителей выполняют различные коллоидные системы пассивно или активно доставляющие лекарства к местам их действия.

В настоящее время известны системы с регулируемым высвобождением лекарственных веществ. Такие системы имеют ряд преимуществ перед традиционными лекарственными формами – они

обеспечивают постоянство концентрации и фармакодинамики лекарства при сниженной курсовой дозе. Более того, регулируемое высвобождение может быть ненаправленным и направленным «прицельным», доставляющим лекарственное вещество в определенный орган, ткань, клетки или клеточные компартменты, или отсеки (лизосома, цитоплазма).

К таким лекарственным формам с регулируемым высвобождением относятся энтеральные осмотические системы для высвобождения лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте (пероральные или ректальные) и парентеральные – вагинальные, офтальмологические (например, ламины-пластинки), трансдермальные.

Энтеральные осмотические системы состоят из осмотического ядра, содержащего лекарственное вещество, и полупроницаемой мембраны с небольшим отверстием для выхода лекарственного вещества. Размер отверстия и скорость растворения действующего вещества в воде обеспечивают регулируемое поступление лекарства в окружающую ткань (орган, клетку и т. д.) за счет осмотического давления, нарастающего внутри мембранного объема; количество поступающей воды равно количеству раствора лекарственного вещества, «выталкиваемого» через отверстие.

К **парентеральным системам** доставки лекарственных веществ относятся такие формы как липосомы, микрокапсулы, микросферы, нанокапсулы и ниосомы.

Липосомы – концентрически замкнутые бислойные фосфолипидные мембраны (диаметр 20–50 нм; либо 200–1000 нм) предназначенные для внутрисосудистого, внутриполостного и наружного применения. При введении в кровоток или при попадании в кровь после введения в желудочно-кишечный тракт липосомы захватываются клетками ретикуло-эндотелиальной системы, локализованными, главным образом, в костном мозге, селезенке и печени, где подвергаются метаболическим превращениям. Это обстоятельство позволяет использовать липосомы для доставки лекарств в ретикуло-эндотелиальную систему и, таким образом, направленно воздействовать именно на эту ткань и орган. В липосомы включают различные лекарственные вещества синтетического и природного происхождения (например, ферменты, антибиотики) и даже хромосомы. Список лекарств, которые так или иначе связаны с липосомами, включает более 300 наименований, что

свидетельствует о перспективности этой лекарственной формы. Макромолекулы, особенно белки, часто ассоциируют с поверхностью липосом, поэтому в настоящее время в медицине их используют для заместительной ферментотерапии (в частности, для лечения лизосомальных заболеваний), для химиотерапии рака, для лечения некоторых паразитарных заболеваний, для внутрисуставного ревматоидного артрита и др. Использование липосом для доставки лекарств значительно уменьшает токсичность и увеличивает эффективность препаратов. Путем подбора мембранных компонентов можно получить липосомы, избирательно задерживающиеся в том или ином органе.

Микрокапсулы – это емкости, ограниченные полимерной оболочкой и содержащие лекарственное вещество (диаметр 2000 нм и более) синтетического либо природного происхождения.

Микросферы – матрица с диспергированным лекарством (диаметр их более 1 мкм). Изготавливают из синтетических или природных веществ.

Микрокапсулы и микросферы используют для доставки цитостатиков (метотрексан, митомицин С, 5-фторурацил, цисплатин) при лечении больных с карциномами мочевого пузыря, печени, почек, предстательной железы, что обеспечивает высокую эффективность.

Наносферы и нанокапсулы – это частицы с преимущественным диаметром 25–800 нм, изготавливаемые из полиакрил-2-цианакрилатов, изобутилцианакрилата, альбумина, желатина и др. с включенными или адсорбированными лекарственными веществами (например; диазепамом, инсулином, метотрексаном, простагландинами и пр.).

Нисомы – осмотически активные пузырьки, получаемые гидратированием смеси неионных ПАВ и холестерина, с включенными водорастворимыми лекарственными веществами. Диаметр их колеблется от 300 до 900 нм. По своему действию в организме напоминают липосомы.

Неорганические наночастицы – важнейший класс нанопереносчиков, относящийся к соединениям оксида кремния, а также различных металлов (золото, серебро, платина). Использование металлов придает переносчикам ряд уникальных свойств, т. е. их активность (высвобождение терапевтического агента) может быть модулирована термическим воздействием (инфракрасное излучение) или изменением магнитного поля.

Магнитные наночастицы – их преимущество связано с удержанием органических или неорганических наночастиц в определенном месте с помощью магнитного поля.

Пористые наночастицы – на сегодняшний день используются как эффективные противораковые препараты. Например, мезопористые наночастицы служат «ячейками» для лекарств, которые не могут без посторонней помощи проникнуть внутрь больной клетки. Основное достоинство такого метода состоит в полной биологической совместимости наночастиц, а пористая поверхность позволяет дополнительно прикрепить к ним специфические биологические маркеры раковых клеток, благодаря которым наночастицы будут попадать «по адресу».

Таким образом, использование коллоидных носителей лекарственных веществ и применение нанотехнологий в фармации рассматривается как общая платформа возможностей для направленной доставки препаратов, что с одной стороны, способствует снижению токсичности лекарств на организм, а с другой увеличению эффективности препаратов. Повышение биодоступности достигается подбором мембранных компонентов, позволяющих избирательно задерживаться в том или ином органе. Адресная доставка лекарств используется для достижения максимального терапевтического эффекта и важна, для того, чтобы молекулы попали к нужным клеткам, например, антидепрессанты в мозг, противовоспалительные средства – в места воспаления, антираковые препараты – в опухоль и т. д.

Лекарственный мониторинг и методы обнаружения лекарств

Для выявления отклонений реакций на лекарственные препараты отдельных индивидов, проводится лекарственный мониторинг. По его результатам определяется оптимальная доза лекарства для конкретного пациента, снижаются побочные эффекты, возможна и замена препарата.

Выбор объекта исследования зависит от многих факторов. В первую очередь, он определяется доступностью исследуемого материала. Как правило, наиболее удобными объектами исследования являются кровь и моча.

Благодаря развитию науки, создаются новые и совершенствуются старые методы для обнаружения ЛС в биологических жидкостях. Повышается их экспрессность, точность, селективность.

Существует большое число самых различных методов определения концентраций лекарств в биологических жидкостях: хроматографические, микробиологические, спектрофотометрические, полярографические, иммунологические (радиоиммунные, иммуноэнзимные), масс – спектроскопия, радиоизотопные методы и др. Безусловно, каждый метод определения концентрации обладает определенными достоинствами и недостатками. Описание некоторых методов:

- **Масс-спектрометрия** – один из наиболее совершенных методов анализа состава вещества. Масс-спектрометры обладают высокой чувствительностью, динамическим диапазоном и разрешением. Это позволяет проводить, например, анализ примесей при их относительном содержании менее 10^{-9} , определять элементный и изотопный состав пробы с большой точностью. Применение масс-спектрометрии в биохимии и затем в медицине привело к революции в этих науках, а создание нового масс-спектрометрического метода анализа сложных биоорганических соединений посредством десорбции ионов из органической матрицы импульсным лазерным излучением (МАЛДИ) было отмечено Нобелевской премией по химии за 2002 год.

- **Иммунологические методы.** Применение подобных методов сопряжено с определенными трудностями: необходимы специальная аппаратура и наборы. Кроме этого, стоимость наборов достаточно высока и определение, даже разовое, обходится достаточно дорого. Применение микробиологических методов в нашей стране, как правило, ограничивается исследованием достаточно широкого диапазона антибиотических средств. Но, следует учитывать, что ни о какой экспрессности, чувствительности и точности при использовании данного метода речь идти не может. Разновидность иммунологического метода – радиоиммунный метод – метод количественного определения биологически активных веществ, (гормонов, ферментов, лекарственных препаратов) в биологических жидкостях, основанный на конкурентном связывании искомых стабильных и аналогичных им меченых радионуклидом веществ со специфическими связывающими системами.

Использованная литература

1. Лукьянов, С.В. Нежелательные эффекты лекарственных средств [Электронный ресурс] / С.В. Лукьянов // Заместитель главного врача. – 2008, № 1. Режим доступа: <http://www.zdrav.ru/library/publications/detail.phpID=6323>

2. Глаголев, С.В. Мониторинг безопасности лекарственных средств: состояние и перспективы [Электронный ресурс] / С.В. Глаголев // Вестник Росздравнадзора. – 2013, № 4. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-bezopasnosti-lekarstvennyh-sredstv-sostoyanie-i-perspektivy>
3. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов: руководство по организации и функционированию центров по фармаконадзору. Режим доступа: <http://who-umc.org/graphics/24750.pdf>
4. Бурбелло, А.Т. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств: пособие для врачей [Электронный ресурс] / А.Т. Бурбелло, С.В. Бабак, Б.В. Андреев, А.С. Колбин, К.А. Горячкина. – Спб. 2008. Режим доступа: <http://www.labclinpharm.ru/490.html>
5. Борисенко, О.А. Нежелательные реакции глазами ВОЗ [Электронный ресурс] / О.А. Борисенко // Вестник Московского Городского Научного Общества Терапевтов. – 2007, № 7. Режим доступа: http://www.zdrav.net/app_technology/voz
6. Венгеровский, А.И. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров: учебное пособие / А.И. Венгеровский – М.: ИФ «Физико-математическая литература», 2007. – 64 с.
7. Викторов, А.П. Механизмы развития побочного действия лекарственных средств: проблемы терминологии и классификации [Электронный ресурс] / А.П. Викторов, В.И. Мальцев, Е.В. Матвеева, И.А. Логвина 2008 г. Режим доступа: <http://www.health-ua.org/archives/rpt/39.html>
8. Соколов, А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг Качественная клиническая практика [Электронный ресурс] / А.В. Соколов // Журнал «Качественная клиническая практика» 1 / 2002 г. Москва. Режим доступа: <http://medi.ru/doc/9920112.htm>
9. Масс-спектрометрия биологических жидкостей [Электронный ресурс] / Разработка технологии масс-спектрометрического экспресс-анализа жидких биологических проб. – Режим доступа: <http://www.aetechnologies.ru/dev/8-details.htm>

ИЛЛЮСТРАЦИИ

Лекция 2.

Рис. 1. Материал с сайта: <http://www.studfiles.ru>

Рис. 2. Материал с сайта: <http://vmede.org>

Рис. 3. Материал с сайта: <http://twlwthrt.appspot.com/s>

Рис. 4. Материал с сайта: <http://ppt4web.ru/>

Рис. 5. Материал с сайта: <http://ttontw.appspot.com>

Рис. 6. Материал с сайта: <http://medicfoto.ru/>

Лекция 3.

Рис. 9. Материал с сайта: <http://tsentr-region.ru/>

Лекция 4.

Рис. 12. Материал с сайта: <http://svadbavprage.spb.ru/>

Рис. 14. Материал с сайта: <http://vikidalka.ru/1-8162.html>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ	– актуальные бикарбонаты
АГ	– антиген
АДГ	– антидиуретический гормон
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АПБ	– ацилпереносящий белок
АПК	– антигенпрезентирующие клетки
АКТГ	– адренкортикотропный гормон
АЦ	– аденилатциклаза
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВВ	– буферные основания
ВЕ	– избыток (дефицит) буферных оснований
ГТ	– глутатионтрансфераза
ГКГС	– белки главного комплекса гистосовместимости
ЖК	– жирные кислоты
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИЛ-6	– интерлейкин - 6
ИЛ-1	– интерлейкин - 1
Ig A	– иммуноглобулин А
Ig D	– иммуноглобулин D
Ig E	– иммуноглобулин E
Ig G	– иммуноглобулин G
IgM	– иммуноглобулин M
К.Ф.	– классификация ферментов
КОС	– кислотно основное состояние
КЭА	– карциноэмбриональный антиген
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛПЛ	– липопротеидлипаза
ЛС	– лекарственные средства
ЛХАТ	– лецитинхолестерлацилтрансфераза
ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП, ЛПВП	– липопротеины низкой, очень низкой, переходной и высокой плотности
ММ	– молекулярная масса
МАО	– моноаминооксидаза
MetHb	– метгемоглобин

ПКА	– протеинкиназа А
НПР	– нежелательные побочные реакции
NBB	– нормальные буферные основания
Нб	– гемоглобин
НбF	– фетальный гемоглобин
НАД (NAD)	– никотинамидадениндинуклеотид, окисленный
НАДН (NADH)	– никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДФ (NADP)	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НП, РНП, ДНП	– нуклеопротеины, рибонуклеопротеины, дезоксирибо-нулеопротеины
ПАВ	– поверхностноактивные вещества
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
pH	– водородный показатель
SB	– стандартные бикарбонаты
СРВ	– С-реактивный белок
CD4	– антиген хелперных клеток
CD8	– антиген клеток-киллеров
Tх	– Т-хелперы
Tu	– Т-киллеры
Tс	– Т- супрессоры
УДФГК	– уридиндифосфоглюкуроновая кислот
ФАФС	– 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат
ФНО	– факторы некроза опухолей
цАМФ	– циклоаденозинмонофосфат
ЦТК	– цикл трикарбоновых кислот
ЦПЭ	– цепь переноса электронов
ЭР	– эндоплазматический ретикулум

Учебное издание

Авторы-составители:

Ирина Анатольевна Позднякова
Владимир Владимирович Иванов
Наталья Викторовна Канская

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

для студентов фармацевтического факультета

Под редакцией В.Ю. Сереброва

учебное пособие

Редактор А.Ю. Коломийцев
Технический редактор О.В. Коломийцева
Обложка И.Г. Забоенкова

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8 (3822) 51-41-53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 24.04.2018 г.
Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. лист. 7,3. Авт. лист. 4,6.
Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru