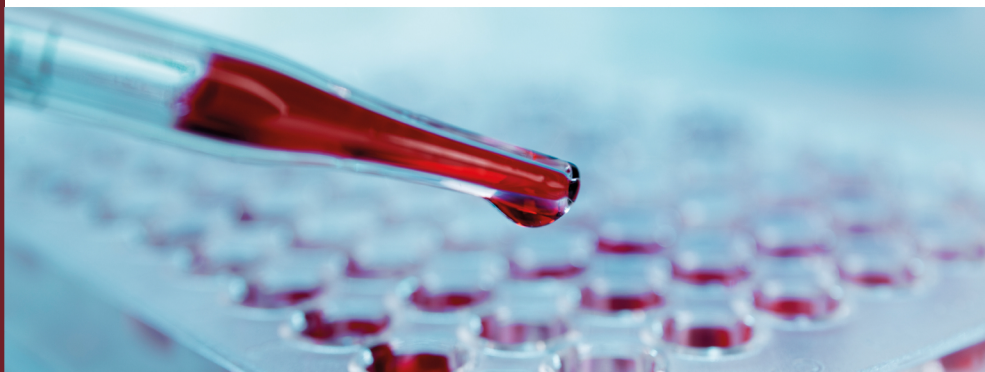


Г. П. Копильчук, І. М. Николайчук

ФУНКЦІОНАЛЬНА БІОХІМІЯ
Біохімія крові та гомеостатичних органів



Міністерство освіти і науки України
Чернівецький національний університет
імені Юрія Федьковича

Г. П. Копильчук, І. М. Николайчук

ФУНКЦІОНАЛЬНА БІОХІМІЯ
Біохімія крові та гомеостатичних органів

Чернівці
Чернівецький національний університет
імені Юрія Федьковича
2025

УДК 577.1:612](075.8)
К 658

Рекомендовано Вченою радою Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича
(протокол № 6 від 26.05.2025)

Рецензенти:
Дворщенко К. О. – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник кафедри біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка
Григор'єва Н. П. – кандидат біологічних наук, доцент, завідувач кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету

Копильчук Галина Петрівна *– д.б.н., професор, професор кафедри біохімії та біотехнології Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича*
Николайчук Іванна Михайлівна *– к.б.н., асистент кафедри біохімії та біотехнології*

Копильчук Г.П., Николайчук І.М

К 658 Функціональна біохімія. Біохімія крові та гомеостатичних органів: підручник. Чернівці: Чернівец. нац. ун-т ім. Ю. Федьковича, 2025. 280 с.

ISBN 978-966-423-970-4

У підручнику викладено матеріал курсу «Функціональна біохімія» відповідно до магістерської освітньої програми «Біохімія та лабораторна діагностика».

Розглядаються питання особливостей метаболічних, регуляторних та інтеграційних біохімічних процесів крові та гомеостатичних органів – печінки і нирок. Кожен розділ завершується переліком контрольних, тестових завдань, практичних завдань та ситуаційних задач.

Для магістрантів біології та біохімії, які навчаються за освітньою програмою «Біохімія та лабораторна діагностика», а також аспірантів і науковців, що працюють в галузі загальної та клінічної біохімії.

УДК 577.1:612](075.8)

ISBN 978-966-423-970-4
© Копильчук Г. П., Николайчук І. М., 2025
© Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, 2025

ПЕРЕДМОВА

Функціональна біохімія досліджує не лише біохімічні процеси, характерні для окремих органів і тканин, а й розкриває механізми їхньої взаємодії та координації, які забезпечують цілісність і збалансоване функціонування організму як єдиної біологічної системи.

У запропонованому підручнику «Функціональна біохімія. Біохімія крові та гомеостатичних органів» викладено матеріал відповідно до навчальної програми співзвучної обов'язкової дисципліни для магістрантів, які навчаються за освітньою програмою «Біохімія та лабораторна діагностика».

Особлива увага приділяється аналізу структурно-функціональної організації тканин, їх метаболічній спеціалізації та участі у підтриманні гомеостазу. Біохімічні особливості крові, печінки та нирок, розглядаються не ізольовано, а в контексті їхньої взаємодії на різних рівнях регуляції обміну речовин – від молекулярного до цілісного організму.

Підручник побудовано з урахуванням сучасних досягнень біохімії. Окрім теоретичних положень, до підручника залучено клініко-біохімічні приклади, які демонструють практичну значущість метаболічних процесів.

Для зручності засвоєння знань кожен розділ містить узагальнюючі висновки, схеми та рисунки, контрольні запитання, тестові завдання та ситуаційні задачі, що відповідають вимогам інтегрованого навчання, сприяють систематизації знань і розвитку аналітичного мислення.

Значний акцент у підручнику зроблено не лише на особливостях метаболічних процесів в органах і тканинах за фізіологічних умов, а й на біохімічних змінах, що супроводжують патологічні стани. Такий підхід робить видання цінним джерелом інформації для студентів-біологів, магістрантів, аспірантів, фахівців і дослідників, які спеціалізуються в галузі лабораторної діагностики, клінічної та загальної біохімії.

БІОХІМІЯ КРОВІ

Загальна характеристика крові. Основні фізико-хімічні параметри крові

Функції крові:

- транспортна
- дихальна
- терморегуляторна
- захисна
- детоксикаційна
- гомеостатична
- регуляторна

Біохімічний аналіз крові є важливим етапом лабораторної діагностики і дає можливість виявляти патологічні зміни в організмі, відстежувати динаміку патологічного процесу та визначати ефективність терапевтичних заходів.

Методом центрифугування з попереднім додаванням антикоагулянта кров можна розділити на два шари: верхній являє собою жовтувату рідину, яку називають *плазмою (plasma)*, нижній – це *клітинна маса*.

Частка клітинних елементів у загальному об'ємі крові називається *гематокритом (hematocrit)*. У нормі для чоловіків він становить 40-48 %, для жінок – 36-42 % (мал. 1)



Мал. 1. Гематокрит
(*модифіковано з сайту https://www.sciencedirect.com)*

Збільшення гематокриту найчастіше є наслідком зневоднення організму, що призводить до зростання в'язкості крові й порушення мікроциркуляції. Частка плазми крові становить у середньому 55 % її об'єму.

Плазма на 90-91 % складається з води і 9-10 % сухого залишку, до якого входять протеїни (7-8 %), органічні речовини небілкової природи (1 %), неорганічні солі (0,9 %).

Отже, плазма крові – це водний розчин електролітів, метаболітів, протеїнів, вітамінів.

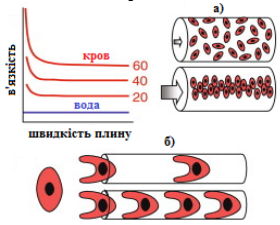
У біохімії крові вирізняють ще таке поняття як *сироватка крові (blood serum)*, під яким розуміють дефібриновану плазму.

Для отримання *сироватки* цільну кров (без попереднього додавання антикоагулянта) витримують тривалий час при температурі 37 °С, внаслідок чого на дно пробірки осідає згусток, з якого витискається прозора рідина – сироватка.

Основні фізико-хімічні показники крові – це густина, в'язкість, осмотичний тиск (онкотичний тиск) плазми.

Відносна *густина* (*relative density*) цільної крові визначається кількістю розчинених у плазмі речовин та формених елементів. Референсні значення відносної *густини* цільної крові знаходяться в межах 1,050-1,064 г/см^3; плазми – 1,024-1,030 г/см^3; клітин – 1,080-1,097 г/см^3.

Ще одним фізико-хімічним показником крові є її *в'язкість (blood viscosity)*, яка зумовлена силами внутрішнього тертя між форменими елементами та плазмою, впливає на мікроциркуляторний рух крові. В'язкість крові порівнюють із в'язкістю води і виражають у відносних одиницях (мал. 2). Високий вміст протеїнів та еритроцитів у крові зумовлює її досить високу в'язкість, яка перевищує аналогічний показник води в 4-5 разів. В'язкість плазми становить 1,7-2,3, тоді як в'язкість цільної крові – 4,5-5,0. Якщо величина показника в'язкості плазми визначається кількістю протеїнів, то основний внесок у величину в'язкості цільної крові здійснюють еритроцити. Величина цього показника крові залежить від віку і статі: у новонароджених вона в 1,5 разу перевищує референсні значення, у жінок – дещо менша в порівнянні з чоловіками.



Мал. 2. Зміни в'язкості крові
(модифіковано з сайту https://link.springer.com)

(а) – при низькій швидкості руху крові еритроцити врізаються у стінки судин, збільшуючи гематокрит, при високій – концентруються в центрі судин, внаслідок чого знижується в'язкість;
(б) – збільшення розміру еритроцитів або зниження еластичності їхньої мембрани призводить до підвищення в'язкості крові. Потрапляючи в дрібні судини, в'язкість крові стає менш залежною від гематокриту (ефект Фареуса-Ліндквіста).

Осмотичний тиск плазми (plasma osmotic pressure). Осмотичний тиск плазми виникає завдяки напівпроникності плазмолеми клітин крові, яка проявляє різну проникність для молекул води та інших речовин. Через мембрану легко проходять молекули води, але не проходять осмотично активні речовини, зокрема електроліти. Осмотичний тиск змушує воду рухатись через напівпроникну мембрану в напрямку вищої концентрації осмотично активних речовин, тим впливаючи на обмін води між внутрішньо- та позаклітинним середовищем, а в крові – між плазмою та міжклітинною рідиною.

Величина осмотичного тиску плазми прямо пропорційна до концентрації електролітів і деяких низькомолекулярних неелектролітів (наприклад, глюкози). Загальний осмотичний тиск плазми крові зумовлюється, в основному, розчиненими в ній іонами (80 % осмотичного тиску створюється Na^+ та Cl^-, 10% – K^+ та HCO_3^-). Осмотичний тиск плазми крові за температури 37 °С становить 7,6 атм (1 атмосфера – 760 мм рт.ст.).

Онкотичний тиск (plasma oncotic pressure). Тиск, який створюється протеїнами, називається *онкотичним, або колоїдно-осмотичним тиском.* Онкотичний тиск плазми крові в основному створюється альбумінами і становить у середньому 25-30 мм рт. ст. Оскільки онкотичний тиск є частиною осмотичного тиску, то його можна розрахувати, розділивши величину осмотичного тиску на 200. Стінки капілярів легкопроникні для води, але непроникні для протеїнів, що й створює онкотичний тиск. Осмотична активність протеїнів забезпечується їх гідрофільністю та здатністю утримувати воду. Оскільки стінки капілярів не пропускають протеїни в міжклітинну рідину, то вода затримується в капілярах. У цьому полягає механізм залежності обміну води між кров'ю та інтерстеціальною рідиною від онкотичного тиску. Хоча онкотичний тиск становить лише приблизно 0,5 % від загального осмотичного тиску, саме він забезпечує осмотичну перевагу плазми крові над міжтканинною рідиною, відіграючи ключову роль у підтриманні водного обміну між судинним та інтерстиціальним простором. За умов довготривалого голодування, хвороби печінки чи нирок відбувається зниження

онкотичного тиску крові, що призводить до накопичення надлишку рідини в інтерстеційному просторі та розвитку міжклітинного набряку. Якщо ж онкотичний тиск крові підвищується, то відбуваються протилежні зміни обміну води, пов'язані з мобілізацією рідини з інтерстеційного простору, переходом її у кров, що призводить до розвитку міжклітинної дегідратації.

Ще однією важливою константою крові є кислотність середовища (величина *pH*). Референси для показника pH крові людини становлять 7,35-7,4.

Ізойонія (ізоіонія) – це константа, яка стосується сталості іонного складу плазми крові.

Особливо важливе підтримання стабільної концентрації іонів Na^+, K^+ та Cl^- у плазмі крові. Референтні значення вмісту іонів калію знаходяться в межах 3,5-5,1 ммоль/л; для іонів натрію межі нормального вмісту становлять від 132 до 146 ммоль/л; вміст іонів хлору в нормі дорівнює 95-110 ммоль/л. Концентрації іонів Na^+ та Cl^- у плазмі крові дещо вищі порівняно з їх вмістом у цитоплазмі клітин. Серед катіонів плазми Na^+ займає провідне місце та становить 93 % від усієї кількості. Серед аніонів поряд з Cl^- варто відзначити HCO_3^-.

Водночас концентрації іонів K^+, Mg^+ і фосфатів нижча, ніж у клітинах. Концентрація іонів калію в еритроцитах приблизно в 20 разів вища, ніж у плазмі.

Концентрація іонів кальцію становить 2,25-2,8 ммоль/л. Розрізняють кальцій іонізований, неіонізований, але здатний до діалізу, і кальцій, зв'язаний із протеїнами, що не діалізується, тобто не дифундує.

Кількість аніонів зрівноважується кількістю катіонів, що зумовлює електронейтральність всієї системи.

Калій впливає на функціонування м'язів і нервової системи. Цей електроліт вважається критичним для підтримання нормального електричного потенціалу клітин, що є основою для передачі нервових імпульсів і м'язового скорочення, в тому числі серцевого м'яза.

Натрій регулює водно-сольовий баланс. Він забезпечує регуляцію осмотичного тиску, здійснюючи вплив на розподіл води між клітинами та міжклітинним середовищем. Натрій має

вирішальне значення для передачі нервових імпульсів і м'язової активності, зокрема серцевого м'яза.

Хлор, що в організмі людини переважно представлений у формі хлорид-іонів, виконує низку життєво важливих функцій, зокрема бере участь у регуляції водно-електролітного балансу, підтриманні кислотно-лужної рівноваги та забезпеченні нормального функціонування нервової системи. Хлор як компонент шлункового соку у формі хлоридної кислоти забезпечує травлення протеїнів.

Магній впливає на скорочення м'язів, проведення нервового імпульсу, серцевий ритм, кров'яний тиск, забезпечує міцність кісток та нормальне функціонування імунної системи.

Кальцій впливає на кісткову, м'язову тканини, кровоносні судини та нервову систему. Достатня кількість кальцію знижує ризик переломів, остеопорозу, діабету й авітамінозу.

Концентрація HCO_3^- – важливий показник кислотно-лужної рівноваги. Концентрація HCO_3^- знаходиться в межах 21-25 ммоль/л. Визначення концентрації бікарбонату у поєднанні з оцінкою показника pH – важливий діагностичний інструмент для виявлення та корекції порушень кислотно-основної рівноваги в організмі.

Протеїни плазми крові

У плазмі крові міститься біля 100 різних протеїнів, що становить приблизно 4 % всіх протеїнів організму. Вміст протеїнів у плазмі значно вищий порівняно з тканинною рідиною. Протеїни плазми *(blood plasma proteins)* поділяють на альбуміни *(albumins)* та глобуліни *(globulins)* (α1, α2, β, γ). Ці фракції відрізняються за рухливістю під час електрофорезу, що й лягло в основу їх класифікації. Частка альбумінів серед протеїнів плазми крові становить 55-60 %.

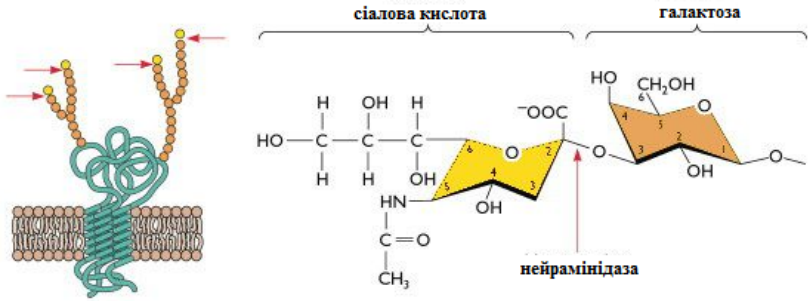
У плазмі крові концентрація протеїнів знаходиться в межах 60-80 г/л, при цьому концентрація альбумінів становить 40-45 г/л, тоді як концентрація глобулінів – 30-35 г/л. Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт *(albumin-globulin ratio)* дорівнює 1,2 – 2,0.

Період напіврозпаду альбумінів людини 7 днів. Альбуміни відіграють провідну роль у підтриманні онкотичного тиску плазми крові завдяки своїм невеликим молекулярним розмірам, вираженій гідрофільності та високій концентрації в циркулюючій крові. Відомо, що при концентрації альбумінів у крові, нижчій, ніж 30 г/л, розвиваються набряки.

Альбуміни можуть зв'язувати та переносити ліпофільні речовини, іони Ca^{2+} і Mg^{2+}, а також слугують резервом амінокислот.

Основне місце синтезу протеїнів плазми – клітини печінки. Проте є винятки, зокрема, імуноглобуліни продукуються плазматичними клітинами імунної системи, пептидні гормони – клітинами ендокринних залоз.

Глобуліни плазми – це глікопротеїни, амінокислоти яких глікозидними зв'язками з'єднані з олігосахаридами. Олігосахариди визначають час життя глікопротеїну: напівпе-ріод їх виведення може змінюватися від кількох днів до кількох тижнів.



Мал. 3. Стуктура глобулінів плазми крові
(модифіковано з сайту https://virology.ws)

На кінцях вуглеводних ланцюгів, як правило, знаходиться N-ацетилнейрамінова кислота *(N-acetylneuraminic acid)*, або, як її ще називають, сіалова кислота *(sialic acid)*. У випадку десіалізації за участю нейрамінідази стінок кровоносних судин, на поверхні молекули протеїну опиняються кінцеві залишки галактози (мал. 3). На мембранах гепатоцитів розміщуються

рецептори галактози, що забезпечує надходження десіалізованих протеїнів у печінку, де вони утилізуються шляхом ендоцитозу.

Основні функції протеїнів плазми крові:

1. Створюють онкотичний тиск крові та підтримують її сталий об'єм.

2. Беруть участь у процесах зсідання крові, чим забезпечують захист організму від крововтрати.

3. Поряд із еритроцитами визначають високу в'язкість крові.

4. Беруть участь у підтриманні сталого pH крові шляхом утворення однієї з найважливіших буферних систем крові.

5. Утворюючи комплекси з різними речовинами, здійснюють їх транспорт у крові.

7. Забезпечують підтримання рівня катіонів у крові, які утворюють з протеїнами плазми недіалізовані комплекси. Наприклад, 40-50 % кальцію сироватки та значна частина феруму, магнію, купруму та інших елементів також зв'язана з протеїнами сироватки.

8. Слугують резервом амінокислот.

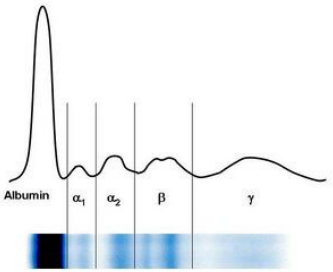
Збільшення загального вмісту протеїнів плазми, називається *гіперпротеїнемією (hyperproteinemia)*. До гіперпротеїнемії може призвести втрата води організмом, і, як наслідок, підвищення концентрації протеїнів у плазмі. Гіперпротеїнемія пов'язана, в основному, з гіперглобулінемією.

Поява у плазмі крові протеїнів, нехарактерних для нормального стану, називається *парапротеїнемією (paraproteinemia)*.

Зниження вмісту загального протеїну в плазмі крові, називається *гіпопротеїнемією (hypoproteinemia)*. Цей стан спостерігається, в основному, за умови зниження концентрації альбумінів.

Зміна відсоткового співвідношення різних фракцій протеїнів плазми називається *диспротеїнемією (dysproteinemia)*.

Методом електрофорезу на ацетилцелюлозній плівці *глобуліни* плазми розділяють на *4 фракції* (мал. 4):



Мал. 4. Електрофорез білків плазми крові
(модифіковано з сайту https://www.bcit.ca)

α1-глобуліни: інгібітори трипсину, хімотрипсину та інших протеїназ; транспортери ліпідів (ЛВГ); протромбін – попередник тромбіну, фактор зсідання крові II; транскортин – транспортер кортизолу, кортикостерону та прогестерону; тироксинозв'язувальний глобулін – транспортер тироксину та трийодотироніну.

α2-глобуліни: антитромбін III – інгібітор зсідання крові; гаптоглобін – зв'язує гемоглобін; холінестераза – розщеплює ефіри холіну; плазміноген – попередник плазміну; макроглобулін – зв'язує протеїнази, транспортує іони цинку; ретинолозв'язувальний протеїн – транспортер вітаміну А; вітамін D-зв'зувальний протеїн – транспортер кальциферолів; церулоплазмін – транспортер іонів купруму, проявляє слабку каталітичну активність, окислюючи аскорбінову кислоту, адреналін, диоксифенілаланін. Концентрація церулоплазміну в нормі – 1,7-2,9 мкмоль/л. У сироватці крові людей виявлено 2 його ізоформи, які відрізняються за електрофоретичною рухливістю в ацетатному буфері при pH 5,5.

β-глобуліни: трансферин має здатність зв'язуватися з тривалентними іонами феруму. Концентрація трансферину в сироватці крові знаходиться в межах від 23 до 45 мкмоль/л. Як правило, лише третина від кількості всього трансферину насичена залізом, тобто завжди є резерв трансферину, здатний додатково його зв'язувати. Виявлено 19 типів трансферину, які відрізняються між собою за величиною заряду, набором амінокислот і кількістю сіалових залишків у олігосахаридних ланцюгах цих глікопротеїнів. Різні типи трансферину пов'язують зі спадковими особливостями.

Серед β-глобулінів – фібриноген – фактор зсідання крові I; глобулін, що зв'язує статеві гормони (тестостерон і естрадіол);

транскобаламін, який здійснює транспорт вітаміну B_{12}, ліпопротеїни (ЛНГ) забезпечують транспорт ліпідів.

γ-глобуліни: антитіла, або імуноглобуліни (immuno-globulins). Їх є 5 класів, 3 з яких основні, 2 мінорні. Молекула імуноглобуліну складається з 2 легких (L) поліпептидних ланцюгів з молекулярною масою 23000 Да і 2 важких (H) ланцюгів з молекулярною масою 53000-75000 Да, які асоціюють із утворенням тетрамера L2H2 за участю S-S зв'язків. Кожна субодиниця молекули імуноглобуліну має структурно-функціональні домени: константна і варіабельна ділянки. Антигенозв'язуючий домен імуноглобуліну утворюють N-кінцеві варіабельні ділянки L і H ланцюгів.

Апопротеїни входять до складу ліпопротеїнових комплексів. Вони позначаються буквами латинського алфавіту A, B, C. З ЛДНГ виділений апопротеїн E, який становить 5-10 % від загальної кількості апопротеїнів ЛДНГ. Апопротеїни виконують не лише структурну функцію, але й забезпечують активну участь ліпопротеїнових комплексів у транспорті ліпідів з плином крові від місця синтезу до клітин периферичних тканин, а також зворотній транспорт холестеролу до печінки для подальших метаболічних перетворень. Апопротеїни виконують функцію лігандів у взаємодії ліпопротеїнів зі специфічними рецепторами у клітинах, а також регулюють активність низки основних ензимів ліпідного обміну: лецитин-холестеролацилтрансферази, ліпопротеїнліпази, печінкової триацилгліцеролліпази тощо.

Дисліпопротеїнемія (dyslipoproteinemia) – це зміни у вмісті ліпопротеїнів плазми (сироватки) крові: підвищення, зниження або практично повна відсутність.

Ензими плазми крові можна поділити на: *секреторні*, які синтезуються в гепатоцитах, після чого секретуються в плазму крові, де виконують свої функції. Як приклад можна навести ензими зсідання крові та сироваткову холінестеразу.

Індикаторні ензими в нормі синтезуються та виконують свої функції в клітинах тканин і органів, у плазмі крові вони виявляються лише в слідових кількостях. Наприклад, цитозольні ферменти – лактатдегідрогеназа (ЛДГ), альдолаза; міто-

хондріальні – глутаматдегідрогеназа (ГДГ); лізосомальні – β-глюкуронідаза, кисла фосфатаза (КФ) тощо. У разі ушкодження органів відповідні ферменти вивільняються з клітин у кровотік, що супроводжується різким підвищенням їх активності в сироватці крові. Це підвищення слугує чутливим біохімічним маркером, який відображає ступінь і глибину ушкодження тканин відповідних органів.

Екскреторні ензими, як правило, синтезуються в печінці та виділяються переважно з жовчю. Наприклад, лейцинамінопептидаза, лужна фосфатаза. Однак багато патологій супроводжуються порушенням їх виділення цим шляхом, внаслідок чого концентрація їх у плазмі зростає.

Протеїнази й антипротеїнази. Залежно від джерела походження протеїнази, присутні у крові, поділяються на три основні групи: шлунково-кишкові, кров'яні (циркуляторні) та тканинні ферменти, серед яких особливе місце займають катепсини. Шлунково-кишкові – це ті, що задіяні у травленні протеїнів, вони за піноцитозним механізмом надходять у кров, де й проявляють свою активність. Ціла низка фізіологічних і патологічних станів супроводжується руйнуванням лізосом і виходом лізосомальних ферментів у кров. Протеїнази крові задіяні в процесах зсідання крові, фібринолізу, кінінової та ренін-ангіотензинової системи.

Антипротеїнази (antiproteinases) – це інгібітори протеїназ, необхідні для контролю активності протеїназ. Вони являють собою глікопротеїни, здатні утворювати комплекси з протеїназами, тим самим інактивуючи їх. Більше 90 % загальної антипротеїназної активності забезпечується альфа-1-антитрипсином.

Прикладом захворювання, що супроводжується виходом протеїназ у кров, може слугувати гострий панкреатит, який супроводжується надходженням у кров трипсину.

Небілкові азотисті речовини крові. Вміст небілкового азоту в цільній крові та плазмі майже однаковий і становить в крові 15-20 ммоль/л. Небілковий азот крові на 50 % представлений азотом сечовини, на 25 % – азотом амінокислот, 4 % – це сечова кислота, 5 % – креатин, 2,5 % – креатинін, ерготіонеїн, що

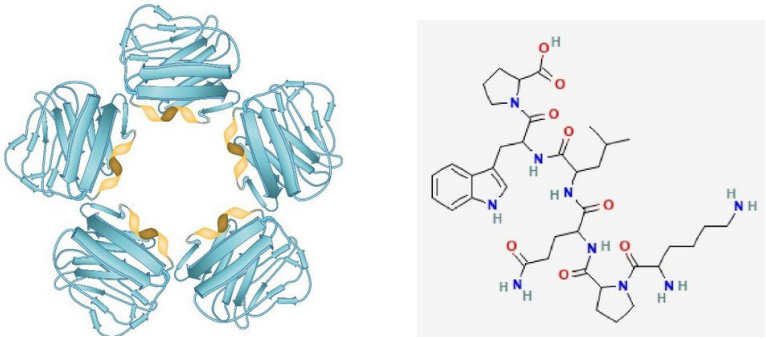
входить до складу еритроцитів, становить 8 %, аміак та індикан – 0,5 %, а також інші небілкові азотовмісні речовини.

Отже, небілковий азот представлений, в основному, азотом кінцевих продуктів обміну протеїнів. Небілковий азот крові називають залишковим азотом, тобто тим, що залишається в фільтраті після осадження протеїнів.

С-реактивний протеїн як маркер запалення в організмі. Розвиток запальних процесів у організмі супроводжується появою у крові так званих *протеїнів гострої фази*. До цієї когорти відносять, наприклад, С-реактивний протеїн, гаптоглобін, фібриноген тощо.

У сироватці крові здорової людини С-реактивний протеїн *(C-reactive protein, CRP)* знаходиться в мінімальній кількості та різко збільшується в період гострої фази під час розвитку патології, що супроводжується запаленням і некрозом тканин. З переходом у хронічну фазу протеїн зникає та знову з'являється під час загострення.

CRP – це α2-глобулін, який належить до родини плазмових протеїнів пентаксинів (мал. 5). За умов гострих запальних процесів у організмі прозапальні цитокіни індукують у клітинах печінки синтез С-реактивного протеїну. Він активує систему комплементу, блокує продукування медіаторів запалення, бере участь у реалізації функцій імунокомпетених клітин.



Мал. 5. Структура С-реактивного протеїну
(модифіковано з сайту https://www.diasys.in)

С-реактивний протеїн – найчутливіший маркер гострого запалення. Між важкістю запального процесу та рівнем CRP у крові встановлено прямо пропорційну залежність. Під час запалення концентрація С-реактивного протеїну зростає в 10-100 разів, і може до-сягати концентрації 300 мг/л і більше.

Нині лабораторна діагностика володіє можливостями визначати наднизьку (0,5 мг/л) концентрацію CRP у крові. Існує поняття базового рівня С-реактивного протеїну в крові, який позначається hsCRP. Під цим терміном мають на увазі таку концентрацію цього протеїну, яка стабільно виявляється в крові пацієнтів навіть за відсутності у них гострого запалення. Величина базового рівня С-реактивного білка в усіх різна. Припускають, що вона досить показова прогностична ознакою щодо розвитку патологій серцево-судинної системи.

Отже, С-реактивний протеїн можна вважати універсальним біохімічним маркером системного запалення.

Таким чином, виходячи з наведеної вище характеристики плазми крові в цілому та її протеїнів зокрема, можна стверджувати, що плазма – надзвичайно важливий компонент крові, який являє собою своєрідне міжклітинне середовище крові, що сприяє обміну речовинами між клітинами. Проходячи через кровоносні капіляри, плазма крові безперервно оновлює свій склад, проте він залишається відносно сталим.

Біохімія клітин крові

Еритроцити

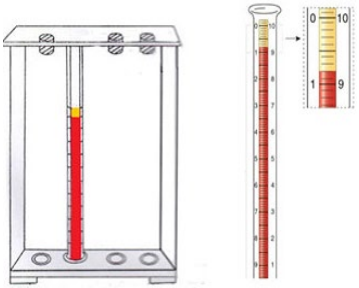
Еритроцити *(erythrocytes, red blood cells)* – червоні кров'яні тільця (червонокрівці). Основна функція еритроцитів – дихальна. Вони здійснюють транспортування кисню від легень до тканин, а віддавши кисень тканинам, зв'язують частково диоксид вуглецю і доставляють його з тканин до легень. Чоловіки та жінки відрізняються за кількістю еритроцитів у крові: $4{,}0\text{-}5{,}1\times10^{12}$/л і $3{,}7\text{-}4{,}7\times10^{12}$/л відповідно. Джерело їх – стовбурові клітини червоного кісткового мозку. Колообіг еритроцитів вражає: протягом доби утворюється приблизно 200-

250 млрд. клітин червонокрівців, і приблизно стільки ж їх руйнується. Еритроцити функціонують 110-120 діб, а потім апоптично руйнуються. Підвищення загальної кількості цих клітин у крові (еритроцитоз) є ознакою гіпоксії. Можливими причинами еритроцитозу *(erythrocytosis)* можуть бути зневоднення організму, вади серця, захворювання легень, ендокринної системи та деякі види раку. Зниження кількості еритроцитів свідчить про розвиток анемії *(anemia)*.

Щодо енергетичного забезпечення червонокрівців, то основну частку енергії вони отримують шляхом анаеробного гліколізу, і лише 10 % глюкози перетворюється пентозофосфатним шляхом.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) (erythrocyte sedimentation rate (ESR))

У судинах осідання еритроцитів не відбувається, оскільки кров знаходиться в безперервному русі, заряд судинної стінки й еритроцитів однаковий – негативний, що зумовлює їх взаємне відштовхування.



Мал. 6. Метод оцінки ШОЕ
(модифіковано з сайту https://www.onlinebiologynotes.com)

У пробірці з антикоагулянтом відбувається осідання еритроцитів внаслідок переваги питомої маси еритроцитів над питомою масою плазми.

Утворені комплекси еритроцитів (по 10-12 штук) агрегують з протеїнами плазми, і в силу важкості осідають швидше (мал. 6).

На початку осідання відбувається швидше, а з часом – сповільнюється. Саме тому швидкість осідання еритроцитів вимірюють протягом стандартного інтервалу часу, найчастіше – протягом однієї години.

На ШОЕ впливають:

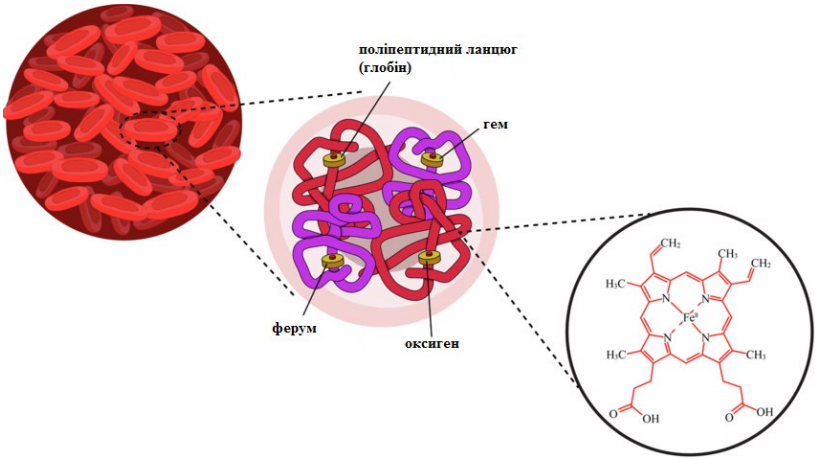
- *Протеїни плазми крові.* Альбуміни зменшують ШОЕ. Високомолекулярні глобуліни і фібриноген підвищують ШОЕ.
- *Збільшення об'єму плазми* зменшує гематокрит, знижує в'язкість крові та збільшує ШОЕ.
- *Кількість еритроцитів* і ШОЕ – взаємообернені величини.
- *Агрегація еритроцитів* веде до збільшення ШОЕ.
- При *зміні форми еритроцитів* зменшується ШОЕ.
- Вплив стероїдних гормонів виражається у підвищенні ШОЕ.

Гемоглобін як основний протеїн еритроцитів

Основним протеїном, який забезпечує дихальну функцію еритроцитів, є *гемоглобін* (лат. *haemoglobinum:* грец. *haima* – кров, лат. g*lobus* – куля). Гемоглобін сприяє також підтриманню кислотно-основної рівноваги в організмі. Еритроцити містять 34 % гемоглобіну, а на суху масу – 95 %. Референсні значення вмісту гемоглобіну в крові знаходяться в межах 120-160 г/л, тобто приблизно вдвічі більше порівняно з вмістом протеїнів у плазмі крові (60-80 г/л). У дітей віком до 1 року рівень гемоглобіну більший або рівний 170 г/л, що вище, ніж у дорослих. До 14 років кількість гемоглобіну досягає рівня його вмісту в дорослих. Молекулярна маса гемоглобіну – 64450 Да. Молекулярний оксиген погано розчинний у воді: в 1 л плазми крові розчинено лише біля 3,2 мл оксигену. Гемоглобін еритроцитів здатний зв'язувати в 70 разів більше – 220 мл оксигену на 1 л.

Гемоглобін А (гемоглобін дорослої людини) разом з еритроцитами виробляється в кістковому мозку і циркулює в крові близько 120 днів. Гемоглобін синтезується в молодих формах еритроцитів з використанням заліза, яке в них накопичується. Встановлено, що залізо може проникати в еритроцити та використовуватись для синтезу гемоглобіну навіть на стадії ретикулоцитів.

Гемоглобін *(hemoglobin)* – це глобулярний протеїн, тетрамер; гемопротеїн; кожна з чотирьох субодиниць містить групу гема з іоном двовалентного феруму в центрі (мал. 7).



Мал. 7. Схематичне зображення структури гемоглобіну
(модифіковано з сайту https://link.springer.com)

Зв'язування оксигену з атомом феруму в гемі (оксигенація гемоглобіну) і відщеплення оксигену (дезоксигенація) ступінь окислення атома феруму не змінює. До 96 % маси гемоглобіну становить глобін і лише 4 % – простетична група гем. Зв'язок гема і глобіну неміцний: наприклад, підкислення розчину хлоридною чи оцтовою кислотою приводить до розщеплення гемоглобіну на глобін і гем. Вміст заліза в гемоглобіні становить 0,0335–0,035 %. Органами, які запасають залізо у формі протеїну феритину, є печінка, селезінка та кістковий мозок. Феритин містить приблизно 20,7 % феруму.

4 з 6 координаційних зв'язків атома феруму в гемоглобіні зайняті атомами азоту пірольних кілець, п'ятий – залишком гістидину глобіну, а шостий – молекулою оксигену в оксигемоглобіні та, відповідно, H_2O в дезоксигемоглобіні (рис. 1).

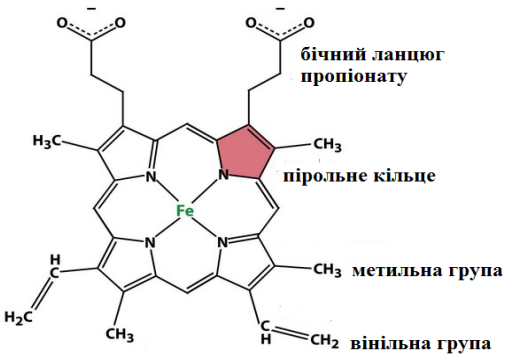
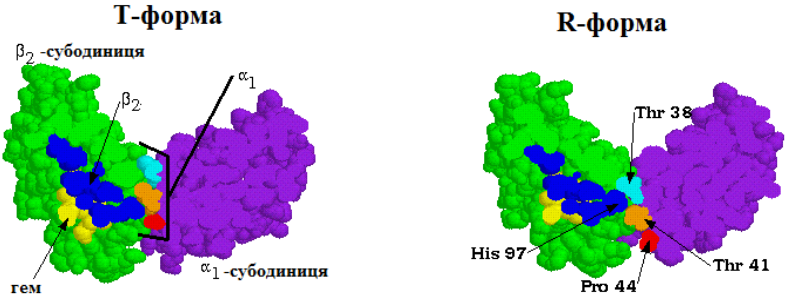


Рис. 1. Будова гему
(модифіковано з сайту https://link.springer.com)

Оксигенація гемоглобіну відбувається за механізмом позитивної кооперації між субодиницями. Це значно підвищує ступінь спорідненості гемоглобіну до кожної наступної молекули оксигену.

Гемоглобін може знаходитись у двох конформаціях – Т- і R (мал. 8). Т-форма (напружена) проявляє нижчу спорідненість до оксигену, ніж R-форма.



Мал. 8. Т- і R-конформації гемоглобіну
(модифіковано з сайту https://community.middlebury.edu)

Зв’язування оксигену з атомом феруму гему однієї з субодиниць Т-форми приводить до локальних конформаційних

змін її третинної структури, які послаблюють зв'язок між субодиницями, що індукує конформаційні зміни інших субодиниць молекули та підвищує їх спорідненість з киснем. Зі зростанням парціального тиску оксигену збільшується частка молекул гемоглобіну в релаксованій формі R. Завдяки кооперативним взаємодіям між субодиницями зі збільшенням концентрації оксигену підвищується спорідненість його з гемоглобіном. На рівновагу між Т- і R-формами впливають різні алостеричні ефектори, які регулюють зв'язування кисню гемоглобіном. До найважливіших ефекторів належать CO_2, H^+, 2,3-дифосфогліцерат.

Рушійною силою транспортування кисню гемоглобіном є різниця між величиною парціального тиску кисню в повітрі та в рідинах і тканинах організму. Завдяки різниці pO_2 між альвеолярним повітрям (100 мм. рт. ст.) і венозною кров'ю (40 мм. рт. ст.), яка дорівнює 60 мм. рт. ст., швидкість проходження оксигену через мембрану альвеол зростає, тому в артеріальній крові pO_2 дорівнює 95 мм. рт. ст., що відповідає насиченню гемоглобіну киснем на 96 %. На висоті вміст оксигемоглобіну знижується на 1-3 % внаслідок зменшення рівня парціального тиску кисню альвеолярного повітря до 70-80 мм. рт. ст.

У процесі кровоплину відбувається дисоціація оксигемоглобіну: чим інтенсивніші окиснювальні процеси в тканинах, тим вищий ступінь дисоціації оксигемоглобіну. Оксиген з еритроцитів дифундує в міжклітинну рідину, далі в клітини тканин і в мітохондріях відновлюється до води.

Венозна кров все ще містить оксигемоглобін, насиченість якого киснем становить біля 64 %. Отже, лише третю частину зв'язаного кисню гемоглобін віддає тканинам. Під час фізичного навантаження парціальний тиск оксигену в м'язах знижується, і дезоксигенація оксигемоглобіну відбувається значно інтенсивніше. Саме тому під час фізичних навантажень посилюється кровообіг.

На зв'язування оксигену з гемоглобіном впливає також температура. Підвищення температури знижує спорідненість гемоглобіну до оксигену. Підвищення концентрації H^+ і CO_2

також знижують спорідненість гемоглобіну з O_2 і сприяють звільненню оксигену з оксигемоглобіну (ефект Бора).

Вплив 2,3-дифосфогліцерату (ДФГ) – проміжного продукту гліколізу – виражається у зв'язуванні його з оксигемоглобіном, що сприяє дисоціації оксигену з оксигемоглобіну. При підйомах на висоту, гіпоксіях зростає рівень ДФГ. Збільшення ступеню дисоціації оксигену з оксигемоглобіну на висоті компенсується зниженням кількості оксигену, який зв'язуватиметься за умов гіпоксії.

Основна форма гемоглобіну в дорослому організмі HbA_1 – це $\alpha_2\beta_2$. Поряд з цією основною формою у крові в незначних кількостях наявний HbA_2 – $\alpha_2\delta_2$, у якого спорідненість до оксигену вища. Є форми гемоглобіну, які зустрічаються лише в ембріональному періоді. У перші три місяці утворюються гемоглобіни $\xi_2\varepsilon_2$ і $\alpha_2\gamma_2$. Далі, аж до народження, домінує *фетальний* гемоглобін HbF, $\alpha_2\delta_2$. *Ембріональні та фетальний (fetal hemoglobin)* гемоглобіни мають високу спорідненість до оксигену, оскільки вони переносять оксиген із системи материнського кровообігу.

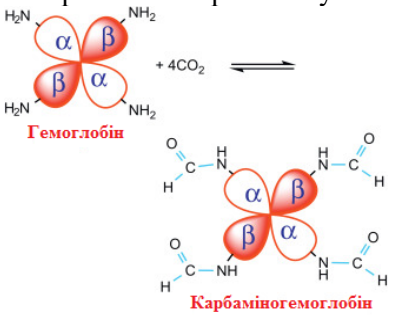


Рис. 2. Утворення карбаміногемоглобіну
(модифіковано з сайту https://www.sciencedirect.com)

Гемоглобін також бере участь у транспорті CO_2. Приблизно 5 % CO_2 тканин ковалентно зв'язується з N-кінцем гемоглобіну і транспортується як *карб-аміногемоглобін (carb-aminohemoglobin)* (рис. 2); 5 % CO_2 транспортується у формі розчиненого в плазмі газу.

Біля 90 % CO_2 перетворюється на більш розчинний гідрокарбонат HCO_3^-: $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$ – цю реакцію каталізує карбоангідраза еритроцитів. Звільнені під час дисоціації карбонатної кислоти протони зв'язуються специ-

фічними амінокислотними залишками гемоглобіну, що сприяє звільненню оксигену з оксигемоглобіну (ефект Бора) (рис. 3).

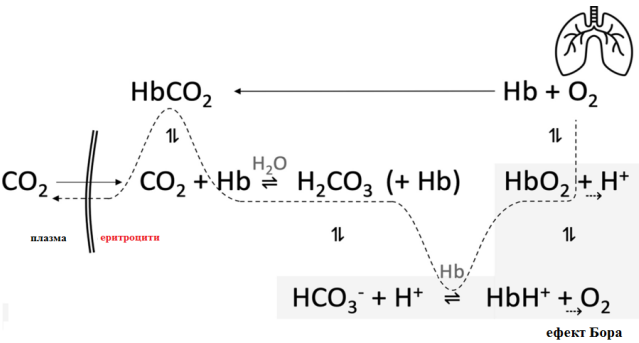


Рис. 3. Схематичне зображення створення ефекту Бора
(модифіковано з сайту https://ccforum.biomedcentral.com)

Дезоксигемоглобін (deoxyhemoglobin). При потраплянні венозної крові в капіляри легень кисень дифундує в еритроцити, утворюючи оксигемоглобін, який, будучи сильною кислотою, підлягає дисоціації зі звільненням протонів. Плазмові гідрокарбонати, потрапляючи в еритроцити, взаємодіють із протонами. За дії карбоангідрази з карбонатної кислоти звільняється CO_2, який дифундує в альвеолярне повітря завдяки градієнту парціального тиску CO_2 і високій дифузійній здатності.

Так у легенях з HCO_3^- знову регенерується CO_2, який тут же виводиться. Отже, дезоксигенація оксигемоглобіну у тканинах визначається низьким парціальним тиском кисню у тканинах, протонуванням і приєднанням CO_2 до гемоглобіну.

Висока концентрація CO_2, яка спостерігається у тканинах з інтенсивним обміном речовин, збільшує локальну концентрацію протонів і знижує спорідненість гемоглобіну до оксигену. Це призводить до посиленого звільнення оксигену і тим до ліпшого постачання його тканинам.

Карбоксигемоглобін (*carboxyhemoglobin*, HbCO) утворюється, коли до Hb приєднується оксид карбону (CO), спорідненість з яким у гемоглобіну людини в 200 разів вища

порівняно з O_2 (рис. 4). Токсичність CO для організму людини надвисока навіть при незначних концентраціях його у повітрі. Навіть у ситуації, коли CO взаємодіє не з усіма гемовими групами, оскільки частина з них зайнята O_2, існує велика небезпека для життя. У цьому випадку CO підвищує спорідненість гемоглобіну до кисню, внаслідок чого не відбувається вивільнення O_2 гемоглобіном.

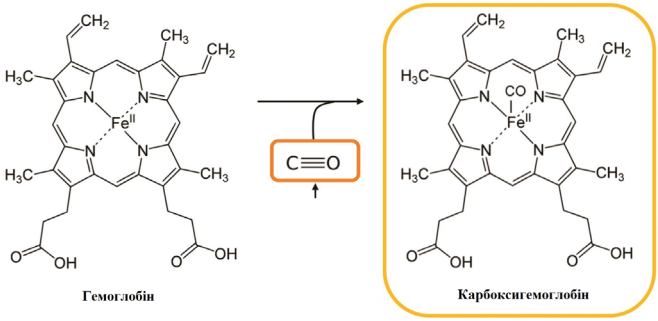


Рис. 4. Утворення карбоксигемоглобіну
(модифіковано з сайту https://www.xiahepublishing.com)

Отже, в умовах отруєння CO гіпоксія розвивається внаслідок не лише зв'язування чадного газу з частиною молекул гемоглобіну, блокуючи їхню кисневотранспортну функцію, але й через конформаційні зміни в решті молекул гемоглобіну, що перешкоджають дисоціації кисню.

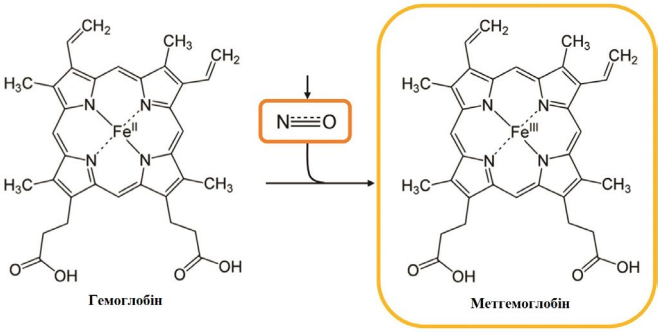


Рис. 5. Утворення метгемоглобіну
(модифіковано з сайту https://www.xiahepublishing.com)

Окислення феруму з двохвалентного до тривалентного є випадковим. Окислена форма гемоглобіну – *метгемоглобін (methemoglobin)* – не може переносити оксиген (рис. 5). Частка метгемоглобіну підтримується ензимами на низькому рівні та становить переважно лише 1-2%. Зокрема, метгемоглобінредуктаза каталізує відновлення метгемоглобіну до гемоглобіну.

Неензиматичне глікування гемоглобіну та його роль у діагностиці цукрового діабету

Неензиматичне глікування протеїнів (*non-enzymatic glycation of proteins*) – це хімічна конденсація аміну (NH_2) амінокислот з альдегідною групою (CHO) глюкози. Серед протеїнів крові велику схильність до неензиматичного глікування проявляє гемоглобін А1 (HbA_1).

Вільні групи альдегіду глюкози переважно приєднуються до однієї з доступних аміногруп залишку лізину або до вільної NH_2-групи кінцевої амінокислоти (наприклад, валіну) в молекулі гемоглобіну А.

Надмірне неензиматичне глікування протеїнів спостерігається за умов гіперглікемії, зокрема за умов цукрового діабету, і є досить небезпечним, оскільки гліковані протеїни частково або повністю втрачають свої функції, що супроводжується структурно-функціональними порушеннями у клітинах.

Серед різновидностей HbA_1 найактивніше глікується HbA_{1c}, який становить 60-80 % від усього глікованого гемоглобіну.

Відомо, що еритроцит «живе» в середньому 120 діб. Упродовж усього цього терміну може відбуватися неензиматичне глікування гемоглобіну (рис. 6). Проте найбільший внесок у пул глікованого гемоглобіну робить процес його глікування за останній місяць. За останні 30 діб формується біля половини від усієї кількості HbA_{1c}.

Відомо, що за кількістю глікованого гемоглобіну *(glycosylated hemoglobin)* судять про середній рівень глюкози у крові. Вважають, що цей показник надійніший, ніж просте вимірювання глюкози натще. Проте не все так однозначно. Якщо рівень глюкози у крові протягом 2-4 місяців зазнав

одного, але досить значного коливання, то в такого хворого показник HbA_{1c} може бути ідентичний до величини показника іншого хворого, у якого концентрація глюкози у крові за даний період не зазнавала значних змін. Окрім того, люди дуже відрізняються за схильністю до глікування гемоглобіну. З цих причин у людей з відмінностями у кількості глікованого гемоглобіну може бути ідентичний середній рівень глюкози у крові. Референсні значення вмісту у крові HbA_{1c} не перевищують 7 % від усього гемоглобіну.

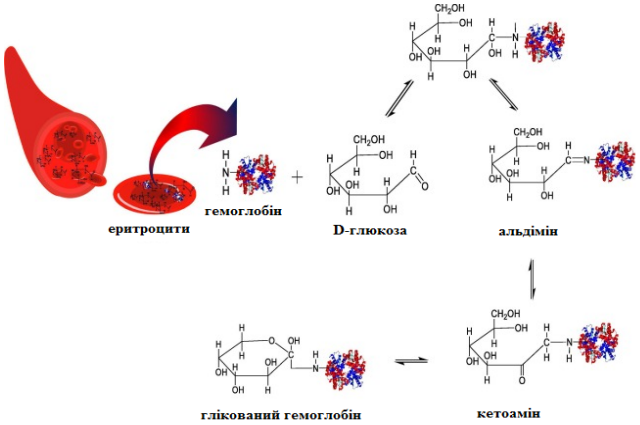


Рис. 6. Схема глікування гемоглобіну людини через перегрупування Амадорі
(модифіковано з сайту https://www.sciencedirect.com)

Кількість HbA_{1c} переважно відображає кількість глюкози натще, ніж відразу після прийому їжі. На величину показника HbA_{1c} можуть впливати індивідуальні особливості, які стосуються структури гемоглобіну. Наприклад, при скороченому терміні «життя» еритроцитів рівень HbA_{1c} буде низький, навіть якщо рівень глюкози у крові високий.

На величину показника глікованого гемоглобіну впливають також різні хвороби, пов'язані зі змінами структури самого гемоглобіну, наприклад, під час таласемії, коли відсутній β-ланцюг гемоглобіну. На величину показника глікованого

гемоглобіну впливає також високий рівень гемолізу еритроцитів. За цих умов показник HbA_{1c} буде необ'єктивно низьким.

Ще одним фактором впливу на величину показника глікованого гемоглобіну є ниркова недостатність, що зумовлює підвищений рівень сечовини у крові, яка несприятливо впливає на гемоглобін.

Підвищення HbA_{1c} часто спостерігається при алкоголізмі, отруєнні свинцем, уживанні опіоїдних речовин, деяких ліків, вагітності тощо. Однак у всіх цих ситуаціях підвищення рівня глікованого гемоглобіну незначне. На противагу, цукровий діабет характеризується посиленим підвищенням рівня HbA_{1c} (у 2-3 рази вище від норми). Саме тому, за визначенням Міжнародної федерації з клінічної хімії, ця ознака вважається найстійкішим і незворотним критерієм наявності цукрового діабету.

Для діагностики цукрового діабету Американською діабетичною асоцацією (American Diabetes Association/ADA) рекомендовано порогове значення HbA1c ≥ 6,5 % та > 110 мг/дл для рівня глюкози в крові натщесерце. Національне дослідження здоров'я та харчування також розглядало таке ж порогове значення HbA_{1c} для пацієнтів з діабетом, тоді як люди зі значеннями HbA_{1c} у діапазоні 5,7–6,4% вважаються переддіабетичними. Ті, у кого рівень HbA_{1c} становить від 6,0 до 6,5 %, мають імовірність 25–50 % розвитку діабету протягом 5 років.

Отже, рівень глікованого гемоглобіну є одним із достовірних методів діагностики та оцінки ступеня глікемії, а також ефективності її корекції.

Біохімія еритроцитів

Прооксидантно-антиоксидантна система еритроцитів. Еритроцити як основні транспортери кисню характеризуються його високою концентрацією, що значно підвищує ймовірність продукування у цих клітинах великої кількості активних форм кисню (АФК).

Молекула оксигену містить два неспарені електрони і є біradикалом. Однак неспарені електрони розміщені так, що

молекула оксигену залишається відносно стабільною. Тим не менше, якщо молекула приєднує додатковий електрон, то утворюється реакційноздатний супероксид-радикал (O_2^-). Подальша стадія відновлення приводить до утворення пероксид-аніона (O_2^{2-}), який легко приєднує протони і внаслідок цього перетворюється на гідроген пероксид. Приєднання третього електрона веде до розщеплення молекули на іони O^{2-} і O^-. Тоді як O^{2-} шляхом приєднання двох протонів утворює воду, протонування O^- приводить до утворення вкрай небезпечного гідроксил-радикала ($^{\cdot}OH$). Приєднання четвертого електрона завершується утворенням води.

Утворення АФК каталізують, наприклад, іони феруму. АФК постійно утворюються внаслідок взаємодії оксигену з ФМН або ФАД. Відновлення оксигену цитохромоксидазою нічим не ускладнено і протікає без накопичення АФК, оскільки цей ензим не вивільняє проміжних продуктів у середовище. Супероксиддисмутаза *(superoxide dismutase)* перетворює супероксидрадикал на O_2 і менш небезпечний H_2O_2. Останній знову за допомогою каталази перетворюється на O_2 і H_2O. Тобто ці два ензими виконують функцію антиоксидантів. Представниками ензиматичних антиоксидантів еритроцитів виступають ще й інші ензими, зокрема глутатіонредуктаза, селеновмісна глутатіонпероксидаза, здатні інактивувати АФК і ліквідувати завдані ними пошкодження.

Окрім того, для захисту від АФК та інших радикалів усі клітини містять неензиматичні антиоксиданти. Останні являють собою відновлювачі, які легко реагують з окислюючими речовинами і внаслідок цього захищають важливіші молекули від окислення. До неензиматичних антиоксидантів відносять вітаміни С і Е, коензим Q, деякі каротиноїди. Білірубін, який утворюється під час руйнуванні гема, також слугує захистом від окислення.

Особливе значення для антиоксидантних процесів має глутатіон *(glutathione)* – трипептид глутаміл-цистеїніл-гліцин, який наявний майже в усіх клітинах у високій концентрації. Відновлення здійснюється за рахунок тіольної групи цистеїну. Відновлений глутатіон – найважливіший антиоксидант

еритроцитів. Він виконує роль коензиму під час відновлення метгемоглобіну до функціонально активного гемоглобіну. За допомогою відновленого глутатіону відбувається детоксикація H_2O_2, а також гідропероксидів, які утворюються в ході реакції АФК з ненасиченими жирними кислотами мембран еритроцитів.

Метаболізм в еритроцитах, по суті, обмежений анаеробним гліколізом *(anaerobic glycolysis)* і гексозомонофосфатним (пентозофосфатним) шляхом *(hexose monophosphate (pentose phosphate) pathway)*. Основну частку енергії еритроцити отримують шляхом анаеробного гліколізу, і лише 10 % глюкози перетворюється пентозофосфатним шляхом.

Велика частка гліколітичного АТФ використовується для забезпечення функціонування Na^+/K^+-АТФ-ази, яка стабілізує мембранний потенціал еритроцитів. Гліколітичний 2,3-дифосфогліцерат (ДФГ) забезпечує підвищене вивільнення оксигену з комплексу з гемоглобіном.

Утворений у пентозофосфатному циклі НАДФН+H^+ використовується в цитозолі для відновлювальних синтезів і, як правило, не бере участі в окислювальному фосфорилюванні в мітохондріях.

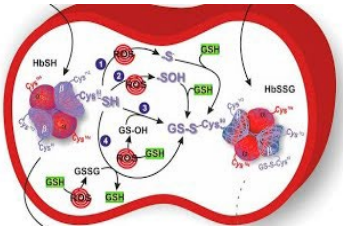
Відновлені коферменти постачають водень для біосинтетичних процесів, окисно-відновних реакцій, у тому числі захисту клітин від активних форм кисню.

НАДФН+H^+ – джерело відновлювальних еквівалентів для цитохрому Р 450, який каталізує утворення гідроксильних груп під час синтезу стероїдних гормонів, жовчевих кислот, катаболізму ліків та інших ксенобіотиків.

В еритроцитах наявний трипептид глутатіон (глутаміл-цистеїніл-гліцин), SH-група якого може слугувати донором електронів у реакціях відновлення (мал. 9).

За дії глутатіонпероксидази відновлений глутатіон перетворює молекулу гідроген пероксиду на молекулу води, а сам переходить в окислений стан (Г-SS-Г).

Регенерацію відновленого глутатіону забезпечує глутатіон-редуктаза, використовуючи в ролі донора водню відновлений НАДФ.



Мал. 9. Глутатіоновий цикл в еритроцитах
(модифіковано з сайту https://www.sciencedirect.com)

Для інших тканин існує альтернативний шлях – за участю НАДФН-залежної малатдегідрогенази (малік-фермент).

Взаємодія відновленого глутатіону з пероксидом водню в еритроцитах захищає цистеїнові залишки у протомерах гемоглобіну від окислення.

За умов генетичного дефекту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази концентрація відновленого НАДФ зменшується, що в свою чергу призводить до різкого зменшення кількості відновленого глутатіону.

У клітині відповідно зростає кількість активних форм кисню. У цьому випадку окислення тіолових груп гемоглобіну в еритроцитах призводить до утворення перехресних дисульфідних зв'язків і агрегації протомерів гемоглобіну з формуванням тілець Хайнца *(Heinz bodies)*.

У присутності тілець Хайнца порушується пластичність мембрани, вона втрачає здатність до деформації під час проходження еритроцитів через стінки капілярів. Це призводить до порушення цілісності мембран і гемолізу еритроцитів *(hemolysis of erythrocytes)*.

Отже, важлива роль НАДФН, який утворюється в пентозофосфатному циклі, – це постачання протонів для відновлення глутатіону:

$$ГССГ + НАДФН + H^+ \rightarrow 2\ ГSH + НАДФ^+$$

Порушення утворення НАДФН приводить до гемолізу еритроцитів після прийому пацієнтами препаратів, що діють як оксиданти, наприклад, аспірин, сульфаніламіди тощо.

Розпад гемоглобіну. Жовчеві пігменти. Еритроцити віком 110-120 діб фагоцитуються макрофагами, в основному в селезінці, кістковому мозку та печінці. Після руйнування

гемоглобіну відбувається поступова деструкція звільненого гему шляхом його перетворення на жовчеві пігменти *(bile pigments)*, які вилучаються з організму. Лише залізо може використовуватись у процесі синтезу гемопротеїнів або запасатися. Щодо глобіну, то він повністю гідролізується протеїназами.

1. Продуктом першої реакції процесу деструкції гему, яка каталізується гемооксигеназою *(heme oxygenase)*, є пігмент *вердоглобін,* що має зелений колір і містить ферум і глобін.

2. У другій реакції утворюється *біліверди*н *(biliverdin)* шляхом відщеплення від вердоглобіну феруму та глобіну. Біліверди́н – це пігмент зеленого кольору, який має 4 пірольних кільця.

3. Далі за участю біліверди́нредуктази утворюється червоно-коричневий пігмент *білірубін (bilirubin)* (рис. 7). Органом, у якому відбувається ця реакція є печінка. Якась частина білірубіну утворюється також у клітинах селезінки та кісткового мозку, після чого транспортується в печінку, де відбуваються його подальші перетворення. Існує 2 типи білірубіну: непрямий і прямий.

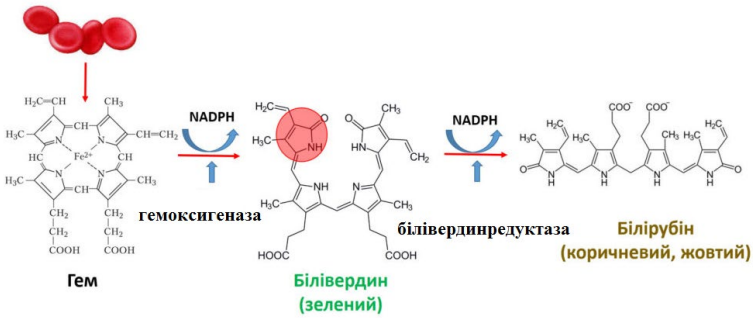


Рис. 7. Схема утворення білірубіну

Назва *непрямий білірубін (indirect bilirubin)* пов’язана з тим, що він утворює з діазореактивом забарвлені продукти лише у непрямій реакції після відокремлення білірубіну від альбуміну

внаслідок додавання спирту. Непрямий білірубін не фільтрується нирками і не виявляється в сечі.

Прямий, або кон'югований білірубін (direct bilirubin), у реакції з діазореактивом утворює забарвлені продукти відразу. Прямий білірубін фільтрується нирками і в незначних кількостях надходить у сечу.

Білірубін має гідрофобні властивості, тому його транспорт здійснюється альбумінами крові: кожна молекула альбуміну транспортує 2 молекули білірубіну. З усієї кількості білірубіну 75 % – це *некон'югований (непрямий)* білірубін, який утворює комплекси з плазмовим альбуміном.

4. Після відокремлення білірубіну від альбуміну в печінці білірубін, взаємодіючи з УДФ-глюкуроновою кислотою, утворює *білірубін-диглюкуронід (bilirubin glucuronide)* в реакції кон'югації за участі глюкуронілтрансферази.

5. Далі відбувається відновлення білірубін-диглюкуроніду до *уробіліногену (urobilinogen) і стеркобіліну (stercobilin).* Спочатку білірубін-диглюкуронід потрапляє у жовч, потім у кишечник, де відбувається відщеплення глюкуронової кислоти за допомогою ензимів мікрофлори, а вже потім відновлення білірубіну до *уробіліногену і стеркобіліну.*

6. Уробіліноген видаляється з організму з фекаліями, окислюючись на повітрі до *стеркобіліну.*

7. Упродовж доби з людського організму з фекаліями видаляється біля 250 мг жовчевих пігментів і 1-2 мг – із сечею. Водночас деяка кількість уробіліногену всмоктується і через портальну вену надходить у печінку, перетворюється на ди- і трипіроли або потрапляє в жовч.

При концентрації білірубіну у крові 35 мкмоль і вище проявляється жовтяниця.

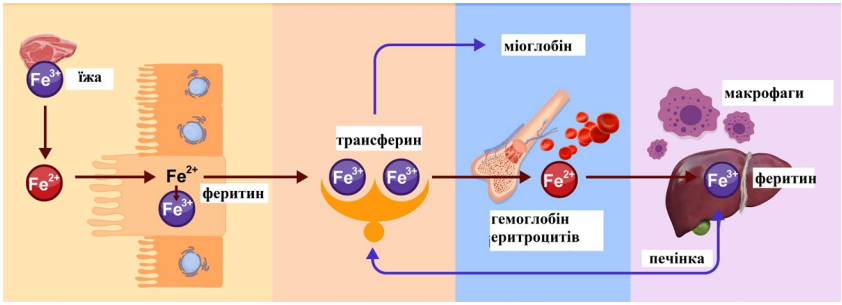
Види жовтяниць:

1) гемолітична (надпечінкова) – посилений розпад гемоглобіну призводить до підвищення концентрації непрямого білірубіну в крові; у сечі білірубін відсутній;

2) печінкова (паренхіматозна) – розвивається через нездатність печінки кон'югувати білірубін з глюкуроновою кислотою та секретувати диглюкуронід у жовч. Паренхіма печінки пошкоджена, а жовч виявляється як у жовчевих капілярах, так і у крові. При цьому зростає концентрація прямого і непрямого білірубіну в крові. У сечі виявляється прямий білірубін;

3) обтураційна (підпечінкова) жовтяниця є наслідком закупорки жовчевих проток, коли блокується відтік жовчі. Жовчеві канальці переповнені жовчю, внаслідок чого зазнають травмування, і білірубін потрапляє в капіляри крові. Як наслідок, у крові підвищується концентрація прямого білірубіну і меншою мірою зростає непрямий білірубін. У значній кількості з сечею виводиться прямий білірубін.

Обмін заліза. Залізо входить до складу гемопротеїнів, металофлавопротеїнів, залізосірчаних протеїнів, трансферину *(transferrin)* та феритину *(ferritin)*. Залізо, яке використовується для синтезу залізопротеїнів, надходить в організм з їжею. При цьому відсоток усмоктування харчового заліза невисокий – становить лише до 10 %. Для синтезу залізопротеїнів може також використовуватися залізо, яке звільняється під час деструкції гемоглобіну (мал. 10).



Мал. 10. Обмін заліза

Щодо харчового заліза, то, потрапляючи в кисле середовище шлунка, органічні солі їжі у присутності аскорбінової кислоти вивільняють залізо. Далі в ентероцитах апоферитин

(apoferritin) уловлює залізо, перетворюючись при цьому на феритин. Феритин не виходить з клітин слизової кишечника, що веде до зниження надходження заліза в капіляри крові. Швидкість синтезу апоферитину регулюється потребами організму в залізі. При низьких потребах організму в залізі швидкість синтезу апоферитину інтенсифікується. При цьому спостерігається посилене злущування клітин слизової оболонки кишечника, звільняючи тим організм від надлишку заліза.

А за умов зростання потреб організму в залізі синтез апоферитину в ентероцитах гальмується. Після окислення заліза церулоплазміном воно утворює комплекс із глікопротеїном крові трансферином, який транспортує його до тканин. Трансферин через взаємодію зі специфічними рецепторами на плазмолемі потрапляє у клітини. Кількість рецепторів трансферину може змінюватися в залежності від потреб у залізі. Низький рівень заліза у клітинах сприяє підвищенню швидкості синтезу рецепторів і навпаки.

Феритин депонує залізо у клітинах печінки, селезінки та кісткового мозку. У печінці та інших тканинах виявляють гранули гемосидерину *(hemosiderin)*, в яких акумулюється надлишок заліза в комплексі з протеїнами та поліцукридами. Вміст заліза у гранулах становить біля 3 %. Накопичення гранул гемосидерину у клітинах печінки та селезінки називається гемохроматоз *(hemochromatosis)*, він може призвести до дисфункції цих органів. За нестачі заліза або порушенні його утилізації розвивається залізодефіцитна анемія.

Роль гаптоглобіну в обміні заліза. Гаптоглобін *(haptoglobin)* – це α-глікопротеїн, який утворює стійкі комплекси з гемоглобіном. Він відіграє важливу роль у збереженні заліза та попередженні пошкодження нирок унаслідок екскреції гемоглобіну. Гаптоглобін – це гострофазний протеїн, який синтезується у клітинах паренхіми печінки.

Еритроцити, виконавши свої функції, старіють і гинуть.

А що ж з гемоглобіном, який містить ферум – такий цінний для організму хімічний елемент? До того ж гемоглобін має

здатність проходити через клубочки нирок. Це означає, що будучи розчиненим у плазмі, він може покидати організм і виводити залізо.

Проте природа створила своєрідний запобіжник у вигляді гаптоглобіну, який утворює з гемоглобіном важкодисперсні, крупнорозмірні комплекси. Гаптоглобін-гемоглобін у силу своїх великих розмірів не може долати вузькі шляхи ниркових клубочків. Тож гаптоглобін протидіє виведенню гемоглобіну через нирки, запобігаючи так утраті заліза.

Та якщо кількість вивільненого гемоглобіну в плазмі крові різко зростає (в нормі у плазмі розчинено 0,01-0,03 г/л Hb), то гаптоглобіну виявляється недостатньо, щоб повністю зв'язати всю його кількість, тому разом з плазмою він прямує в нирки для фільтрації. Як наслідок, з'являється білок у сечі – гемоглобінурія *(hemoglobinuria)*.

Дефіцит гаптоглобіну у плазмі спостерігається під час гемолізу еритроцитів, а також під час більшості форм гострих і хронічних гепатоклітинних захворювань. Такий симптом часто супроводжує ускладнення після переливання крові.

Оскільки гаптоглобін є протеїном гострої фази, то його кількість підвищується під час запалення, тканинного некрозу або малігнізації.

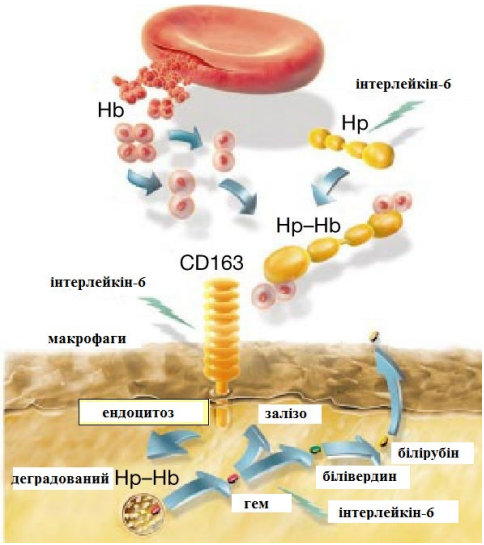
Тест на гаптоглобін в основному використовується для моніторингу гемолітичних ушкоджень. У нормі руйнується приблизно 1 % циркулюючих еритроцитів. Збільшення деструкції всього лише до 2 % на добу буде зумовлювати повний розхід плазмового гаптоглобіну за умов відсутності стимулів для його продукування. Синтез гаптоглобіну індукується гормоном росту, інсуліном, простагландинами та цитокінами, а також ендотоксинами бактерій.

Пік підвищення вмісту гаптоглобіну спостерігається на 4-6 добу після стимуляції його синтезу і через 2 тижні після вилучення стимулюючих факторів рівень його нормалізується.

Як правило, вміст гаптоглобіну визначають турбідиметричним методом з використанням біохімічного аналізатора.

У крові (мал. 11):

- Гаптоглобін зв'язується з гемоглобіном, який вийшов зі зруйнованих еритроцитів.
- У складі комплексу Hp-Hb спрямовується до тканин системи макрофагів (системи мононуклеарних фагоцитів *(mononuclear phagocyte system)*, або застаріла назва ретикулоендотеліальна система – РЕС), клітини якої поглинають і перетравлюють відпрацьований матеріал.
- У тканинах мононуклеарних фагоцитів комплекс розпадається, звільняючи молекули заліза.
- Молекулярне залізо надходить у кровоплин, де з'єднується з трансферином, який транспортує його до кісткового мозку для участі в утворенні нових еритроцитів.



Мал. 11. Утворення та деградація комплексу Hp-Hb
(модифіковано з сайту https://www.nature.com)

Так гаптоглобін задіяний в обміні заліза, не дозволяючи йому у складі сечі виводитися з організму.

Синтез гему

Гем – це простетична група гемоглобіну (близько 84 % всього вмісту гему в організмі), міоглобіну (біля 15 %), цитохромів, каталази та пероксидази (до 1 %).

Синтез гему (рис. 8) здійснюється в основному у клітинах кісткового мозку на етапі перетворення еритробластів на ретикулоцити, а далі – на еритроцити, а також у клітинах печінки. Проте в менших кількостях гем може також синтезуватися в нирках, слизовій оболонці кишечника та інших органах.

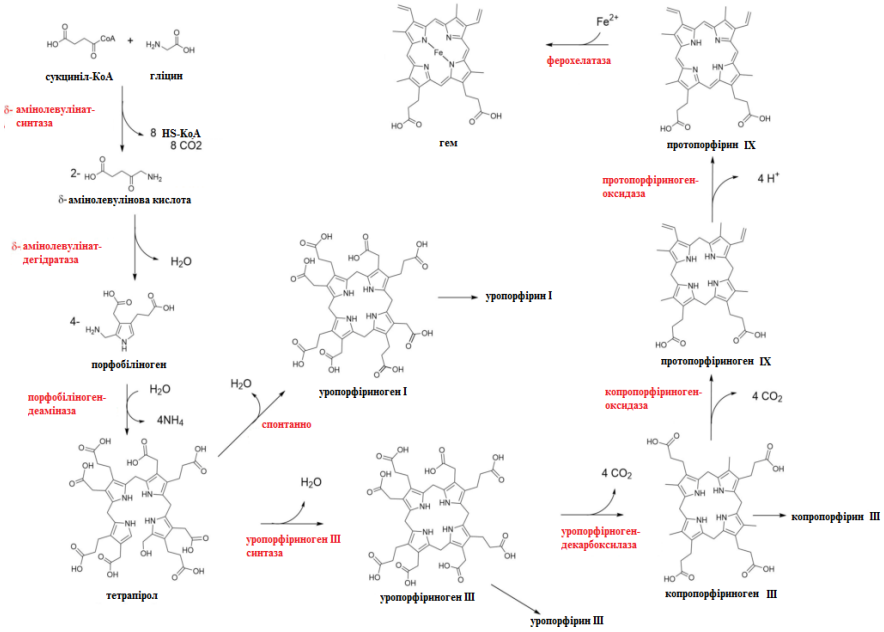


Рис. 8. Схема біосинтезу гему

(модифіковано з сайту https://frontierspecialtychemicals.com/heme-biosynthesis)

Ключовою реакцією синтезу порфіринів є реакція утворення амінолевулінової кислоти *(aminolevulinic acid)*, що каталізується піридоксальфосфатзалежною мітохондріальною амінолевулінатсинтазою *(aminolevulinate synthase)* еритробластів.

Сукциніл-КоА + гліцин → амінолевулинова кислота + HS-КоА + CO_2 (*амінолевулінатсинтаза)*

Наступна реакція за участю амінолевулінатдегідратази *(aminolevulinate dehydratase)* (порфобіліногенсинтази) відбувається в цитозолі. Тут із двох молекул амінолевулінової кислоти утворюється порфобіліноген *(porphobilinogen)* (монопірол).

На наступному етапі 4 молекули порфобіліногену конденсуються за участю уропорфіриноген I синтази (*uroporphyrinogen I synthase*) з утворенням уропорфіриногену *(uroporphyrinogen)* (тетрапіролу). Розрізняють уропорфіриноген I та уропорфіриноген III. У синтезі уропорфіриногену III додатково задіяна уропорфіриноген III косинтаза *(uroporphyrinogen III cosynthase).* Обидва типи уропорфіриногену можуть або окислюватися до уропорфірину, або декарбоксилюватися до копропорфіриногену *(coproporphyrinogen)*.

Копропорфіриноген III перетворюється на копропорфірин III *(coproporphyrin III)* або іде на синтез протопорфірину IX *(protoporphyrin IX)*: копропорфіриноген III окислюється до протопорфіриногену IX, а далі – до протопорфірину IX.

Останній, зв'язуючись із ферумом, утворює гем *(heme).* Реакцію каталізує ферохелатаза (гемсинтаза).

Лейкоцити

Уміст – 4000-9000 клітин у 1 мкл крові. Лейкоцити *(leukocytes)* ще називають білими кров'яними тільцями, або білокрівцями *(white blood cells)*. Ці клітини призначені для забезпечення імунного захисту організму. Серед лейкоцитів вирізняють зернисті, які називають гранулоцитами *(granulocytes)*, і незернисті – агранулоцити *(agranulocytes)*. Зернисті поділяють на нейтрофіли *(neutrophils)*, еозинофіли *(eosinophils)*, базофіли *(basophils)*, а агранулоцити – на моноцити *(monocytes)* та лімфоцити *(lymphocytes)*.

Нейтрофіли виконують функцію захисту організму від мікроорганізмів і вірусів. Частка цих клітин від усіх лейкоцитів становить 60-70 %. Постачальниками нейтрофілів є мієлобласти кісткового мозку. З кров'яного русла ці клітини потрапляють до різних тканин, де живуть у середньому дві доби і гинуть. Існує припущення, що нейтрофіли з тканин потрапляють на поверхню слизових оболонок ШКТ, звідки виводяться з організму. Головне джерело енергії для цих клітин – глюкоза. 90% енергії нейтрофіли отримують за рахунок гліколізу, незначну частину – пентозофосфатним шляхом.

Під час фагоцитозу активуються процеси протеолізу, спрямовані на деградацію протеїнових антигенів, а також посилюється метаболізм глюкози шляхом гліколізу та перетворення пентозофосфатним шляхом. Цей процес супроводжується так званим спалахом дихання, під час якого інтенсивно поглинається кисень. Як наслідок, продукування великої кількості АФК.

- НАДФН-оксидаза каталізує утворення $O_2^{\bullet}$:

$$НАДФ•Н + 2\ O_2 \rightarrow НАДФ^+ + 2\ O_2^{\bullet} + H^+;$$

- НАДН-оксидаза каталізує утворення гідроген пероксиду:

$$НАДН + H^+ + O_2 \rightarrow НАД^+ + H_2O_2;$$

- Мієлопероксидаза каталізує утворення гіпохлорної кислоти:

$$H^+ + Cl^- + H_2O_2 \rightarrow H_2O + HOCl$$

Унаслідок реакції аніону гіпохлорної кислоти з молекулою гідроген пероксиду утворюється синглетний кисень:

$$OCl^- + H_2O_2 \rightarrow {}^1O_2 + H_2O + Cl^-.$$

Гідроген пероксид і гіпохлорид проявляють антимікробну дію. Гіпохлорид хлорує молекули мікробної мембрани, руйнуючи їх; окрім того, мієлопероксидаза за допомогою гіпохлориду декарбоксилює амінокислоти:

$$OCl^- + H^+ + NH_2CHRCOOH \rightarrow RCOH + CO_2 + Cl^- + NH_4^+.$$

Виражену бактерицидну дію має радикал $OH^{\bullet}$:

$$O_2^{\bullet} + H_2O_2 \rightarrow OH^{\bullet} + OH + O_2.$$

Ще одним шляхом утворення радикалів $OH^{\bullet}$ є процес ліпопероксидації ненасичених жирних кислот ліпооксигеназами. При цьому утворені ліпопероксирадикали та гідропероксі-

дireагують з $O_2^{\bullet}$ та утворюють гідроксильний радикал: $O_2^{\bullet} + ROOH \rightarrow OH^{\bullet} + O_2$ (частково $^1O_2$). Синглетний кисень – активна форма кисню і бере участь у знищенні мікроорганізмів. У надмірній кількості АФК небезпечні для самої клітини носія. З метою самозахисту клітини використовують антиоксидантну систему. Наприклад, для знешкодження гідроген пероксиду нейтрофіли містять глутатіонпероксидазу.

Для активного процесу фагоцитозу нейтрофіли мають ще низку пристосувань:

- висока концентрація H^+, що утворюється з молочної кислоти – кінцевого продукту гліколізу. У процесі фагоцитозу миттєво знижується pH, досягаючи рівня 4-5. Це сприяє активації лізосомальних гідролаз, які лізують мікробні клітини.
- комплекс білків – фагоцитин, який діє при низьких значеннях pH;
- ферумовмісний комплекс лактоферин;
- лейкотрієни, які стимулюють хемотаксис.

Базофіли задіяні в алергічних реакціях, у реакціях зсідання крові, внутрішньоклітинному ліполізі. У них синтезуються алергічні медіатори гістамін і серотонін, а також гепарин – антикоагулянт, який водночас активує внутрішньосудинну ліпопротеїнліпазу. Частка цих клітин від усіх лейкоцитів крові незначна і сягає від 1 до 5 %. Інтенсивне утворення базофілів відбувається в кістковому мозку під час алергії.

Еозинофіли теж проявляють бактерицидну дію. У них виявлено мієлопероксидазу, лізосомальні гідролази. Кількість цих клітин знаходиться в межах 3-6 % від усіх лейкоцитів крові та зростає під час алергічних реакцій. Нагромаджуючись, вони розкладають гістамін, а також можуть розчиняти тромби.

Моноцити становлять 4-8 % від усіх лейкоцитів. Їхній ґенез пов'язаний із кістковим мозком. У крові вони перебувають 22 години. Далі виходять у тканини і нагромаджуються під час запалення – це макрофаги. Тканинні макрофаги походять від моноцитів крові: в печінці їх називають ретикуло-ендотеліоцитами (Купферівськими клітинами), в легенях –

альвеолярними макрофагами, в сполучній тканині – гістіоцитами тощо.

На відміну від нейтрофілів, моноцити отримують енергію переважно аеробним шляхом. Гліколіз і пентозофосфатний шлях – другорядні. Механізм дії моноцитів на мікроорганізми полягає в негідролітичному порушенні проникності їхніх мембран і мембранного транспорту, після чого відбувається лізис клітин.

Лімфоцити становлять 20-25% від усіх лейкоцитів, утворюються в лімфоїдній тканині або тимусі, важливі для формування гуморального та клітинного імунітету. У цих клітинах синтезуються імуноглобуліни. Вихідні В-лімфоцити з кісткового мозку мігрують до периферійної лімфоїдної тканини. Т-лімфоцити ж утворюються в тимусі шляхом трансформації клітин-попередників, які залишають кістковий мозок.

Тромбоцити – *без'ядерні клітини.*

На тромбоцити *(thrombocytes, platelets)* припадає менше 1 % клітин крові. Їхній ґенез пов'язаний із розпадом мегакаріоцитів у кістковому мозку. Період їх функціонування становить 7-9 діб. Ці клітини відіграють важливу роль в процесі зсідання крові. Тромбоцити – без'ядерні клітини. Вони мають мітохондрії та гранули, в яких містяться АДФ, АТФ, катехоламіни, серотонін, а в α-гранулах – лізосомальні гідролази. У тромбоцитах є рибосоми, які синтезують скоротливі протеїни. Утворені в них простагландини і тромбоксани сприяють звуженню судин та агрегації тромбоцитів. У тромбоцитах активні процеси глікогенолізу. Глюкоза зазнає основних перетворень у мітохондріях, і лише четверта її частина перетворюється пентозофосфатним шляхом.

Кислотно-основна рівновага

Кислотно-основна рівновага (acid-base balance) передбачає сталість реакції внутрішнього середовища організму. Вона характеризується або концентрацією протонів, вираженою в моль/л, або водневим показником, який розглядається як від'ємний десятковий логарифм цієї концентрації. Величина pH

дорівнює 7,4, і вона має підтримуватися на сталому рівні, так як суттєві зсуви pH можуть бути летальними.

Короткочасні порушення кислотно-основної рівноваги компенсуються буферними системами плазми *(plasma buffer systems)*. Довготривале підтримання кислотно-основної рівноваги організму забезпечується завдяки збалансованому утворенню та виведенню протонів (іонів гідрогену). У випадках порушення функціонування буферних систем або розладів регуляторних механізмів, таких як патологія нирок чи порушення дихального ритму (гіпо- або гіпервентиляція), показник pH плазми може вийти за межі фізіологічно допустимого діапазону. Зниження pH крові нижче 7,37 визначається як ацидоз *(acidosis)*, а підвищення вище 7,43 — як алкалоз *(alkalosis)*. При цьому pH нижче 6,8 або вище 8,0 є критичними значеннями, несумісними з життям.

Основними джерелами протонів в організмі є: вільні органічні кислоти, які надходять із їжею (наприклад, лимонна, аскорбінова, фосфатна), та сульфуровмісні амінокислоти протеїнів – метіонін і цистеїн. Після гідролізу протеїнів ці амінокислоти метаболізуються в печінці, де атоми сульфуру окислюються до сульфатної кислоти. Остання, дисоціюючи, утворює сульфат-іони та протони, значно впливаючи на кислотно-основний баланс.

У процесі анаеробного гліколізу, що відбувається в еритроцитах та скелетних м'язах, глюкоза метаболізується до молочної кислоти, яка при дисоціації вивільняє протони, спричиняючи зниження pH. Аналогічно, у печінці в ході кетогенезу утворюються кетонові тіла – ацетоацетат і β-гідроксимасляна кислота, – які також здатні дисоціювати з вивільненням іонів гідрогену.

Накопичення кетонових тіл, що спостерігається, зокрема, при голодуванні або декомпенсованому цукровому діабеті, призводить до перенасичення буферних систем плазми крові, внаслідок чого відбувається зсув кислотно-основного балансу в бік ацидозу (pH – метаболічний ацидоз *(metabolic acidosis)*;

лактат – лактоацидоз *(lactic acidosis)*; кетонові тіла – кетоацидоз *(ketoacidosis)*). У фізіологічних умовах більшість органічних кислот зазнає повного метаболізму до вуглекислого газу та води, що не супроводжується накопиченням протонів і, отже, не порушує кислотно-основну рівновагу.

У нирках виведення надлишкових протонів здійснюється шляхом активного обміну з іонами натрію. Після потрапляння у сечу протони нейтралізуються завдяки взаємодії з буферними компонентами сечі, зокрема – з аміаком та фосфатами, що сприяє ефективному підтриманню pH внутрішнього середовища.

Буферні системи

Основними буферними системами крові є *бікарбонатна, фосфатна і протеїнова.* Найпотужнішою вважається *гемоглобінова буферна система.*

Бікарбонатний буфер, частка якого 10 % буферної ємності крові, утворений молекулами карбонатної кислоти H_2CO_3 (донор протона) і бікарбонат-іона HCO_3^- (акцептор протон): $H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$. Ефективність бікарбонатного буфера спостерігається в межах pH 7,4.

При закисленні середовища H^+ взаємодіють з HCO_3^-, внаслідок чого утворюється слабкодисоційована H_2CO_3. Внаслідок гіпервентиляції легень рівень H_2CO_3 знижується.

При залуженні середовища основи, взаємодіючи зі слабкою H_2CO_3, утворюють HCO_3^- та H_2O, що суттєво не впливає на величину pH. Додатково для збереження нормального співвідношення між компонентами буферної системи у плазмі крові спостерігається затримка деякої кількості CO_2 внаслідок гіповентиляції легень.

Фосфатна буферна система (phosphate buffer system). У цій системі однозаміщений фосфат NaH_2PO_4 виступає як кислота, а двозаміщений Na_2HPO_4 – як сіль. Донором протонів слугує $H_2PO_4^-$, а акцептором протонів – HPO_4^{2-}.Частка цього буфера у крові всього 1 %, хоча в інших тканинах він основний.

Механізм дії цієї буферної системи полягає у зв'язуванні гідроген іонів іонами HPO_4^{2-}, внаслідок чого утворюється $H_2PO_4^-$, а також іонів OH^- – з іонами $H_2PO_4^-$. У крові максимальна ємність фосфатного буфера проявляється при значенні pH 7,2.

Буферні властивості органічних фосфатів значно слабші порівняно з неорганічним фосфатним буфером.

Протеїнова буферна система (protein buffer system) утворюється завдяки кислотно-основним групам у молекулах протеїнів. Протеїнові буфери у плазмі проявляють ефективність при pH 7,2-7,4.

Гемоглобінова буферна система (hemoglobin buffer system) займає 75 % всієї буферної ємності крові. Гемоглобіновий буфер за потужністю в 9 разів переважає бікарбонатний. Участь гемоглобіну в підтриманні сталої величини кислотності середовища крові визначається його участю у дихальній функції крові. Після насичення оксигеном гемоглобін стає сильнішою кислотою, а після дезоксигенації – слабкою органічною кислотою.

Отже, компонентами гемоглобінової буферної системи є неіонізований гемоглобін, який виконує роль донора протонів, і калієва сіль гемоглобіну, яка виконує роль акцептора протонів. Система гемоглобіну тісно пов'язана з оксигемоглобіновою, вони є взаємоперетворюваними.

Буферні властивості гемоглобіну залежать від здатності кислореагуючих сполук взаємодіяти з калієвою сіллю гемоглобіну й утворювати еквівалентні кількості солей калію та вільного гемоглобіну: $KHb + H_2CO_3 \rightarrow KHCO_3 + HHb$.

Підтримання фізіологічного pH крові забезпечується шляхом перетворення калійної солі гемоглобіну еритроцитів на вільний гемоглобін з утворенням еквівалентної кількості бікарбонату. У капілярах легень унаслідок оксигенації гемоглобіну відбувається закислення крові та витіснення частини H_2CO_3 з бікарбонатів.

Система гемостазу

Система гемостазу (*haemostasis* (грецьке): *haima* – кров і *stasis* – стан) – це сукупність біологічних і біохімічних механізмів, які забезпечують збереження рідкого стану крові за фізіологічних умов, а під час порушення цілісності судинного русла зупиняють кровотечу.

Зсідання крові забезпечує гомеостаз внутрішнього середовища організму, зокрема, підтримання його агрегатного стану на рівні, необхідному для нормальної життєдіяльності.

У нормі плазма містить активні пептиди, комплекси тромбін-антитромбін, D-димери. В інтактній судині кров не зсідається, оскільки фактори зсідання циркулюють в неактивній формі; ендотелій запобігає контакту ініціаторів з тромбогенним тканинним фактором і колагеном; швидкий кровоплин усуває активовані фактори для їх подальшої інактивації в печінці.

Система гемостазу досить динамічна, активно реагує на різні фактори впливу. Вона суттєво активується за умов пошкодження або різноманітних патологій.

На перший погляд створюється враження, що концентрація компонентів системи гемостазу дещо «надлишкова», оскільки кількість тромбоцитів і факторів зсідання значно більша, ніж необхідно в кожний даний момент часу. Така «надлишковість» необхідна для досягнення високої ефективності функціонування системи гемостазу. За таких умов у випадку нестачі окремих компонентів система гемостазу працює без порушень. Ще одна характеристика системи гемостазу – її динамічність взаємодії ланок і біологічна ритмічність, унаслідок якої функціональна активність компонентів системи змінюється впродовж доби, місяця, року. Фібринолітична ланка при цьому найлабільніша.

Згідно з «каскадною» моделлю гемостазу в зупинці кровотечі задіяні два механізми:

1) судинно-тромбоцитарний, який називають так тому, що тут задіяні стінки судин, тромбоцити і частково еритроцити. Його ще називають первинним гемостазом;

2) коли у процесі зсідання крові задіяні білки плазми крові, які, по суті, є плазмовими факторами зсідання крові, то це вторинний гемостаз.

Такий поділ гемостазу на клітинний і плазмовий – досить умовний, оскільки в організмі ці два механізми – ланки одного цілісного ланцюга реакцій:

- Кровоносна судина скорочується.
- У ділянці пошкодження змінюються властивості судинної стінки, і вона стає липкою.
- Тромбоцити у великій кількості прилипають до внутрішньої стінки судини, набухаючи й утворюючи все більші агрегати (агрегація тромбоцитів);
- Етап судинно-тромбоцитарного гемостазу завершується формуванням пухкого тромбоцитарного тромбу.
- Етап вторинного гемостазу, або власне зсідання крові: у процесі зсідання крові, за принципом «доміно» запускається каскад реакцій, унаслідок яких розчинний білок фібриноген перетворюється на нерозчинний фібрин, формуючи тонкі сітки.
- Сітка фібрину захоплює лейкоцити, які знаходяться поряд, та еритроцити, ущільнюючи згусток крові, після чого він стає червоним і щільним.

Згідно з цією моделлю, процес зсідання крові поділяється на первинний, або судинно-тромбоцитарний гемостаз *(vascular-platelet hemostasis)*, і вторинний, або коагуляційний гемостаз *(coagulation hemostasis)*, з вирізненням в останнього зовнішнього, внутрішнього та загального шляхів активації. Третім етапом зсідання крові є процес лізису кров'яного згустку (фібринового тромбу) – фібриноліз *(fibrinolysis)*.

Однак ця модель зберігає своє значення лише як відображення процесів зсідання крові *in vitro*. Словосполучення «коагуляційний каскад», яке вже стало практично класичним, не відображає суті функціонування системи гемостазу в організмі, оскільки «каскад» підрозуміває простий односпрямований ланцюг подій, тоді як у процесі коагуляції є багато перехресних реакцій.

З одного боку, відбувається самопідсилення, внаслідок чого кожний попередній фактор залучає до процесу активації значно більшу кількість молекул наступних факторів, а з іншого боку, –

механізм самогальмування. Дана модель не пояснює зупинку кровотечі *in vivo*.

У 2001 р. H. Hoffman запропонував «клітинну модель зсідання крові» *(cell-based model of coagulation)*, яка описує процеси гемокоагуляції *in vivo* і пояснює обмеження, які необхідно враховувати під час інтерпретації результатів лабораторних коагуляційних тестів. Основні положення сучасної концепції зсідання крові *in vivo*:

1. *In vivo* процес зсідання крові цілісний і пов'язаний з гемостатичними реакціями тромбоцитів. Тромбоцити не тільки задіяні в активації коагуляційних факторів, але й виконують функцію регуляції всього процесу зсідання крові.

2. Коагуляційний процес за фізіологічних умов обмежений зоною дефекту судини. Гарантом його локалізації слугує антикоагуляційна система та нормальне функціонування ендотеліоцитів.

3. Інактивація зайвого тромбіну в організмі людини відбувається за участю антитромбіну III.

4. Кров підтримує свій рідкий стан завдяки ретикулоендотеліальній системі та гепатоцитам, які специфічно видаляють активовані фактори зсідання крові та фібриноген без будь-якого впливу на попередники; обмеження поширення коагуляції за участю інгібітора шляху тканинного фактора (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI); тромбомодулін, гепариноподібні глікозаміноглікани на поверхні ендотеліоцитів.

Сучасна модель вторинного гемостазу поділяється на 3 фази:

- *ініціації, або стартового сигналу:* утворюється комплекс «тканинний фактор (ТФ)/фактор VIIa» на поверхні субендотелію в ділянці ушкодження, що супроводжується продукуванням тромбіну;
- *посилення процесу:* за дії тромбіну активується ціла низка коагуляційних факторів;
- *поширення процесу:* формування теназного (VIIIa/IXa) і протромбіназного (Va/Xa/кальцій/фактор III тромбоцитів) комплексів, що провокує так званий тромбіновий вибух з утворенням стабільного згустку фібрину.

Під час першої фази – *ініціації* – на поверхні клітин, які містять ТФ, відбувається активація ФVII. У нормі ТФ міститься в фібробластах, гладеньком'язових клітинах судин; під час запалення ТФ-вмісними стають ендотеліальні клітини, моноцити, а за умов низки патологічних станів – ще й нейтрофіли.

За умов ушкодження судинної стінки відбувається контакт ТФ-вмісних клітин із плазмою. Водночас оголюються субендотеліальні структури (колаген), що приводить до скупчення в цій ділянці тромбоцитів (адгезія).

ТФ зв'язується з ФVII з утворенням комплексу ТФ/ФVIIa. Цей комплекс локально на поверхні ТФ-вмісних клітин активує ФХ і ФІХ.

Фактор ІХа мігрує і зв'язується з поверхнею тромбоцитів, тоді як фактор Ха залишається на поверхні ТФ-вмісних клітин (його транспорту на поверхню тромбоцитів перешкоджають плазмові інгібітори (ІПТФ), АТ ІІІ, які миттєво інактивують ФХа; на ФІХа ІПТФ не впливає, а АТ ІІІ – значно слабкіше, ніж на ФХа).

Згідно з клітинною теорією, фактор ІХа не відіграє суттєвої ролі в першій фазі коагуляції. Фактор Ха активує ФV. Утворений на поверхні ТФ-вмісних клітин комплекс ФХа/ФVа розщеплює протромбін (ФІІ) з утворенням незначної кількості тромбіну (ФІІа) – ключового фактора подальшого посилення активації системи зсідання.

ІІ фаза – *посилення (ампліфікації)* – відбувається на поверхні тромбоцитів. Просторове розділення процесів коагуляції (фаза ініціації – на поверхні ТФ-вмісних клітин, фаза посилення – на поверхні тромбоцитів) – це один із механізмів обмеження їх вираженості за відсутності необхідності зсідання крові.

Незначна кількість тромбіну, утвореного під час ініціації, активує тромбоцити, фактори V, VIII і XI.

Тромбін сприяє вивільненню ФVIII з комплексу з фактором Віллебранда з утворенням ФVIIIа. Фактор фон Віллебранда (VWF) – це глікопротеїн плазми крові, який забезпечує прикріплення тромбоцитів до ділянки ушкодження судини.

Активований ФХІ (ФХІа) набуває здатності зв'язуватися з поверхнею тромбоцитів.

Тромбін виступає потужним підсилювачем коагуляції.

ІІІ фаза – *поширення* – це коли на поверхні активованих тромбоцитів формується теназний (ФVІІІа/ФІХа) і протромбіназний (ФVа/ФХа) комплекси.

На тромбоцитах утворюється додаткова кількість ФІХа за дії утвореного під час фази посилення ФХІа.

Теназний комплекс на поверхні тромбоцитів активує ФХ, зв'язаний зі своїм кофактором ФVа, який надійшов із фази посилення.

Утворений протромбіназний комплекс сприяє лавиноподібному зростанню рівня тромбіну.

Тромбін перетворює фібриноген (ФІ) на фібрин (ФІа), а також активує ФХІІІ, який забезпечує стабілізацію фібринових ниток і утворення множинних перехресних зв'язків між ними.

Потрібно розмежовувати поняття «гемостаз» (зупинка кровотечі) і «зсідання крові» (формування щільного тромбу). Зсідання крові – це, безумовно, найважливіший і найскладніший механізм гемостазу. Лікарі можуть керувати часом зсідання крові за допомогою спеціальних лікарських препаратів – антикоагулянтів.

Є 13 факторів зсідання крові.

Перший фактор – це *фібриноген (fibrinogen)* – протеїн, який під час зсідання крові за участі тромбіну трансформується у фібрин, та бере участь в агрегації тромбоцитів. Він синтезується в печінці. Плазма крові містить 2-4 г/л фібриногену. Стабілізація фібрину відбувається за участі фактора ХІІІ, який так і називається – *фібриностабілізуючий фактор (fibrin stabilizing factor)*.

Другий – *протромбін (prothrombin)* – протеїн, який забезпечує зсідання крові шляхом перетворення на тромбін. Для свого синтезу в гепатоцитах потребує вітаміну К. Референсні значення – 0,1-0,2 г/л. Для процесу трансформації протромбіну в тромбін необхідний фактор ІІІ – *тромбопластин (thromboplastin),* а також *проакцелерин (proaccelerin) (фактор V*). Фактор V активується *фактором VI.*

Плазмовий гемостаз запускається тканинним тромбопластином, який активується синтезованим у печінці за участю вітаміну К *проконвертином (proconvertin) (фактором* VII).

На противагу, кров'яний тромбопластин завжди активний і не потребує додаткових факторів для активації. В утворенні плазмового тромбопластину задіяні *антигемофільний глобулін А (antihemophilic globulin A) (фактор VIII*) і *фактор Крістмаса (Christmas factor)* (фактор IX). Попередником плазмового тромбопластину є фактор XI.

Фактор IV, представлений *іонами кальцію*, необхідний для активації більшої частини факторів зсідання.

Десятим є фактор *Стюарта-Прауера (Stuart–Prower Factor),* задіяний у процесі формування тромбіну, кров'яного і тканинного тромбопластину.

Процес зсідання крові при її контакті з чужорідної поверхнею запускається *контактним фактором XII.*

Формування тромбу не виходить за межі ділянки ушкоджень судинної стінки, а тому не спричиняє порушення кровоплину в інтактних судинах. Це контролюється факторами *фібринолізу (fibrinolysis).*

Ендотелій судин продукує *простациклін (prostacyclin)*, відповідальний за пригнічення процесу адгезії та агрегації тромбоцитів. Етап інактивації тромбіну антитромбіном III основний у забезпеченні антикоагуляційного процесу. Антикоагуляційна активність антитромбіну III різко зростає під час взаємодії з гепарином, який вважають основним антикоагулянтом.

Отже, система гемостазу представлена системами коагуляції, антикоагуляції та фібринолізу. Розрізняють три причини тромбоутворення. Вони пов'язані з пошкодженням судини, змінами складу крові, сповільненням кровоплину. Тромби можуть утворюватися в артеріях, венах і порожнинах серця.

Запитання та завдання для самоконтролю

1. Поясніть, як можна отримати сироватку крові.
2. Чи можна стверджувати, що плазма і сироватка крові – це синоніми? Відповідь обґрунтуйте.
3. Поясніть відмінність між поняттями густина та в'язкість крові.
4. Поясніть взаємозв'язок між величиною гематокриту та в'язкістю крові.
5. Як створюється онкотичний тиск і яке його біологічне значення?
6. Що вам відомо про ізойонію?
7. Наведіть характеристику протеїнів плазми крові.
8. Утворіть правильні поєднання букв і цифр:

А) гіперпротеїнемія;	1) поява у плазмі крові протеїнів, не властивих для нормального стану;
Б) парапротеїнемія;	
В) гіпопротеїнемія;	2) зниження вмісту загаль-ного протеїну в плазмі крові;
Г) диспротеїнемія	3) зміна відсоткового спів-відношення різних фракцій протеїнів плазми;
	4) збільшення загального вмісту протеїнів плазми.

9. У чому полягає відмінність між поняттями карбаміногемоглобіну і карбоксигемоглобіну?
10. Чому навіть у ситуації, коли CO взаємодіє не з усіма гемовими групами гемоглобіну, оскільки частина з них зайнята O_2, існує велика небезпека для життя?
11. Що таке метгемоглобін, і як він утворюється?
12. Чи правомірно називати ензими АлТ, АсТ, ЛДГ індикаторними? Відповідь обґрунтуйте.
13. Чим відрізняються індикаторні ензими від екскреторних?
14. Поясніть роль відновленого глутатіону як основного антиоксиданта еритроцитів.
15. Основні шляхи метаболізму в еритроцитах.
16. Поясніть відмінності між прямим і непрямим білірубіном.

17. Розмістіть у правильному порядку: білірубін-стеркобілін-білівердин-вердоглобін
18. Поясніть роль трансферину та феритину в обміні заліза.
19. Що означає «спалах дихання» у нейтрофілах?
20. Яка сполука слугує основним джерелом енергії для нейтрофілів і якими шляхами вони її отримують?
21. Назвіть основні біохімічні пристосування нейтрофілів для забезпечення активного процесу фагоцитозу.
22. Який основний шлях отримання енергії у моноцитів?
23. Поясніть термін «кислотно-основна рівновага» і як вона забезпечується.
24. Наведіть характеристику основних буферних систем крові.
25. Що означає термін «гемостаз», і якими системами представлена система гемостазу?

Тестові завдання для самоконтролю

Що означає термін «гематокрит»?
а) частка клітинних елементів у загальному об’ємі крові
б) частка еритроцитів серед всіх клітинних елементів крові
в) частка лейкоцитів серед всіх клітинних елементів крові
г) кров без клітинних елементів
д) частка гемоглобіну в крові

Сироватка – це:
а) дефібринована плазма
б) сироватка і плазма – це синоніми
в) кров без клітинних елементів
г) кров без еритроцитів

Плазма – це кров:
а) без еритроцитів
б) без лейкоцитів
в) без клітинних елементів
г) без фібриногену

Онкотичний тиск крові визначається часткою:
а) ліпідів
б) вуглеводів
в) протеїнів
г) неорганічних речовин

Порівняно зі складом цитоплазми у плазмі крові відносно …?….. концентрації іонів Na^+, Ca^+, Cl^-, а концентрації іонів K^+, Mg^+ і фосфатів……..?....., ніж у клітинах:
а) нижчі, вищі
б) вищі, нижчі

З катіонів плазми …..?..... займає провідне місце і складає 93% від всієї кількості:
а) Na^+
б) Ca^+
в) K^+
г) Mg^+

У плазмі сума аніонів і катіонів……?....., і вся система ……?.....
а) практично однакова, електронейтральна
б) неоднакова, має позитивний заряд
в) неоднакова, має негативний заряд

Де більше іонів калію: в еритроцитах чи плазмі?
а) в еритроцитах приблизно в 20 разів більше
б) в еритроцитах незначне переважання
в) однакова кількість
г) у плазмі в 10 разів більше

Концентрація протеїнів у плазмі крові знаходиться в межах приблизно:
а) 100-180 г/л
б) 60-80 г/л
в) 100-200 г/л
г) 30-50 г/л

Більшість протеїнів плазми крові синтезується:
а) в печінці
б) плазматичними клітинами імунної системи
в) клітинами ендокринних залоз
г) в нирках
д) в селезінці
е) в еритроцитах

Час життя більшості протеїнів плазми крові визначається ….?....., які знаходяться на поверхні білка:
а) ліпідами
б) олігосахаридами
в) амінокислотами

Майже всі протеїни плазми крові, окрім альбумінів, є:
а) ліпопротеїнами
б) глікопротеїнами
в) нуклеопротеїнами
г) простими протеїнами

Де синтезується С-реактивний протеїн?
а) у печінці
б) у клітинах крові
в) у селезінці
г) у нирках

Яку мінімальну концентрацію CRP у крові можна виявити за допомогою клініко-лабораторного тесту – hsCRP?
а) 2 мг/л
б) 5 мг/л
в) 6 мг/л
г) 0,5 мг/л

У крові здорових людей та за відсутності гострого запалення виявляють певний рівень С-реактивного протеїну, який називають:
а) базовий рівень С-реактивного протеїну

б) пороговий рівень С-реактивного протеїну
в) критичний рівень С-реактивного протеїну

Збільшення загального вмісту протеїнів плазми крові називається:
а) гіперпротеїнемія
б) парапротеїнемія
в) гіпопротеїнемія
г) диспротеїнемія

Поява у плазмі крові протеїнів, не характерних для нормального стану, називається:
а) гіперпротеїнемія
б) парапротеїнемія
в) гіпопротеїнемія
г) диспротеїнемія

Зниження вмісту загального протеїну у плазмі крові, називається:
а) гіперпротеїнемія
б) парапротеїнемія
в) гіпопротеїнемія
г) диспротеїнемія

Зміна відсоткового співвідношення різних фракцій протеїнів плазми називається:
а) гіперпротеїнемія
б) парапротеїнемія
в) гіпопротеїнемія
г) диспротеїнемія

Кількісно серед протеїнів плазми крові людини переважають:
а) глобуліни
б) альбуміни
в) глютеліни
г) проламіни

Частка яких протеїнів плазми крові складає 55-60 %?
а) глобуліни
б) альбуміни
в) гамма-глобуліни
г) альфа-глобуліни

Укажіть протеїни плазми крові, які можуть зв'язувати й транспортувати ліпофільні речовини, іони Ca^{2+} і Mg^{2+}, а також слугують резервом амінокислот:
а) альбуміни
б) глобуліни

Інгібітори трипсину, хімотрипсину та інших протеїназ; протромбін, фактор зсідання крові II; транскортин, який здійснює транспорт кортизолу, кортикостерону та прогестерону, відносять до:
а) альфа-один-глобулінів
б) альфа-два-глобулінів
в) альбумінів
г) бета-глобулінів
д) гамма-глобулінів

Антитромбін III, гаптоглобін, холінестераза, плазміноген, макроглобулін, церулоплазмін відносять до:
а) альфа-один–глобулінів
б) альфа-два-глобулінів
в) альбумінів
г) бета-глобулінів
д) гамма-глобулінів

Трансферин має здатність зв'язуватися з іонами феруму і належить до фракції протеїнів плазми крові:
а) альфа-один–глобуліни
б) альфа-два-глобуліни
в) альбуміни
г) бета-глобуліни
д) гамма-глобуліни

Фібриноген належить до фракції протеїнів плазми крові:
а) альфа-один–глобуліни
б) альфа-два-глобуліни
в) альбуміни
г) бета-глобуліни
д) гамма-глобуліни

Імуноглобуліни належать до фракції протеїнів плазми крові:
а) альфа-один–глобуліни
б) альфа-два-глобуліни
в) бета-глобуліни
г) гамма-глобуліни

Ензими, що продукуються гепатоцитами і в фізіологічних умовах вивільняються у кровоплин для виконання фізіологічних функцій, класифікуються як...
а) секреторні
б) екскреторні
в) індикаторні

Існують ензими, що вивільняються у кров з клітин різних тканин, де їхня основна функція відбувається внутрішньо-клітинно. Ці ензими мають назву...
а) секреторні
б) екскреторні
в) індикаторні

Ензими, які синтезуються, в печінці та в нормі, в основному виділяються з жовчю. Багато патологій супроводжуються порушенням виділення цих ензимів із жовчю, та, як наслідок концентрація їх у плазмі крові зростає:
а) секреторні
б) екскреторні
в) індикаторні

Які клітини крові забезпечують її дихальну функцію?
а) лейкоцити
б) еритроцити
в) лімфоцити
г) тромбоцити

Основну частку енергії еритроцити отримують шляхом…?..., і лише 10% глюкози перетворюється..?....
а) анаеробного гліколізу, пентозофосфатним шляхом
б) аеробного гліколізу, анаеробним гліколізом
в) анаеробного гліколізу, аеробним шляхом
г) пентозофосфатним шляхом, анаеробним гліколізом

Тривалість життя еритроцитів:
а) 90-100 діб
б) 110-120 діб
в) 150-180 діб
г) 60-90 діб

Еритроцити містять …?... гемоглобіну, а на суху масу – …?...:
а) 34 %, 95 %
б) 25 %, 56 %
в) 15 %, 65 %
г) 35 %, 50 %

Кожна субодиниця гемоглобіну несе групу гема з іоном …?... феруму в центрі:
а) двовалентного
б) тривалентного

Окислена форма гемоглобіну, не здатна переносити оксиген, називається:
а) карбгемоглобін
б) метгемоглобін
в) оксигемоглобін
г) карбоксигемоглобін
д) фетальний гемоглобін

Ензим, який каталізує відновлення метгемоглобіну до гемоглобіну, називається:
а) гемоглобіноксидаза
б) гемоглобіноксигеназа
в) метгемоглобінредуктаза
г) гемоглобінредуктаза

Скільки координаційних зв'язків атома феруму в гемоглобіні зайняті атомами азоту пірольних кілець?
а) 6 з 6
б) 5 з 6
в) 4 з 6
г) 3 з 6

Скільки координаційних зв'язків має атом феруму в гемоглобіні?
а) 5
б) 3
в) 2
г) 6

Позитивна кооперація в гемоглобіні призводить до …?.... спорідненості гемоглобіну до кисню з кожним наступним зв'язуванням O_2, тобто кожна наступна молекула O_2 приєднується …?.....
а) зменшення, повільніше
б) зменшення, швидше
в) збільшення, повільніше
г) збільшення, швидше

На висоті вміст оксигемоглобіну буде ...?... на 1-3 %, оскільки pO_2 альвеолярного повітря …?... до 70-80 мм. рт. ст.
а) підвищуватися, зменшується
б) знижуватися, зменшується
в) знижуватися, підвищується
г) підвищуватися, підвищується

На зв'язування оксигену з гемоглобіном впливає також температура: підвищення температури …?... спорідненість гемоглобіну до оксигену.
а) знижує
б) підвищує

Вплив 2,3-дифосфогліцерату (ДФГ) – проміжного продукту гліколізу – виражається у зв'язуванні його з оксигемоглобіном, що …?..... оксигену з оксигемоглобіну.
а) затримує дисоціацію
б) сприяє дисоціації

Ембріональний та фетальний гемоглобіни мають …?... спорідненість до оксигену, оскільки вони повинні переносити оксиген з системи материнського кровообігу.
а) низьку
б) високу

Приблизно 5% CO_2 тканин ковалентно зв'язується з N-кінцем гемоглобіну і транспортується як:
а) метгемоглобін
б) карбаміногемоглобін
в) карбоксигемоглобін

Коли до Hb приєднується оксид карбону (CO), спорідненість з яким у Hb людини в 200 разів вища порівняно з O_2, то утворюється:
а) метгемоглобін
б) карбаміногемоглобін
в) карбоксигемоглобін (HbCO)

Яку з указаних нижче сполук називають ще чадним газом?
а) метгемоглобін
б) карбаміногемоглобін
в) карбоксигемоглобін (HbCO)

Перша реакція розпаду гему каталізується гемооксигеназою. Продукт реакції зелений пігмент …?.... ще містить ферум і глобін.
а) білівердин
б) білірубін
в) вердоглобін
г) уробіліноген
д) стеркобілін

Друга стадія розпаду гему – це утворення …?... зеленого пігменту з 4 пірольних кілець.
а) білівердину
б) білірубіну
в) вердоглобіну
г) уробіліногену
д) стеркобіліну

Як називається пігмент червоно-коричневого кольору, який утворюється внаслідок відновлення білівердину за участю білівердинредуктази?
а) білірубіну
б) білівердину
в) вердоглобіну
г) уробіліногену
д) стеркобіліну

Білірубін-диглюкуронід надходить у жовч і далі – в кишечник, де ензими мікрофлори, відщеплюючи глюкуронову кислоту, відновлюють білірубін до …?....
а) уробіліногену
б) стеркобіліну
в) білівердину
г) вердоглобіну

…?... білірубін, перебуваючи у комплексі з альбуміном, вступає в реакцію діазотування з утворенням кольорових аддуктів лише після додавання спирту, що сприяє дисоціації білірубін-альбумінового комплексу.
а) непрямий
б) прямий
в) некон'югований
г) кон'югований

Білірубін, який безпосередньо реагує з діазореактивом, утворюючи кольорові сполуки, називається:
а) непрямим,
б) некон'югованим
в) прямим
г) кон'югованим

Нирки не фільтрують ….?.... білірубін, тому його не можна виявити в сечі.
а) непрямий
б) прямий

Нирки фільтрують …?... білірубін, і він у мінімальних кількостях виявляється в сечі:
а) прямий
б) непрямий

Шостий координаційний зв'язок атома феруму в гемоглобіні зайнятий:
а) атомом азоту пірольного кільця
б) молекулою оксигену в оксигемоглобіні та молекулою води в дезоксигемоглобіні
в) залишком гістидину глобіну

Якщо молекула кисню приєднує додатковий електрон, то утворюється реакційноздатний:
а) супероксид-аніон радикал
б) синглетний кисень
в) гідроксил-радикал

Укажіть, який тип жовтяниці можна діагностувати, маючи наступні відомості: посилений розпад гемоглобіну призводить до підвищення концентрації непрямого білірубіну у крові; білірубін у сечі не виявляється:
а) гемолітична (надпечінкова)
б) печінкова (паренхіматозна)
в) обтураційна (підпечінкова)

Укажіть, який тип жовтяниці можна діагностувати, маючи наступні відомості: зростає концентрація прямого і непрямого білірубіну в крові. У сечі виявляється прямий білірубін:
а) гемолітична (надпечінкова)
б) печінкова (паренхіматозна)
в) обтураційна (підпечінкова)

Укажіть на тип жовтяниці, який виникає при закупорці жовчевих проток і блокаді відтоку жовчі. У крові різко зростає концентрація прямого білірубіну, який надалі виводиться з сечею.
а) гемолітична (надпечінкова)
б) печінкова (паренхіматозна)
в) обтураційна (підпечінкова

Головне джерело енергії для нейтрофілів – це:
а) жири
б) кетонові тіла
в) глюкоза

90 % енергії нейтрофіли отримують шляхом:
а) пентозофосфатного шляху
б) повного аеробного розщеплення глюкози
в) гліколізу
г) окислення жирних кислот

Чи реалізується пентозофосфатний шлях у нейтрофілів?
а) так
б) ні

Процес так званого «спалаху дихання» з утворенням синглетного кисню характерний для:
а) еритроцитів
б) всіх лейкоцитів
в) нейтрофілів під час фагоцитозу
г) лімфоцитів
д) базофілів

Під час фагоцитозу на першому етапі «спалаху дихання» НАДФН-оксидаза каталізує утворення:
а) гідроген пероксиду
б) супероксиду
в) гіпохлорної кислоти
г) синглетного кисню

Під час фагоцитозу на другому етапі «спалаху дихання» НАДН-оксидаза каталізує утворення:
а) гідроген пероксиду
б) супероксиду
в) гіпохлорної кислоти
г) синглетного кисню

Під час фагоцитозу на третьому етапі «спалаху дихання» мієлопероксидаза каталізує утворення:
а) гідроген пероксиду
б) супероксиду
в) гіпохлорної кислоти
г) синглетного кисню

Під час фагоцитозу в процесі «спалаху дихання» синглетний кисень утворюється в реакції:
а) за участю мієлопероксидази
б) за участю НАДН-оксидази

в) за участю НАДФН-оксидази
г) при взаємодії гіпохлорної кислоти з молекулою гідроген пероксиду

Висока концентрація H^+, зниження pH до 4-5, наявність ферумовмісного комплексу лактоферину, лейкотрієнів, процес «спалаху дихання» – це низка пристосувань, характерна для:
а) нейтрофілів для забезпечення процесу фагоцитозу
б) базофілів, які задіяні в алергічних реакціях
в) еритроцитів для зниження спорідненості гемоглобіну до кисню
г) усіх лейкоцитів

Кількість яких видів лейкоцитів зростає під час алергії?
а) нейтрофілів
б) базофілів
в) еозинофілів
г) моноцитів
д) лімфоцитів

Зв'язування оксигену з атомом феруму в гемі (оксигенація гемоглобіну) і відщеплення оксигену (дезоксигенація) ступінь окислення атома феруму:
а) змінює
б) не змінює

Окислена форма гемоглобіну – метгемоглобін – ……. переносити оксиген:
а) здатний
б) не здатний

Макрофагами, які утворюються в кістковому мозку, є:
а) базофіли
б) нейтрофіли
в) моноцити
г) еозинофіли

Укажіть клітини крові, частка яких становить 20-25% від усіх лейкоцитів, утворюються в лімфоїдній тканині або тимусі, важливі для формування гуморального та клітинного імунітету; в цих клітинах синтезуються імуноглобуліни:
а) лімфоцити
б) нейтрофіли
в) базофіли
г) еозинофіли
д) моноцити

Моноцити отримують енергію переважно:
а) аеробним шляхом; гліколіз і пентозофосфатний шлях – другорядні
б) шляхом гліколізу
в) пентозофосфатним шляхом
г) пентозофосфатним шляхом і шляхом гліколізу

Укажіть клітини крові, що є фрагментами мегакаріоцитів кісткового мозку, не містять ядра та функціонують протягом 7-9 днів:
а) тромбоцити
б) лімфоцити
в) еритроцити
г) нейтрофіли

Чи є мітохондрії у тромбоцитах?
а) так
б) ні

pH внутрішнього середовища організму становить:
а) 7,4
б) 6,8
в) 8,0
г) 7,0

Зниження pH крові від нормального значення 7,4 більш ніж на 0,03 одиниці класифікується як:
а) ацидозом
б) алкалозом

Відхилення pH крові в лужний бік від фізіологічної норми (7,4) на величину, що перевищує 0,03, визначається як:
а) ацидозом
б) алкалозом

Яка буферна система вважається найпотужнішою?
а) гемоглобінова
б) фосфатна
в) бікарбонатна

Частка бікарбонатного буфера становить …… всієї буферної ємності крові:
а) 10 %
б) 75 %
в) 80 %
г) 5 %

Бікарбонатна буферна система крові функціонує як ефективний регулятор у межах pH:
а) 7,2-8,0
б) 7,4
в) 6,8
г) 7,0-7,2

Фосфатна буферна система становить … від буферної ємності крові:
а) 75 %
б) 1%
в) 10 %
г) 5 %

У крові максимальна ємність фосфатного буфера проявляється при значенні pH:
а) 7,2
б) 7,4
в) 7,0
г) 8,0

Обстеження пацієнта дає підстави припустити наявність інфаркту міокарда. Збільшення активності якого ензиму у крові підтвердить це припущення?
а) аргіназа
б) піруватдегідрогеназа
в) АсТ
г) АлТ

Цільну кров (без попереднього додавання антикоагулянта) витримують тривалий час при температурі 37^0 С, внаслідок чого на дно пробірки осідає згусток, з якого витискається прозора рідина – ……?……..
а) плазма
б) сироватка
в) еритроцити
г) гематокрит

Який протеїн плазми крові зв'язує і транспортує залізо?
а) феритин
б) трансферин
в) церулоплазмін
г) гаптоглобін

Який протеїн плазми крові депонує залізо у клітинах печінки?
а) трансферин
б) церулоплазмін
в) феритин
г) гаптоглобін

Який фермент гранулоцитів активує утворення гіпохлорит-іонів у фагоцитах?
а) лізоцим
б) мієлопероксидаза
в) супероксиддисмутаза
г) каталаза

Яка форма заліза є функціонально активною в молекулі гемоглобіну?
а) Fe^{0}
б) Fe^{2+}
в) Fe^{3+}
г) Fe^{4+}

Яка сполука утворюється внаслідок розпаду гемоглобіну при гемолізі еритроцитів?
а) білірубін прямий
б) гемоксигеназа
в) білірубін непрямий
г) уробілін

Яка з форм лейкоцитів містить найбільшу кількість лізосом і бере участь у фагоцитозі?
а) еозинофіли
б) базофіли
в) нейтрофіли
г) лімфоцити

ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ ТА СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

Який різновид гемоглобіну домінує в еритроцитах зрілої людини?
а) гемоглобін Р
б) гемоглобін F
в) гемоглобін А
г) гемоглобін А2

Hb A складається з:
а) 2 α та 2 β ланцюгів
б) 2 α і 2 γ ланцюгів
в) 2 α і 2 δ ланцюгів
г) 2 β та 2 δ ланцюгів

В організмі людини залізо депонується в:
а) нирках
б) м'язах
в) селезінці
г) підшлунковій залозі

У печінці вітамін К необхідний для синтезу:
а) фібриногену
б) проконвертину
в) фактора Розенталя
г) протромбіну

Для фракціонування протеїнів плазми крові використовують всі методи, окрім:
а) висолювання
б) електрофорезу
в) титрування
г) хроматографії

Методом електрофорезу на ацетилцелюлозній плівці можна виділити такі фракції протеїнів плазми крові:
а) альбуміни, альфа1-глобуліни, альфа2-глобуліни

б) альбуміни, альфа1-глобуліни, альфа2-глобуліни, бета-глобуліни, гамма-глобуліни
в) альбуміни, альфа1-глобуліни, альфа2-глобуліни, бета-глобуліни
г) альбуміни, альфа1-глобуліни, альфа2-глобуліни, альфа3-глобуліни, фібриноген

Величина онкотичного тиску плазми крові визначається:
а) іонами металів
б) вуглеводами
в) ліпідами
г) протеїнами

Якими протеїнами визначається переважно онкотичний тиск крові?
а) гемоглобіном
б) міоглобіном
в) альбуміном
г) глобулінами
д) фібриногеном

До протеїнів плазми крові НЕ належить:
а) гаптоглобін
б) церулоплазмін
в) глобуліни
г) транскорин
д) міоглобін

До складу фракції γ-глобулінів належать:
а) фібриноген
б) імуноглобулін G
в) ліпопротеїни
г) трансферин
д) альфа2-макроглобулін

Основна біологічна роль трансферину:
а) зв'язування гемоглобіну
б) транспорт іонів феруму
в) транспорт іонів купруму
г) участь у процесах зсідання крові
д) транспорт ліпідів

Основна біологічна роль гаптоглобіну:
а) зв'язування гемоглобіну
б) транспорт іонів феруму
в) транспорт іонів купруму
г) участь у процесах зсідання крові
д) транспорт ліпідів

Основна біологічна роль церулоплазміну:
а) зв'язування гемоглобіну
б) транспорт іонів феруму
в) транспорт іонів купруму
г) участь у процесах зсідання крові
д) транспорт ліпідів

Протеїн плазми крові, що транспортує стероїдні гормони (кортизол, кортикостерол, прогестерон):
а) хондропротеїн
б) транскортин
в) С-реактивний білок
г) трансферин
д) протромбін

Протеїн гострої фази, що сигналізує про загострення хронічного процесу:
а) міоглобін
б) хондропротеїн
в) С-реактивний білок
г) транскортин
д) імуноглобулін G

При гострих запальних захворюваннях у крові підвищується вміст:
а) γ-глобулінів
б) α1-глобулінів та α2-глобулінів
в) α2-глобулінів та γ-глобулінів
г) альбумінів та β-глобулінів
д) альбумінів та α2-глобулінів

Парапротеїнемія – це …
а) підвищення вмісту загального протеїну плазми крові
б) зниження рівня загального протеїну плазми крові
в) зниження рівня фібриногену у крові
г) поява у плазмі крові протеїнів, не властивих нормальному стану
д) порушення співвідношення протеїнових фракцій плазми крові

Причиною парапротеїнемії може бути:
а) нефрит
б) цукровий діабет
в) мієломна хвороба
г) діарея
д) гіперглікемія

Гіперпротеїнемія розвивається за рахунок підвищення у плазмі крові:
а) альбумінів
б) глобулінів
в) фібриногену
г) гемоглобіну
д) міоглобіну

Гіпопротеїнемія розвивається за рахунок зниження у плазмі крові:
а) альбумінів
б) глобулінів
в) фібриногену
г) гемоглобіну

Основна біологічна роль фібриногену:
а) зв'язування гемоглобіну
б) транспорт іонів заліза
в) транспорт іонів міді
г) участь у зсіданні крові
д) транспорт ліпідів

Уміст фібриногену у крові може знижуватися при:
а) інфаркті міокарда
б) хронічних захворюваннях печінки
в) ревматизмі
г) гострому запаленні

До антикоагулянтної системи входить:
а) протромбін
б) плазмові фактори зсідання
в) тромбоцити
г) гепарин

Активація протромбіну відбувається за механізмом:
а) фосфорилювання-дефосфорилювання
б) алостеричної активації
г) обмеженого протеолізу
д) приєднання кофактора

Активність якого ферменту пригнічується дикумаринами – непрямими антикоагулянтами, які порушують продукування протромбіну та інших факторів коагуляції в печінці?
а) гамма-глутамілкарбоксилази
б) піруваткарбоксилази
в) ФЕП-карбоксикінази
г) глюкозо-6-фосфатази

Який механізм впливу аспірину на гемокоагуляцію?
а) підвищує вміст антитромбіну III
б) знижує агрегацію тромбоцитів
в) знижує вміст тромбіну
г) пригнічує утворення фібрину

Механізм дезагрегаційної дії ацетилсаліцилової кислоти, що входить до складу препарату «Аспірин Кардіо», пов'язаний із:
а) пригніченням вироблення тромбоксану A_2
б) порушенням синтезу АДФ
в) блокуванням фактора Віллебранда
г) збільшенням синтезу простацикліну

Серед переліченого нижче виберіть терапевтичний засіб, який знижує зсідання крові:
а) вікасол
б) тромбін
в) амінокапронова кислота
г) гепарин

Які засоби можна використовувати для консервування крові за відсутності цитрату натрію?
а) варфарин
б) гепарин
в) етамзилат
г) амінокапронова кислота

Який механізм дії прямих антикоагулянтів?
а) інактивують утворення Х фактора зсідання крові
б) інактивують тканинний тромбопластин
в) гальмують перехід фібриногену в фібрин
г) розчиняють фібрин

До антикоагулянтів непрямої дії належить:
а) фібринолізин
б) гірудин
в) стрептокіназа
г) варфарин

Назвіть механізм дії непрямих антикоагулянтів:
а) порушення синтезу вітаміну К в печінці
б) активація фібринолізу
в) антитромбіновой ефект
г) пригнічення агрегації тромбоцитів

У 42-річної жінки спостерігаються часті болі в грудній клітці та в ділянці хребта. Лікар запідозрив розвиток мієломної хвороби. Який із перелічених клініко-лабораторних параметрів матиме найбільшу діагностичну цінність для підтвердження захворювання?
а) парапротеїнемія
б) гіперальбумінемія
в) протеїнурія
г) гіпоглобулінемія

Електрофоретичний аналіз крові пацієнта, який страждає на вірусне запалення легень, продемонстрував збільшення однієї з протеїнових груп. Яка саме фракція була підвищена?
а) альбуміни
б) гамма-глобуліни
в) бета-глобуліни
г) альфа 2-глобуліни
д) альфа 1-глобуліни

У хворого з анемією та виявленням моноклонального білка у фракції гамма-глобулінів існує підозра на мієлому. Який лабораторний показник сечі необхідно дослідити для верифікації діагнозу?
а) білірубін
б) білок Бенс-Джонса
в) гемоглобін
г) церулоплазмін
д) антитрипсин

Пролонгована дія низки антибіотиків і сульфаніламідних препаратів зумовлена тим, що у крові вони тривалий час циркулюють у комплексі з:
а) альбуміном
б) трансферином
в) гемоглобіном
г) гаптоглобіном
д) гемопексином

Результати біохімічного аналізу крові у хворого з нефротичним синдромом зафіксували зменшення концентрації загального протеїну до 35 г/л. Який із наведених механізмів найімовірніше зумовив розвиток гіпопротеїнемії в цьому випадку?

а) надмірна втрата протеїну з сечею (протеїнурія)
б) перехід протеїнів з кровоплину в міжклітинний простір
в) знижений синтез протенів у печінці
г) посилений розпад протеїнів у тканинах
д) порушення всмоктування протеїнів у кишечнику

У пацієнта з цирозом печінки спостерігаються набряки кінцівок. Біохімічне дослідження крові показало зниження рівня альбумінів (гіпоальбумінемію) та підвищення концентрації гамма-глобулінів (гіпергаммаглобулінемію). Який механізм найімовірніше зумовлює розвиток набрякового синдрому?

а) порушення кислотно-лужної рівноваги
б) порушення функціонування системи детоксикації в печінці
в) зниження онкотичного тиску крові
г) порушення буферної здатності крові
д) підвищення онкотичного тиску крові

У жінки під час загального аналізу крові виявлено підвищення гематокриту до 70 % при референтних значеннях 44–48 %. Який лабораторний висновок найбільш вірогідний у цьому випадку?

а) еритроцитоз
б) еритропенія
в) ацидоз
г) анемія
д) розвиток запального процесу

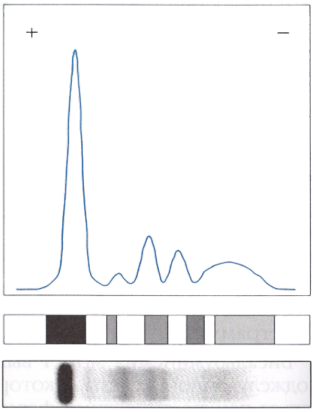
Пацієнту встановлено діагноз «гемофілія В», що пов'язано з порушенням зсідання крові. Під час лабораторного обстеження виявлено дефіцит певного плазмового фактора зсідання. Який саме фактор буде знижений?
а) Розенталя
б) Крістмаса
в) Флетчера
г) Хагемана
д) Стюарта-Прауера

У пацієнта спостерігається підозра на розвиток дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ-синдрому). Яке лабораторне дослідження буде найбільш інформативним для підтвердження цього діагнозу?
а) рівень фактора Хагемана
б) визначення продуктів розпаду фібриногену/фібрину
в) концентрація гемоглобіну
г) антигемофільний глобулін В
д) антигемофільний глобулін А

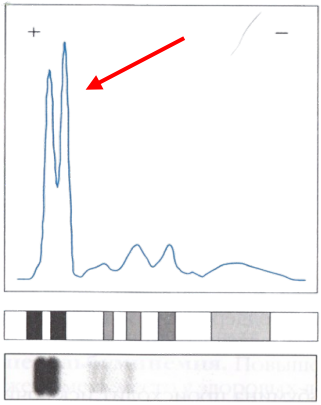
Вітамін К бере участь у процесах зсідання крові, активуючи відповідні фактори коагуляції. Яку саме посттрансляційну модифікацію цих протеїнів він забезпечує?
а) карбоксилювання
б) дезамінування
в) гідроліз
г) ацетилювання
д) фосфорилювання

Який реагент додають до крові під час її забору, щоб запобігти утворенню фібринового згустку?
а) цитрат натрію
б) оцтова кислота
в) фенол
г) сульфат магнію

На протеїнограмі виявлена подвійна смуга в ділянці альбуміну, що може бути генетичною мутацією (клінічно не виявляється) або транзиторною формою. Це характерно для:



норма



патологія

а) нефротичного синдрому
б) бісальбумінемії
в) гострих запальних процесів
г) злоякісних новоутворень

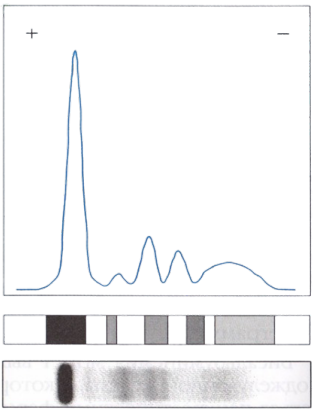
Установіть відповідність між протеїнами крові та їх біологічною роллю:

Протеїн крові	**Біологічна роль**
Гемоглобін	протеїн плазми крові, що підтримує онкотичний тиск
Альбумін	протеїн еритроцитів, який транспортує кисень
Білірубін	протеїн, що бере участь у зсіданні крові
Фібриноген	продукт розпаду гему

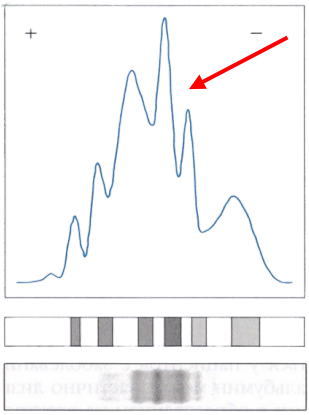
Установіть відповідність між протеїнами плазми та належністю до відповідної глобулінової фракції :

Протеїн плазми крові	Фракція глобулінів
плазміноген	альфа1-глобуліни
транскортин	
антитрипсин	альфа2-глобуліни
гаптоглобін	
імуглобулін G	
трансферин	бета-глобуліни
фібриноген	
транскобаламін	гамма-глобуліни
імуглобулін А	

На протеїнограмі відображено рідкісний патологічний стан, при якому у плазмі крові відсутній або різко знижений рівень альбуміну. Указана патологія часто поєднана з гіперглобулінемією. Це характерно для:



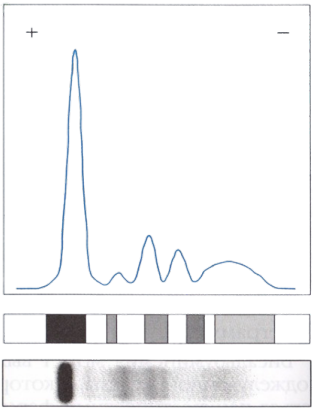
норма



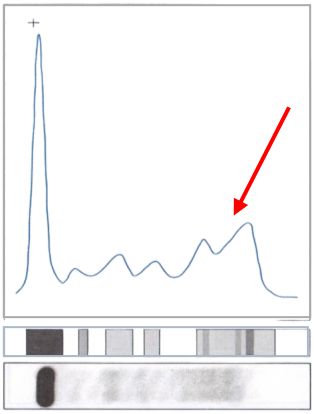
патологія

а) анальбумінемії
б) бісальбумінемії
в) анемії
г) моноклональної гіпергаммаглобулінемії

На денситограмі відображено посилений синтез в організмі одночасно кількох типів антитіл до різних антигенів за рахунок зростання глобулінів. Такі зміни характерні для системних ревматичних захворювань. Дана денситограма відповідає:

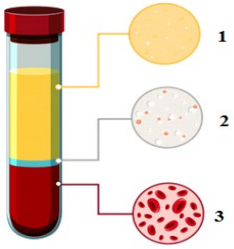


норма



патологія

а) анальбумінемії
б) бісальбумінемії
в) олігоклональній гіпергаммаглобулінемії
г) моноклональної гіпергаммаглобулінемії



Після центрифугування пробірки з кров'ю утворилися три чітко видимі шари: прозора світло-жовта рідина, тонка біло-сіра прошарка, темно-червоний осад.

✓ Назвіть складові шари, які позначені відповідними цифрами. Який об'єм займає кожен шар у нормі (приблизно у відсотках)?

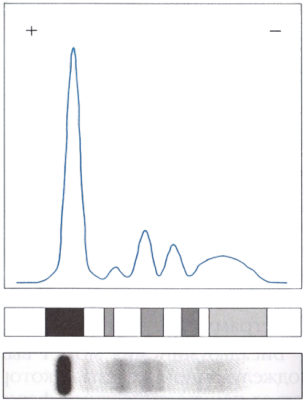
✓ Які зміни в кількості кожного шару можна очікувати при анемії, лейкозі або зневодненні?

Після забору крові у дві пробірки в одному випадку отримали *плазму*, а в іншому – *сироватку*.

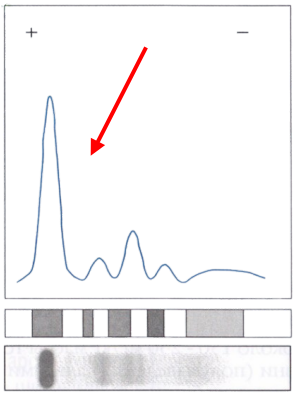
✓ Наведіть основну відмінність у складі між плазмою і сироваткою.

✓ Яким чином практично можна отримати ці рідини?

На денситограмі відображеного зміни в ділянці фракції альбумінів, що часто спостерігається при протеїновому голодуванні, порушенні синтезу протеїнів у печінці або всмоктування у ШКТ, посиленому катаболізмі протеїнів або надмірній втраті їх із сечею. Який функціональний стан відображають указані зміни?



норма

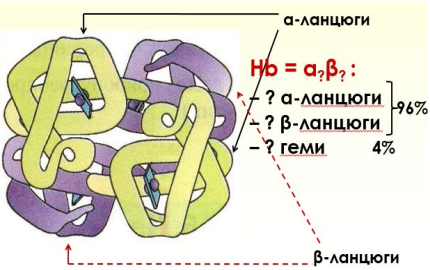


патологія

а) анальбумінемія
б) бісальбумінемія
в) гіпоальбумінемія
г) гіперальбумінемія

Чоловіку проведено загальний аналіз крові. Виявлено такі результати: гематокрит – 38 %, кількість еритроцитів – $2{,}9\times10^{12}$/л, рівень гемоглобіну – 90 г/л.

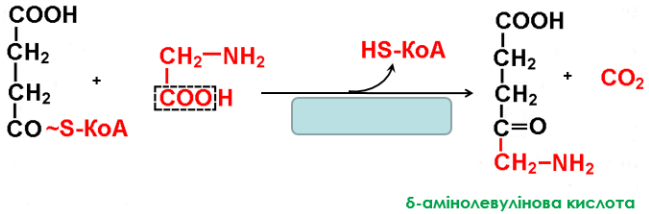
- ✓ Проаналізуйте, чи гематокрит пацієнта нормальний. Якщо ні – вкажіть можливі причини змін.
- ✓ Яка патологія може супроводжувати зниження гематокриту?
- ✓ Розрахуйте співвідношення об'єму плазми до об'єму клітин у даному зразку крові.



На даному малюнку представлена структура гемоглобіну А дорослої людини.

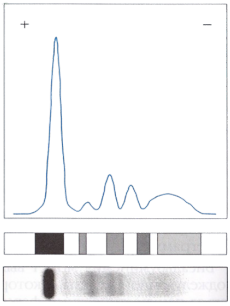
- ✓ Зазначте кількість поліпептидних ланцюгів та гемів, які входять до складу HbA.
- ✓ Скільки поліпептидних ланцюгів і які саме містить гемоглобін F у новонародженої дитини?
- ✓ Як зміниться структура гемоглобіну при серповидно-клітинній анемії?

На схемі представлений перший етап біосинтезу гему.

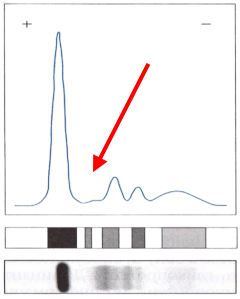


- ✓ клітинну органелу, в якій відбувається ця реакція.
- ✓ Зробіть припущення: що станеться із синтезом гему, якщо в організмі не вистачає вітаміну B_6 (піридоксальфосфату)? Поясніть чому.
- ✓ Наведіть приклад зрушення функціонального стану організму, який може пригнічувати цей ензим.

У пацієнта з повторними бронхолегеневими інфекціями у віці до 40 років запідозрено спадкове порушення синтезу протеїнів плазми крові. Електрофоретичне дослідження протеїнових фракцій сироватки показало зниження α_1-глобулінової фракції, що вказано на денситограмі. Який протеїн найімовірніше знижений?



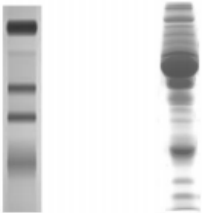
норма



патологія

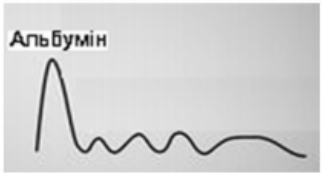
а) трансферин
б) альбумін
в) α_1-антитрипсин
г) гаптоглобін
д) імуноглобулін G

У лабораторії було виявлено результати електрофоретичного аналізу протеїнів сироватки крові без належного маркування. До наявних матеріалів входять дві електрофореграми: одна проведена за умов нативного електрофорезу, інша – у присутності додецилсульфату натрію (SDS). Окрім того, додається денситограма, яка демонструє кількісний розподіл протеїнових фракцій, отриманих під час одного з аналізів.



а)

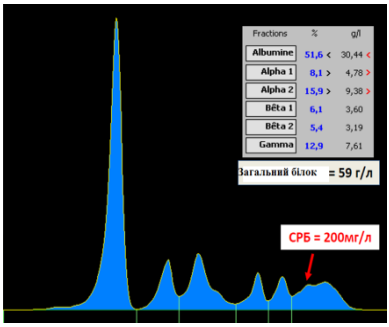
б)



в)

- ✓ Яка з електрофореграм є результатом SDS-електрофорезу?
- ✓ Який тип електрофорезу (нативний чи SDS) дає змогу розділити протеїни винятково за їх молекулярною масою?
- ✓ Яке порушення можна запідозрити, якщо на денситограмі значно знижено пік α_1-глобулінів?

На денситограмі відображено зміни в кількісному співвідношенні альбумінових і глобулінових фракцій плазми крові. На тлі зниження рівня альбуміну спостерігається гіпергамма-глобулінемія за рахунок зростання рівня альфа 1- та α2-протеїнових фракцій.



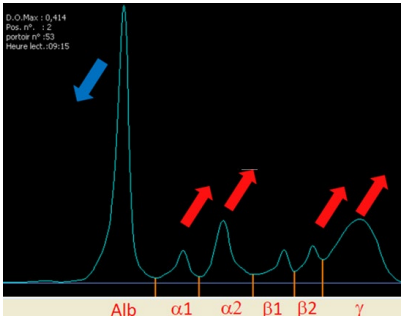
- ✓ Ознайомтеся з наведеними даними та, скориставшись таблицею типових змін протеїнограми, визначте порушення функціонального стану організму, для якого вони характерні.

№	Тип протеїнограми, яка відповідає	Альбумін	Глобуліни			
			α1	α2	β	γ
1	Гострим запальним процесам	↓	↑	↑	-	-
2	Хронічним запальним процесам	↘	↗	↑	-	↑
3	Нефротичному симптомокомплексу	↓	-	↑	↑	↘
4	Злоякісним новоутворенням	↓	↑	↑	↑	↑
5	Гепатитам	↘	-	-	↗	↑
6	Цирозам печінки	↓	-	↓	↑	↑
7	Обтураційній жовтяниці	↘	-	↗	↗	↗
8	β - глобуліновим плазмоцитомам	↓	↓	↓	↑	↓
9	γ - глобуліновим плазмоцитомам	↓	↓	↓	↓	↑
10	α2-глобуліновим плазмоцитомам	↓	↓	↑	↓	↓

- ✓ Яке біохімічне значення підвищення α_1- і α_2-глобулінових фракцій при запаленні?
- ✓ Який механізм є найвірогіднішою причиною гіпоальбумінемії в даному випадку?

Співвіднесіть форми гемоглобіну з їх характеристиками:

Форма гемоглобіну	**Хімічна формула / стан заліза**	**Основна характеристика**
Карбогемоглобін (Hb-NH-COOH)	Зв'язок з CO_2 (Fe^{2+})	Переносить частину вуглекислого газу з тканин до легень.
Оксигемоглобін (HbO_2)	Hb·CO (Fe^{2+})	CO міцно зв’язується з Fe^{2+}, блокує перенесення кисню
Метгемоглобін (MetHb)	Hb (Fe^{3+})	Окиснена форма гемоглобіну, не здатна зв'язувати кисень.
Карбоксигемоглобін (HbCO)	Hb·O_2 (Fe^{2+})	Нормальна форма, транспортує кисень до тканин



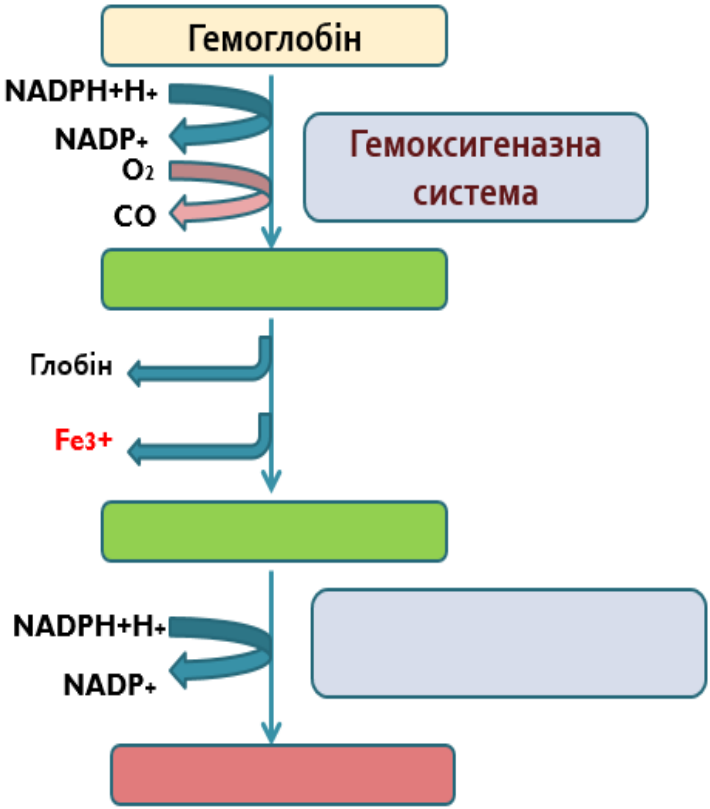
На денситограмі плазми крові пацієнта виявлено порушення протеїнового спектру – диспротеїнемію. Характерною особливістю є зниження концентрації альбуміну та підвищення рівня глобулінів (гіпер-глобулінемія).

- ✓ Проаналізуйте отримані результати та, спираючись на таблицю з характерними типами змін у протеїновому спектрі плазми крові, з'ясуйте можливі зміни функціонального стану організму.

№	Тип протеїнограми, яка відповідає	Альбумін	Глобуліни			
			α1	α2	β	γ
1	Гострим запальним процесам	↓	↑	↑	-	-
2	Хронічним запальним процесам	↘	↗	↑	-	↑
3	Нефротичному симптомокомплексу	↓	-	↑	↑	↘
4	Злоякісним новоутворенням	↓	↑	↑	↑	↑
5	Гепатитам	↘	-	-	↗	↑
6	Цирозам печінки	↓	-	↓	↑	↑
7	Обтураційній жовтяниці	↘	-	↗	↗	↗
8	β - глобуліновим плазмоцитомам	↓	↓	↓	↑	↓
9	γ -глобуліновим плазмоцитомам	↓	↓	↓	↓	↑
10	α2-глобуліновим плазмоцитомам	↓	↓	↑	↓	↓

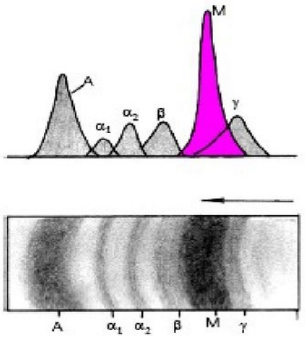
- ✓ Яка основна функція гамма-глобулінів у плазмі крові?
- ✓ Який механізм найчастіше зумовлює гіпоальбумінемію?

На схемі представлений початковий етап утворення жовчевих пігментів – білірубіну, біліверди ну та вердоглобіну під час катаболізму гему гемоглобіну. Кожний із зазначених пігментів певного кольору.



- ✓ Установіть послідовність утворення білірубіну, вердоглобіну та білівердину та впишіть їх у відповідні блоки, які забарвлені кольором цих пігментів.
- ✓ Зазначте, який ензим бере участь у перетворенні жовчевого пігменту зеленого кольору в пігмент червоного забарвлення за участю НАДФН+H^+.

У 60-річного чоловіка спостерігаються сильні болі в кістках та загальна слабкість. У загальному аналізі крові виявлено



тяжку анемію, знижену кількість тромбоцитів, 65 % лімфоцитів у мазку, ШОЕ – 69 мм/год. Імуноелектрофорез з моноспецифічними сироватками показав наявність М-градієнта.

- ✓ Про які зміни функціонального стану організму слід думати?
- ✓ Чим пояснюється висока ШОЕ за даних умов?
- ✓ Про що вказує наявність М-градієнту на денситограмі?

Загальний аналіз крові на автоматичних гематологічних аналізаторах включає такі параметри: RBC, MCV, Ht, Hb, MCH, MCHC, WBC, PLT тощо. Ці показники важливі для діагностики, корекції та припинення лікування.

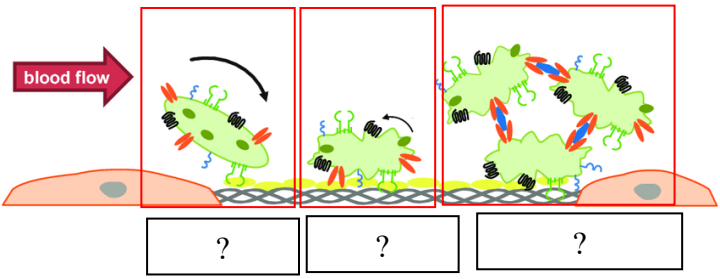
- ✓ Установіть відповідність між параметрами гематологічного аналізаторами та їх інформативними визначеннями.

Показники гематологічного аналізатора	**Інформативні визначення**
RBC	кількість лейкоцитів
MCV	рівень гемоглобіну
Ht	кількість еритроцитів
Hb	гематокрит
MCHC	кількість тромбоцитів
WBC	середній вміст гемоглобіну в еритроциті
PLT	середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах
MCH	середній об’єм еритроцитів

- ✓ Які зміни в показниках ЗАК можуть указувати на наявність анемії, лейкопенії, еритроцитозу, лейкоцитозу або тромбоцитопенії?

Студент працює в клініко-діагностичній лабораторії. Під час аналізу гемостазу у пацієнта з частими носовими кровотечами виявлено порушення первинного гемостазу.

- ✓ Визначте правильну послідовність тромбоцитарних реакцій (утворення первинного тромбу, агрегація, адгезія) під час формування первинного гемостатичного згустку, що представлено на малюнку.



- ✓ Поясніть, який саме компонент судинної стінки ініціює адгезію тромбоцитів.
- ✓ Назвіть молекули, що беруть участь в агрегації тромбоцитів.
- ✓ Обґрунтуйте, які порушення тромбоцитарної ланки можуть спостерігатися при хворобі Віллебранда.

Водій після проведення ремонтних робіт у гаражі госпіталізований з ознаками інтоксикації, спричиненої вихлопними газами.

- ✓ Яка саме хімічна сполука, що міститься у вихлопних газах, зумовить підвищення її концентрації у крові потерпілого в описаній ситуації?
- ✓ Яка форма гемоглобіну буде утворюватися при інтоксикації організму вихлопними газами?

Серед групи дітей, які вживали солодкий та соковитий кавун, у двох спостерігалися симптоми отруєння: виражена слабкість, прискорене серцебиття та ціаноз губ. Лабораторне дослідження кавуна виявило значний рівень нітратів.

- ✓ Чому ознаки отруєння проявилися лише у двох дітей із усієї групи?
- ✓ Яка зміни можна спостерігати в структурі гемоглобіну при отруєнні нітратами?

Відвідувачі санаторію протягом дня харчувалися у двох різних залах їдальні. Випадково до їх раціону потрапили тепличні огірки з перевищеним вмістом нітратів – 1500 мг на кілограм, що в 5 разів перевищує значення норми.

- ✓ Як утворена у крові сполука впливає на гемоглобін, призводячи до розвитку специфічної форми гемоглобінемії?
- ✓ Які наслідки це може мати для транспортування кисню в організмі?

Спортсмени готуються до важливих змагань, проводячи тренування в умовах зниженого вмісту кисню у повітрі високогір'я.

- ✓ Використовуючи знання про структуру та функціональні особливості гемоглобіну, поясніть, як такі тренування можуть позитивно вплинути на їхні спортивні результати.
- ✓ Що таке ефект Бора? Яке біологічне значення даного явища?

Згідно з легендою, молодий чоловік виготовив обручку для своєї нареченої, використовуючи залізо, яке він отримав з власної крові.

- ✓ Обчисліть, який об'єм крові знадобився юнакові для виділення 2,5 г заліза, якщо відомо, що концентрація гемоглобіну в крові чоловіків становить 150 г/л, молярна маса гемоглобіну людини дорівнює 68800 г/моль, а кожна молекула гемоглобіну містить 4 атоми заліза.

У пацієнта діагностовано цироз печінки, що супроводжується набряками верхніх і нижніх кінцівок. Результати лабораторних аналізів показали знижений рівень альбумінів (гіпоальбумінемія) та підвищений рівень гамма-глобулінів (гіпергаммаглобулінемія).

- ✓ Який біохімічний механізм найімовірніше складає основу розвитку набрякового синдрому за даних функціональних змін?

Для проведення біохімічного аналізу взято кров у пацієнта з клінічними ознаками ревматоїдного артриту.

- ✓ Визначення вмісту якого біохімічного маркера в сироватці крові матиме найбільше значення для підтвердження цього діагнозу?
- ✓ Як називають протеїни, рівень яких різко зростає під час загострення хвороби?
- ✓ До якої фракції глобулінів плазми крові належить даний протеїн?

У пацієнтки, яка страждає на інсулінозалежний цукровий діабет, розвинулася катаракта (помутніння кришталика ока).

- ✓ Посилення якого біохімічного процесу у тканинах кришталика є основною причиною його помутніння при цукровому діабеті?
- ✓ Яка називається форма гемоглобіну, яка відображає середній рівень глюкози у крові впродовж останніх 30 днів?

На основі результатів біохімічного дослідження крові у пацієнта діагностована паренхіматозна жовтяниця.

- ✓ Яке співвідношення прямого та непрямого білірубіну можливе за даних умов?
- ✓ Чим зумовлена висока концентрація прямого (коню'гованого) білірубіну в його крові?

У чоловіка з діагнозом цукрового діабету І типу спостерігається збільшення утворення та зниження утилізації кетонових тіл.

- ✓ Який тип порушення кислотно-основного балансу в організмі може виникнути внаслідок цих метаболічних змін?
- ✓ Що таке кислотно-основна рівновага?
- ✓ Які два джерела протонів Вам відомі?

Пацієнту встановлено діагноз гемофілія В, що характеризується спадковим дефіцитом одного з факторів зсідання крові. У зв'язку з цим у пацієнта спостерігаються епізоди тривалих кровотеч навіть після незначних травм, а також можливі спонтанні крововиливи у суглоби та м'язи.

- ✓ Дефіцит якого фактора зсідання крові буде виявлено лаборантом під час проведення корекційних проб для уточнення діагнозу?

У пацієнта з тяжкою черепно-мозковою травмою спостерігається різке погіршення клінічного стану. Є підозра на розвиток дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ-синдрому).

- ✓ Який специфічний лабораторний показник відображає активацію процесів зсідання крові та фібринолізу при ДВЗ-синдромі і тому є ключовим для його діагностики?
- ✓ Які інші зміни в коагулограмі можуть свідчити про розвиток ДВЗ-синдрому у пацієнта з черепно-мозковою травмою?

У пацієнта після курсу лікування антибіотиками з приводу запального захворювання виникли порушення зсідання крові, що, як вважається, відбувається внаслідок несприятливої дії антибактеріальних препаратів на мікрофлору кишечника.

- ✓ Який вітамін синтезується мікрофлорою кишечника і відіграє важливу роль у процесах зсідання крові?

- ✓ Які саме фактори зсідання крові залежать від наявності цього вітаміну для їхньої функціональної активності?

У пацієнта після хірургічного видалення двох третин шлунка в аналізі крові виявлено зменшення кількості еритроцитів, збільшення їхнього середнього об'єму та зниження рівня гемоглобіну.

- ✓ Яким терміном позначають зміну функціонального стану, що виникає внаслідок зниження концентрації еритроцитів у крові?
- ✓ Як називається стан, що характеризується збільшенням середнього об'єму еритроцитів?
- ✓ Засвоєння якого вітаміну може бути порушене після резекції шлунка, що призводить до розвитку мегалобластної анемії та характеризується макроцитозом?

Вітамін К є важливим компонентом системи гемостазу, виступаючи як кофермент ензимів, що забезпечують модифікацію факторів зсідання крові.

- ✓ Яка саме реакція посттрансляційної модифікації факторів зсідання крові відбувається за участю вітамін К-залежних ензимів?
- ✓ Які конкретно плазмові фактори зсідання крові підлягають цій вітамін К-залежній модифікації?

До лікарні звернувся чоловік 65 років зі скаргами на погіршення самопочуття, набряки та нестабільний артеріальний тиск. Результати біохімічного аналізу крові показали наступне співвідношення протеїнових фракцій: альбуміни – 35%, глобуліни: альфа-1 – 10%, альфа-2 – 12%, бета – 22%, гамма – 21%. Сформулюйте ваш лабораторний висновок на основі цих даних.

- ✓ Яке функціональне порушення протеїнового складу плазми крові спостерігається у пацієнта на основі наведених даних?

- ✓ Які можливі патологічні стани можуть супроводжуватися таким співвідношенням протеїнових фракцій, враховуючи клінічні симптоми пацієнта (набряки, нестабільний артеріальний тиск)?
- ✓ Розрахуйте альбуміно-глобуліновий коефіцієнт у даного пацієнта, про що свідчить отримані результати?

Кількість лейкоцитів (лейкоцитоз та лейкопенія) – важливі індикатори при моніторингу змін функціонального стану організму. Тому для правильної інтерпретації результатів аналізу необхідно знати референтні значення кількості лейкоцитів.

- ✓ Які фізіологічні межі вважаються нормальним діапазоном вмісту лейкоцитів в одному літрі крові у дорослих?

У військовослужбовця після інтенсивного бігу по нерівній кам'янистій поверхні було зафіксовано короткочасну гемоглобінурію – наявність гемоглобіну в сечі.

- ✓ Що може призвести до руйнування еритроцитів та вивільнення гемоглобіну у кров при тривалому фізичному навантаженні?
- ✓ Чому в даному випадку гемоглобінурія була короткочасною і не супроводжувалася погіршенням загального стану пацієнта?

У 28-річного пацієнта з гострим абдомінальним синдромом результати загального аналізу крові виявили гемоглобінемію (90 г/л), підвищену швидкість осідання еритроцитів (34 мм/год), лейкоцитоз (58 × 10^9/л) з домінуванням бластних елементів (84%) у лейкоцитарній формулі.

- ✓ Які гематологічні ознаки в аналізі крові пацієнта найбільш характерні для гострого лейкозу?
- ✓ Які додаткові дослідження потрібно здійснити для підтвердження діагнозу та визначення типу гострого лейкозу?

При проведенні клінічного аналізу крові у пацієнта виявлено збільшення відносного вмісту моноцитів до 22 %, при нормі 3-11 %.

- ✓ Яке явище в лейкоцитарній формулі характеризується збільшенням відсотка моноцитів?
- ✓ З якими патологічними станами (інфекційними, запальними, гематологічними) найчастіше асоціюється моноцитоз?
- ✓ Які додаткові клінічні дані або результати інших досліджень можуть допомогти в установленні причини моноцитозу в даного пацієнта?

У пацієнта виявлено підвищення концентрації загального білірубіну в крові до 17 мкмоль/л. У калі наявний стеркобілін, у сечі – сліди уробіліну, тоді як білірубін у сечі відсутній.

- ✓ Які референсні значення загального білірубіну у крові?
- ✓ Які пігменти зазвичай присутні в сечі в нормі?
- ✓ Чому білірубін не з'являється в сечі за фізіологічних умов?

У дитини спостерігається жовтяничне забарвлення шкіри та склер. У крові підвищений рівень білірубіну за рахунок непрямої фракції. Кал має насичене забарвлення, у сечі – підвищений рівень стеркобіліногену, але білірубін відсутній.

- ✓ За яких умов спостерігається підвищення некон'югованого білірубіну у крові?
- ✓ Чи зміниться у крові співвідношення між прямим і непрямим білірубіном?
- ✓ Про що свідчить підвищення рівня уробіліногену в сечі?

Пацієнт скаржиться на пожовтіння шкіри, а також на появу темної сечі.

- ✓ Яка послідовність біохімічного обстеження доцільна для встановлення точного діагнозу?
- ✓ Які типи жовтяниць можуть зумовити такі симптоми?
- ✓ Які біохімічні показники ключові для диференційної діагностики цього стану?

У пацієнта з жовтяничним синдромом виявлено підвищений рівень як прямого, так і непрямого білірубіну в плазмі крові, при цьому домінує фракція кон'югованої форми. Сеча має темно-коричневе забарвлення, тест на наявність білірубіну дає чітко позитивний результат. Також зафіксовано підвищення рівня уробіліну в сечі.

- ✓ Користуючись таблицею, визначте для якого типу жовтяниці типова така картина?

Зміни вмісту жовчевих пігментів у крові, сечі і калі хворих на жовтяниці					
Жовтяниця	***Кров***		***Сеча***		***Кал***
	Біліру-бін не-прямий	Біліру-бін прямий	Біліру-бін	Уробілін	Стер-кобілін
Гемолітична	↑	↑ або N	–	↑ або N	↑
Паренхіма-тозна	↑	↑	+	↑	↓ або N
Механічна	↑	↑	+ Сеча, як «пиво»	– або ↓	↓ кал, як глина
Новонароджених	↑	↓ або –	↑	–	Біліверд ин
У нормі	75 %	25 %	–	4 мг/добу	300 мг/добу
Примітки: N – норма; ↑ – підвищення; ↓ – зниження; «+» – визначається ; «–» – не визначається					

Пацієнт після застосування місцевого знеболення лідокаїном скаржиться на головний біль, слабкість, синюшність губ.

- ✓ Які лабораторні дослідження підтвердять діагноз метгемоглобінемії?
- ✓ Назвіть препарати, які можуть бути ефективними антидотами при метгемоглобінемії.

- ✓ Поясніть, чому при метгемоглобінемії пульсоксиметрія може показувати неправильно низькі показники насичення киснем.

Під час аналізу мазка крові лаборант виявив округлі фіолетово-червоні включення діаметром 1–2 мкм, розташовані по периферії еритроцитів – зазвичай по 1, рідше 2–3 в клітині. Їх наявність – ранній прояв гемолізу або токсичного ураження крові.

- ✓ Як називають ці включення?
- ✓ Як пов'язане утворення даних включень з гемолітичною анемією?

У пацієнта проведено загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули. Отримано такі показники:

- **сегментоядерні нейтрофіли становлять 47 % від загальної кількості лейкоцитів**,
- **еозинофіли — 5 %**,
- **базофіли — 1 %**,
- **лімфоцити — 35 %**,
- **моноцити — 8 %.**

Загальна лейкоцитарна кількість у периферичній крові складає 6×10^9/л.

- ✓ Визначте, якому функціональному стану відповідають указані результати.
- ✓ Поясніть клінічне значення підвищення моноцитів при нормальній загальній кількості лейкоцитів.

Унаслідок впливу факторів, пов'язаних з аварією на Чорнобильській АЕС, у ліквідатора розвинувся геморагічний синдром. Його ознаками стали крововиливи на шкірі та слизових, а також кров у сечі, калі та мокротах.

- ✓ Поясніть, який механізм виникнення цих симптомів.
- ✓ Які діагностичні процедури необхідно провести для встановлення точної причини геморагічного синдрому в цьому випадку?

- ✓ Чи можуть супутні захворювання або стани ліквідатора вплинути на прояви та тяжкість геморагічного синдрому?

У науковому дослідженні кров дослідної тварини була зібрана в ємність, що містить цитрат натрію.

- ✓ Укажіть, яка фаза процесу гемостазу буде заблокована в цьому зразку крові.
- ✓ Поясніть механізм дії цитрату натрію на систему зсідання крові.

У процесі діагностики гемофілії у пацієнта лікар провів такий експеримент: три зразки крові пацієнта були змішані з плазмою, штучно позбавленою факторів VIII, IX та XI. Нормалізація часу згортання була зафіксована лише у пробірках з плазмою, де були відсутні фактори VIII та XI.

- ✓ Поясніть, який тип гемофілії можна ідентифікувати на підставі цих результатів.
- ✓ Нестача якого фактора зсідання крові зумовлює цей тип гемофілії?

Після пошкодження судин у 40-річного чоловіка спостерігається кровоточивість, а утворені тромби є пухкими.

- ✓ Пригадайте, які є плазмові фактори зсідання крові.
- ✓ Дефіцит якого з плазмових факторів згортання крові може пояснити ці симптоми?

Лабораторне дослідження крові дворічної дитини з вираженою схильністю до кровотеч виявило повну відсутність антигемофільного глобуліну (фактора VIII).

- ✓ Подумайте, яке захворювання можна запідозрити у дитини на основі цих даних?
- ✓ У якій фазі згортання крові будуть спостерігатися первинні порушення гемостазу в даному клінічному випадку?

- ✓ Поясніть, який механізм активації протромбінази – зовнішній або внутрішній – буде мати функціональний дефект.

Після хірургічного втручання на підшлунковій залозі у пацієнта розвинувся геморагічний синдром.

- ✓ Як Ви вважаєте, яка ланка системи згортання крові, ймовірно, порушена, що призвело до кровотеч?
- ✓ Опишіть патогенетичні механізми цього порушення.

У пацієнта з діагнозом «атеросклероз» спостерігається підвищена схильність до тромбоутворення (прискорення зсідання крові).

- ✓ Поясніть, які механізми лежать в основі цього явища при атеросклерозі.

У пацієнта діагностовано спадкову коагулопатію, зумовлену дефіцитом фактора Хагемана (фактора XII).

- ✓ Поясніть, на якому етапі процесу зсідання крові будуть спостерігатися порушення гемостазу в цьому випадку?
- ✓ Чи вплине дефіцит фактора XII на інтенсивність фібринолізу у цього пацієнта?
- ✓ Який існує взаємозв'язок між фактором Хагемана (фактором XII) та системою фібринолізу?

Пацієнту з високим ризиком тромбоутворення лікар призначив непрямий антикоагулянт – дикумарин. Через деякий час були відзначені зміни в показниках зсідання крові. Лікар пояснив механізм дії цього препарату, зазначивши, що він впливає на синтез протромбіну та інших важливих протеїнів зсідання крові в печінці.

Ураховуючи цю інформацію, дайте відповіді на такі запитання.

- ✓ Дикумарини є структурними аналогами певної життєво важливої речовини, необхідної для нормального згортання крові. Що це за речовина?

- ✓ Дія дикумаринів пов'язана з блокуванням ключового ферменту в печінці, який бере участь у синтезі факторів зсідання. Який саме фермент інгібують дикумарини?
- ✓ Який тип взаємодії між дикумаринами та цим ферментом лежить в основі їхньої антикоагулянтної дії? Опишіть цей тип інгібування.

Пацієнту з діагнозом «артеріальна гіпертензія» лікар призначив каптоприл. В інструкції до препарату зазначено, що він є конкурентним інгібітором ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ). Також відомо, що АПФ належить до класу карбоксидипептидилпептидаз і бере участь у перетворенні ангіотензину I в ангіотензин II.
Ураховуючи цю інформацію, дайте відповіді на такі запитання.

- ✓ Опишіть, яким чином ангіотензин I перетворюється на ангіотензин II за допомогою АПФ. Який хімічний процес лежить в основі цієї трансформації?
- ✓ Пептидази, до яких належить АПФ, здійснюють розщеплення певних хімічних зв'язків. Який тип зв'язків вони гідролізують? Крім того, ензими цього класу характеризуються певною вибірковістю дії. Які види специфічності можуть бути властиві пептидазам?
- ✓ До якого з семи основних класів ензимів належать пептидази? Пригадайте загальну характеристику цього класу ензимів.

Пацієнту було проведено планове хірургічне втручання. На другу добу після операції медична сестра помітила значну кровотечу з післяопераційної рани, яка не зупиняється звичайними методами. Аналіз крові показав нормальну кількість тромбоцитів, але подовжений активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ).

- ✓ Поясніть, який етап системи зсідання крові, ймовірно, порушений у цього пацієнта. Обґрунтуйте свою відповідь.
- ✓ Які фактори зсідання крові можуть бути причиною подовження АЧТЧ?
- ✓ Які додаткові лабораторні дослідження необхідно провести для встановлення точної причини кровотечі?

У 65-річного чоловіка, який тривалий час перебував на постільному режимі після перелому стегна, раптово з'явився набряк та біль у лівій гомілці. Обстеження виявило ознаки тромбозу глибоких вен.

- ✓ Поясніть, які фактори ризику розвитку тромбозу були присутні у цього пацієнта.
- ✓ Опишіть основні біохімічні механізми формування тромбу.
- ✓ Проаналізуйте біохімічний механізм дії засобів, що використовують при порушенні функціонального стану системи гемостазу.

У пацієнта з важкою інфекцією розвинулися множинні кровотечі з різних локалізацій, а також ознаки порушення мікроциркуляції в органах. Лабораторні дослідження показали зменшення вмісту фібриногену, зростання кількості продуктів деградації фібрину та подовження протромбінового часу та АЧТЧ.

- ✓ Поясніть, який патологічний стан системи зсідання крові розвинувся у цього пацієнта.
- ✓ Опишіть основні механізми порушення цього функціонального стану.
- ✓ Чому при цьому стані спостерігаються як кровотечі, так і тромбози?

У пацієнта, який проходить курс хіміотерапії з приводу онкологічного захворювання, з'явилися численні дрібні крововиливи на шкірі (петехії) та слизових оболонках. Аналіз крові показав значне зниження кількості тромбоцитів (тромбоцитопенію).

- ✓ Пригаданйте, яка роль тромбоцитів у процесі зсідання крові.
- ✓ Який первинний механізм гемостазу порушений у цього пацієнта внаслідок тромбоцитопенії?
- ✓ Які можливі причини розвитку тромбоцитопенії у пацієнтів, які отримують хіміотерапію?

У новонародженого на третю добу життя з'явилася кровотеча з пупкової ранки. Лікар запідозрив геморагічну хворобу новонародженого.

- ✓ Пригадайте, який вітамін відіграє ключову роль у синтезі певних факторів зсідання крові в печінці. Назвіть ці фактори.
- ✓ Чому новонароджені мають підвищений ризик розвитку дефіциту цього вітаміну?
- ✓ Який профілактичний захід зазвичай проводять для запобігання геморагічній хворобі новонароджених? Який механізм його дії?

До лікаря звернулася 25-річна жінка зі скаргами на часті носові кровотечі, рясні менструації та тривалу кровотечу після видалення зуба. Аналіз крові показав нормальну кількість тромбоцитів, але подовжений час зсідання крові та знижений рівень фактора Віллебранда.

- ✓ Пригадайте, які дві основні функції виконує фактор Віллебранда в процесі зсідання крові.
- ✓ Який первинний механізм гемостазу порушений у цієї пацієнтки внаслідок дефіциту фактора Віллебранда?

Пацієнту, який переніс інфаркт міокарда, лікар призначив ацетилсаліцилову кислоту (аспірин) для профілактики повторних тромботичних подій.

- ✓ На який компонент системи зсідання крові впливає ацетилсаліцилова кислота? Опишіть механізм її дії.
- ✓ Який основний ефект застосування ацетилсаліцилової кислоти на функцію тромбоцитів?
- ✓ Які можливі побічні ефекти тривалого застосування ацетилсаліцилової кислоти слід враховувати?

Пацієнтка 45 років звернулася зі скаргами на біль у горлі, підвищення температури до 38,5 °С. У загальному аналізі крові виявлено: підвищений рівень С-реактивного протеїну, лейкоцитоз зі зсувом формули вліво, підвищений фібриноген.

- ✓ Які біохімічні показники підтверджують наявність гострого запалення?
- ✓ Яке значення має С-реактивний протеїн у розвитку запалення?
- ✓ Яку роль відіграє фібриноген при запальних процесах?

Жінка 32 років скаржиться на слабкість, ламкість нігтів, блідість шкіри. Лабораторні показники: гемоглобін – 95 г/л, сироваткове залізо – знижене, феритин – знижений, загальна залізозв'язувальна здатність сироватки – підвищена.

- ✓ Яка форма анемії у пацієнтки?
- ✓ Який біохімічний показник є найбільш чутливим до дефіциту заліза?
- ✓ Чому при цій патології підвищується загальна залізозв'язувальна здатність сироватки?

БІОХІМІЯ ПЕЧІНКИ

Хімічний склад печінки

Частка маси печінки *(liver)* від маси тіла становить 2-3 %. Частка кисню в печінці сягає 20-30 % від усього кисню, який споживається організмом. Печінка на 70 % складається з води, хоча вміст води може коливатися: збільшується за умов розвитку набряків і значно зменшується під час ожиріння печінки. Сухий залишок печінки на 50 % складається з протеїнів, 90 % з яких – глобуліни. Біля 5 % маси органу становлять ліпіди, вміст яких під час ожиріння може зростати до 20 % від маси печінки, а при її жировому переродженні – до 50 %.

Вміст глікогену в печінці сягає до 200 г. За умов різних патологій органу ця цифра може значно коливатися: зменшуватися за умов різноманітних паренхіматозних пошкоджень *(parenchymal damage)* і зростати до 20 % від маси органу при глікогенозах *(glycogenoses)*. Щодо мінерального складу, то він досить різноманітний, зокрема печінка збагачена залізом, міддю, марганцем, нікелем.

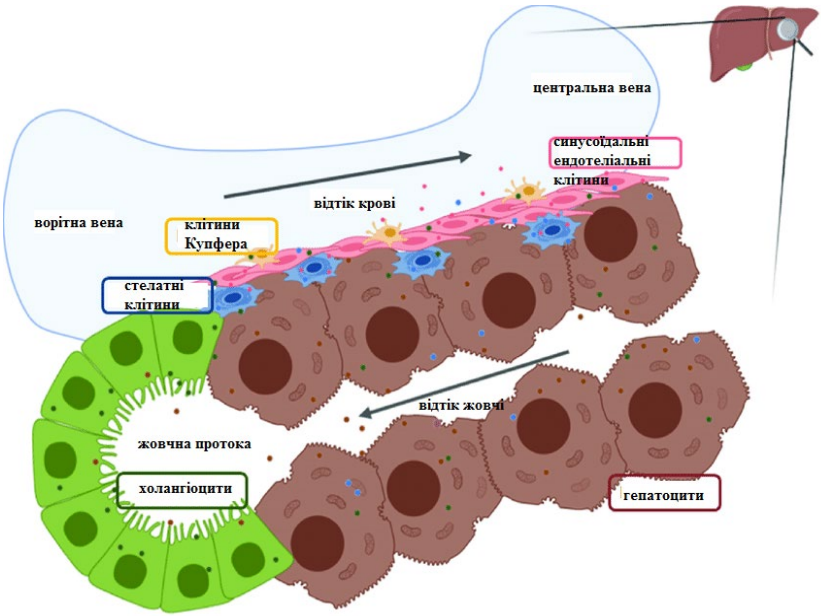
Різновиди клітин печінки

80 % клітин печінки – *гепатоцити (hepatocytes)*, які являють собою печінкові епітеліоцити, що розміщуються в радіальному напрямку, формуючи печінкові балки (складові печінкових дольок). Гепатоцити в балках з'єднані десмосомами *(desmosomes)* по типу «замка», вони секретують глюкозу, білки крові, сечовину, жири. Стики поверхонь гепатоцитів, на яких є незначні заглиблення, формують жовчеві капіляри *(bile capillaries)*, що продукують жовч *(bile)*.

Захисні реакції печінки пов'язані з *зірчастими макрофагами (stellate macrophages),* або так званими *клітинами Купфера (Kupffer cells).* Зірчасті макрофаги мають відростки та будову, типову для фагоцитів (мал. 12).

Ще одним різновидом клітин печінки є так звані *ямкові клітини, або pit-клітини (pit cells).* Вони належать до великих гранулярних лімфоцитів і виконують *кілерну* й одночасно

ендокринну функцію. Ямкові клітини (pit-клітини) демонструють функціональну двоїстість, реалізуючи різноспрямовані біологічні ефекти залежно від стану тканини. У фазі ураження печінки вони виконують цитотоксичну функцію, знищуючи пошкоджені гепатоцити, подібно до клітин-кілерів. А у період регенерації печінкової паренхіми ці клітини виявляють властивості, подібні до ендокриноцитів, сприяючи проліферації та відновленню гепатоцитів.



Мал. 12. Архітектура печінки та взаємодія між різними типами клітин

(модифіковано з сайту https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)

Перисинусоїдальні ліпоцити (perisinusoidal lipocytes) розміщуються між сусідніми гепатоцитами. Вони містять дрібні краплини жиру, багато рибосом, поодинокі мітохондрії. Під час патології печінки їх кількість може різко збільшуватись.

Припускають, що ці клітини, як і фібробласти, здатні до утворення волокон, а також до депонування жиророзчинних вітамінів.

Функції печінки

Метаболічна. Печінка – це орган, який забезпечує інтеграцію метаболізму протеїнів, ліпідів та вуглеводів.

Продукти розщеплення харчових протеїнів, полісахаридів та ліпідів з тонкого кишечника кров'ю через ворітну вену транспортуються до печінки, де використовуються як пластичний матеріал у процесах синтезу, а також як енергетичні субстрати.

Печінка відіграє важливу роль в обміні вуглеводів. Шляхом підтримання балансу між процесами глікогенезу *(glycogenesis)* та глікогенолізу *(glycogenolysis)* вона забезпечує стабільну концентрацію глюкози у крові.

Глюкоза в печінці метаболізується різними шляхами:

- Запасається у формі глікогену *(glycogen)*, який синтезується в процесі глікогенезу.
- За умов тривалого голодування (наприклад, нічного голодування) у печінці запускається процес синтезу глюкози з невуглеводних субстратів (амінокислот, гліцеролу, лактату, пірувату) – глюконеогенез *(gluconeogenesis)*.
- Гліколіз як основний шлях катаболізму глюкози.
- Пентозофосфатний (фосфоглюконатний) шлях метаболізму глюкози, який є основним постачальником НАДФН, необхідного для синтезу жирних кислот. Пентози, які утворюються в пентозофосфатному циклі, використовуються для синтезу нуклеотидів і нуклеозидів.
- Надлишок глюкози перетворюється на жирні кислоти через ацетил-КоА, який утворюється у процесі окислювального декарбоксилювання пірувату *(oxidative decarboxylation of pyruvate)* в матриксі мітохондрій. У цей період активується гліколіз і пентозофосфатний шлях, унаслідок чого генеруються АТФ і НАДФН.

Участь печінки в метаболізмі ліпідів полягає не тільки в синтезі жирних кислот, але й ацилгліцеролів і ліпопротеїнів дуже низької (ЛДНГ) та високої густини (ЛВГ). ЛДНГ являють собою транспортну форму ліпідів з печінки до тканин. ЛВГ збирають надлишок холестеролу з судин і повертають його в печінку. Між ЛВГ і ЛНГ у крові відбувається обмін ліпідами та протеїнами.

У печінці здійснюється утилізація залишкових хіломікронів, які в гепатоцитах підлягають гідролітичній дії ензимів лізосом, внаслідок чого звільняється холестерол *(cholesterol)*, жирні кислоти *(fatty acids)*, амінокислоти *(amino acids)*. Жиророзчинні вітаміни та екзогенний холестерол використовуються печінкою або транспортуються до інших органів.

У печінці проходить β-окислення жирних кислот *(β-oxidation of fatty acids)*. Частина їх у печінці перетворюється на кетонові тіла *(ketone bodies)*, які теж слугують молекулами своєрідного клітинного палива. У нормі їх концентрація незначна – 0,03-0,2 ммоль/л. Кетонові тіла виконують роль джерела енергії в тих випадках, коли знижена можливість утилізувати глюкозу: під час голодування, вживання жирної їжі з низьким вмістом вуглеводів, тривалого фізичного навантаження, цукрового діабету. Проте печінка, в мітохондріях якої відбувається синтез кетонових тіл, не використовує їх як енергетичний субстрат. Крім того, у печінці відбуваються такі процеси:

1) з холестеролу синтезуються жовчеві кислоти *(bile acids)* та утворюється жовч, яка виконує роль природного емульгатора харчових жирів у тонкому кишечнику;
2) метаболізм протеїнів, амінокислот, біологічно активних речовин, забезпечується регуляція обміну води;
3) активне трансамінування амінокислот *(transamination of amino acids)*, аміногрупи яких, приєднуючись до α-кетоглутарату, акумулюються в складі глутамату, забезпечується регуляція кількості амінокислот у плазмі крові;
4) локалізуються всі ензими циклу сечовини *(urea cycle)* – основного шляху знешкодження аміаку. Аміак, який

утворюється під час катаболізму амінокислот, зв'язується в циклі сечовини, яка виводиться з організму у складі сечі;

5) проходить друга стадія синтезу креатину *(creatine)*, у якому задіяні три амінокислоти – гліцин, аргінін, метіонін;
6) синтезується і катаболізується велика кількість протеїнів плазми крові.

Депонуюча. У формі глікогену печінка депонує глюкозу – найбільш легкодоступний вид клітинного палива. Печінка збагачена залізом (біля 15 % всього заліза організму), вітамінами A, D, K, $B_{12,}$ фолієвою кислотою тощо.

Детоксикаційна. Здійснюється біохімічна трансформація ксенобіотиків *(biochemical transformation of xenobiotics)* та ендогенних токсинів.

Екскреторна. Більше 40 сполук ендо- та екзогенного походження екскретуються з жовчю або з кров'ю, потрапляють у нирки та звідти виводяться з організму.

Гомеостатична. Печінка забезпечує підтримання гомеостазу.

Компенсаторна. Печінка виконує компенсаторну та депонуючу функції.

Відразу після прийому їжі настає фаза резорбції, коли відбувається всмоктування продуктів її гідролізу. Зростання в плазмі крові концентрації глюкози, амінокислот і триацилгліцеролів спонукає перехід печінки в анаболічну фазу. У печінці відбувається глікогенез і синтез ліпопротеїнів, зокрема ЛДНГ.

Жири з печінки, а також ШКТ у складі ліпопротеїнів надходять у жирову тканину, де депонуються у вигляді жирових крапель.

Фаза резорбції триває 2-4 год, після чого настає фаза пострезорбції. Анаболічні процеси змінюються катаболічними. Глікогеноліз *(glycogenolysis)* у печінці забезпечує глюкозою всі тканини та органи, які її потребують. Після вичерпання резервних форм глюкози в печінці запускається процес глюконеогенезу *(gluconeogenesis)*.

У печінці відбувається ще один важливий в енергетичному плані процес – кетогенез *(ketogenesis)* – синтез кетонових тіл, які слугують додатковим джерелом енергії в організмі. На синтез кетонових тіл використовуються жирні кислоти, які після ліполізу *(lipolysis)* з жирової тканини спрямовуються до печінки.

Обмін вуглеводів у печінці

Важливість печінки в обміні вуглеводів важко переоцінити. Процеси, що відбуваються у цьому гомеостатичному органі, забезпечують підтримання сталої концентрації глюкози у крові. Визначальною для гомеостазу глюкози є збалансованість процесів глікогенезу *(glycogenesis)* та глікогенолізу *(glycogenolysis)* в печінці.

У резорбційному періоді, тобто після прийому їжі, вміст глюкози у ворітній вені та в самій печінці різко збільшується, аж до 20 ммоль/л, тоді як у периферичній крові її концентрація становить у середньому 5 ммоль/л. У гепатоцитах надлишок глюкози резервується у вигляді нерозчинних цитозольних гранул глікогену, який синтезується у процесі глікогенезу.

Необхідною умовою залучення глюкози до метаболічних процесів у клітині є її фосфорилювання та перетворення на глюкозо-6-фосфат *(glucose-6-phosphate)*, де донором фосфатних груп виступає АТФ. Цей процес сприяє затримці глюкози у клітині, оскільки для глюкозо-6-фосфату плазмолема непроникна (рис. 9).

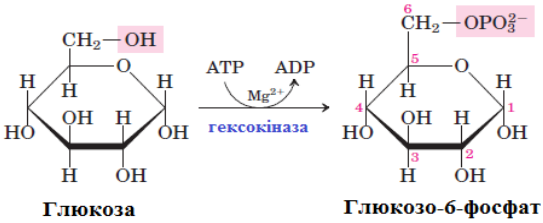


Рис. 9. Реакція фосфорилювання глюкози
(модифіковано з сайту https://laboratorytests.org/glycolysis)

У паренхіматозних клітинах печінки ця реакція може каталізуватися двома ізоферментами: глюкокіназою *(glucokinase)* та гексокіназою *(hexokinase)*. Гексокіназа високо споріднена з глюкозою ($К_м$ становить 0,01-0,1 ммоль/л), тобто максимальна швидкість реакції досягається за низьких концентрацій глюкози. Глюкозо-6-фосфат інгібує гексокіназу.

Глюкокіназа, на відміну від гексокінази, характеризується високим значенням $К_м$ для глюкози – майже 10 ммоль/л і не інгібується глюкозо-6-фосфатом.

Підвищення концентрації глюкози в печінці викликає суттєве підвищення активності глюкокінази й автоматично посилює поглинання глюкози печінкою. При фізіологічних концентраціях глюкози швидкість глюкокіназної реакції суттєво знижується, вона приблизно становить п'яту частину від максимальної величини. За цих умов основну каталітичну функцію виконує гексокіназа, а глюкокіназа суттєво активується після споживання збагаченої вуглеводами їжі, коли концентрація глюкози у крові зростає до 10 ммоль/л.

Біохімічний зміст активності глюкокінази в печінці полягає в захопленні глюкози з крові після прийому їжі, і чим відвертається надмірне підвищення концентрації глюкози в периферичній крові під час процесів травлення.

Утворений глюкозо-6-фосфат надалі може використовуватись такими шляхами: 55 % – на утворення глюкози; 2 % – пентозофосфатним шляхом; 25 % перетворюється на піруват *(pyruvate)* і лактат *(lactate)*; 18 % іде на синтез глікогену (рис. 10).

Глюкозо-6-фосфат – це ключовий метаболіт глюкози. Він інгібує фосфороліз глікогену, індукує ензиматичний перенос глюкози з уридинфосфоглюкози на зростаючу новосинтезовану молекулу глікогену; вступає на шлях гліколізу та пентозофосфатного шляху. У печінці глюкозо-6-фосфат гідролізується фосфатазою, перетворюючи його на вільну глюкозу, яка може виходити у кров, транспортуватися до всіх тканин і органів.

У пострезорбційному періоді, коли надходження глюкози з їжею мінімалізується або зовсім відсутнє, активується процес

глікогенолізу, відновлюючи необхідний рівень глюкози. Розщеплення глікогену здійснює глікогенфосфорилаза *(glycogen phosphorylase)*, яка поряд із гідролітичним відщепленням глюкози одночасно фосфорилює її, тобто відбувається процес фосфоролізу. Активація глікогенолізу відбувається за участю гормону глюкагону. Глюкозо-6-фосфатаза у мембранах ЕПР гепатоцитів гідролізує глюкозо-6-фосфат до глюкози і неорганічного фосфату.

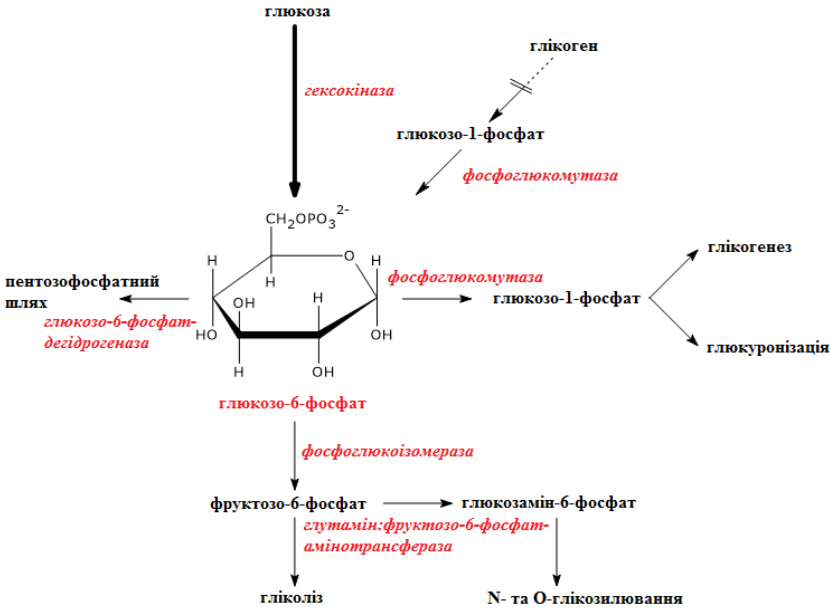


Рис. 10. Шляхи перетворення глюкозо-6-фосфату
(модифіковано з сайту https://www.sciencedirect.com)

Голодування впродовж 24 годин призводить до повного зникнення глікогену в клітинах печінки. Однак при регулярному харчуванні кожна молекула глікогену може існувати досить тривалий час: за відсутності надходження глюкози у тканини молекули глікогену зменшуються за рахунок розщеплення периферійних відгалужень, а після чергового прийому їжі знову виростають до попередніх розмірів.

Баланс процесів глікогенезу та глікогенолізу досягається внаслідок збалансованості процесів фосфорилювання та дефосфорилювання глікогенсинтази *(glycogen synthase)* та глікогенфосфорилази *(glycogen phosphorylase)*. При цьому фосфорилювання змінює активність цих ферментів протилежно: інгібує синтазу й активує фосфорилазу; дефосфорилювання, навпаки, – інгібує фосфорилазу й активує синтазу. Завдяки такому феномену процеси глікогенезу та глікогенолізу роз'єднані в часі, уникаючи перевитрат АТФ.

Суть катаболічних перетворень глюкози в печінці в основному зводиться до утворення попередників жирних кислот і гліцеролу. Менше глюкоза катаболізується шляхом повного аеробного розщеплення до кінцевих продуктів – CO_2 і H_2O.

З печінки триацилгліцероли у складі ліпопротеїнів дуже низької густини транспортуються до жирової тканини для тривалішого зберігання.

Ще один шлях катаболізму глюкози в печінці – це пентозофосфатний *(pentose phosphate pathway)*, внаслідок якого генерується НАДФН, необхідний для синтезу жирних кислот, холестеролу тощо. Утворені пентозофосфати використовуються для синтезу нуклеотидів.

Поряд із процесами утилізації глюкози в печінці відбувається її утворення *de novo* з невуглеводних попередників під час глюконеогенезу. Попередниками глюкози є піруват, лактат, глікогенні амінокислоти та гліцерил.

Лактат постійно надходить у печінку з м'язів і в лактатдегідрогеназній реакції *(lactate dehydrogenase reaction)* окислюється до пірувату (рис. 11).

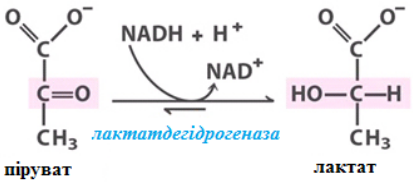
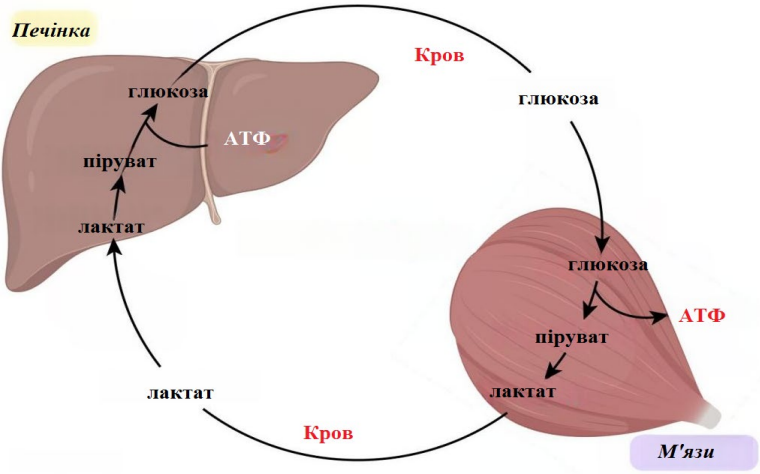


Рис. 11. Схема лактатдегідрогеназної реакції

(модифіковано з сайту https://proteopedia.org/wiki)

Піруват використовується у процесі глюконеогенезу. Утворена глюкоза виходить з печінки у кровоплин і спрямовується до м'язів, де використовується як енергетичний субстрат. Така суть циклу Корі *(Cori cycle)*, або глюкозо-лактатного циклу *(glucose-lactate cycle)*(мал. 13).



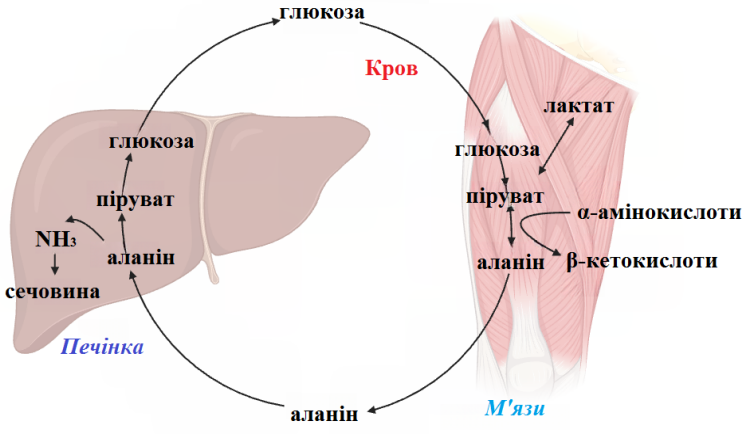
Мал. 13. Глюкозо-лактатний цикл (цикл Корі)

Глюкоза може також відновлюватися у глюкозо-аланіновому циклі *(glucose-alanine cycle)*. У м'язах в процесі гліколізу утворюється піруват, який трансамінується, утворюючи аланін. Останній вивільняється з мязової тканини в кровоплин і транспортується до гепатоцитів, де піддається реакції трансамінування з утворенням пірувату. У печінці піруват вступає у процес глюконеогенезу. Утворена глюкоза з печінки надходить у кровоплин і далі – у м'язи. Цикл повторюється знову і знову (мал. 14).

Основними регуляторами напрямку метаболізму глюкози в бік синтезу чи окислення є гормони.

Процеси гліколізу та глюконеогенезу залежать від концентрації фруктозо-2,6-біфосфату, який утворюється з фруктозо-6-фосфату та може знову в нього перетворюватись. Виходить так званий субстратний цикл. Фруктозо-2,6-біфосфат

активує 6-фосфофруктокіназу *(6-phosphofructokinase)*, тобто гліколітичний ензим, й інгібує фосфатазу фруктозо-1,6-біфосфату – ензим глюконеогенезу.



Мал. 14. Глюкозо-аланіновий цикл

За умов цукрового діабету I типу відбувається зниження концентрації інсуліну, підвищення цАМФ у печінці, посилення цАМФ-залежне фосфорилювання біфункціонального ензиму фруктозо-2,6-біфосфатази, що знижує його кіназну активність та посилює біфосфатазну. Тому гліколіз за даних умов знижується, а глюконеогенез посилюється.

Утилізація фруктози печінкою. У печінці здійснюється фосфорилювання фруктози до фруктозо-6-фосфату за дії гексокінази, яка має відносну специфічність і фосфорилює крім фруктози ще глюкозу та манозу. Активність гексокінази інгібується глюкозою.

Другий ензим в печінці, здатний фосфорилювати фруктозу з утворенням фруктозо-1-фосфату – це фруктокіназа *(fructokinase)*. Концентрація глюкози не впливає на даний ензим і не інгібує реакцію. Альдолаза розщеплює фруктозо-1-фосфат з утворенням диоксиацетонфосфату *(dioxyacetone phosphate)* та гліцеральдегіду *(glyceraldehyde)*. Частина гліцеральдегіду перетворюється на гліцерол, а інша частина – за дії тріокінази й

за участі АТФ фосфорилюється до гліцеральдегід-3-фосфату *(glyceraldehyde-3-phosphate)*. Останній (у нього легко переходить диоксиацетонфосфат) підлягає гліколітичним перетворенням з утворенням проміжного продукту – пірувату. За умов генетичної нетолерантності до фруктози або недостатньої активності фруктозо-1,6-біфосфатази спостерігається індукована фруктозою гіпоглікемія, незважаючи на значні запаси глікогену в печінці. Імовірно, що фруктозо-1-фосфат і фруктозо-1,6-біфосфат виконують роль інгібіторів фосфорилази печінки, діючи як алостеричні агенти.

Відомо, що метаболізм фруктози гліколітичним шляхом відбувається значно швидше, ніж глюкози, оскільки фруктоза минає лімітуючу фосфофруктокіназну реакцію. Це створює передумови для інтенсифікації метаболічних процесів у клітинах печінки, зокрема, активується синтез жирних кислот, ліпопротеїнів дуже низької густини, підвищення рівня триацилгліцеролів у крові.

Отже, фруктоза, утворюючи фруктозо-1-фосфат, інгібує фосфорилазу печінки, тим самим знижуючи рівень глюкози в крові, проте підвищує синтез жирів, що може призвести до жирової дистрофії печінки. Тому, перш, ніж рекомендувати діабетикам фруктозу, треба обов'язково враховувати цей факт.

Окрім того, в печінці реалізується поліольний шлях *(polyol pathway)* трансформації глюкози в фруктозу: глюкоза за рахунок відновлення С-2 перетворюється на сорбітол *(sorbitol)*, а при подальшому дегідруванні С-1 – на фруктозу *(fructose)* (рис. 12).

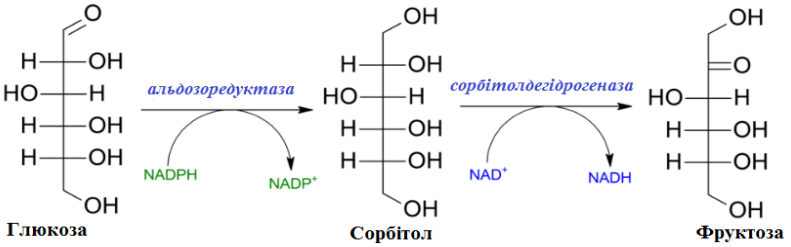


Рис. 12. Поліольний метаболічний шлях

(модифіковано з сайту https://www.nature.com)

Шляхи утворення пулу фруктози в організмі: 1) надходить з їжею; 2) ендогенний синтез із глюкози через утворення проміжного продукту – сорбітолу.

У людини фруктоза утворюється з глюкози в сім'яниках (в сім'яній рідині концентрація фруктози становить 10 мМ). Саме окислення фруктози в мітохондріях дає енергію для руху сперматозоонів.

У кришталику ока утворення фруктози теж відбувається через проміжне утворення спирту сорбітолу. Особливо цей шлях утворення фруктози активується під час діабету. Плазмолема непроникна для сорбітолу, тому він залишається в кришталику. Там же накопичується фруктоза, що викликає розвиток катаракти.

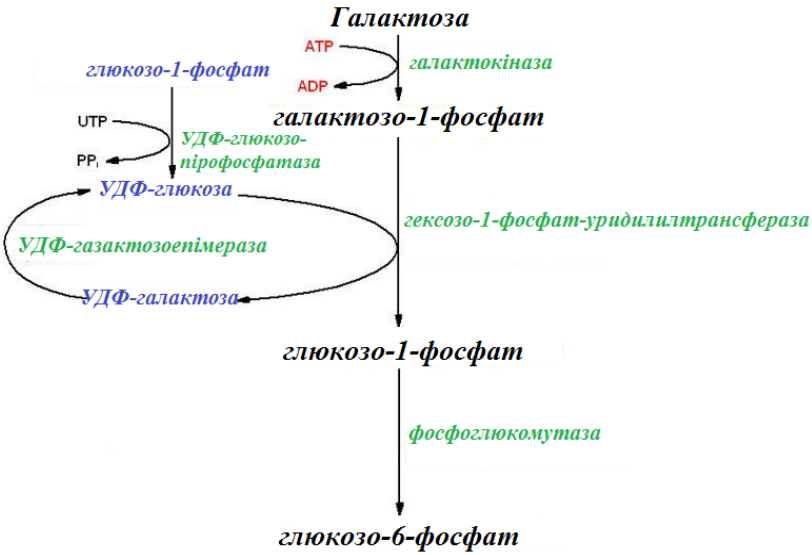


Рис. 13. Метаболізм галактози шляхом Лелуара

(модифіковано з сайту https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/galactose)

Утилізація галактози печінкою. Галактоза *(galactose)*, як і всі інші гексози, потрапляючи в клітини печінки, відразу фосфорилюється галактокіназою *(galactokinase)* з утворенням

галактозо-1-фосфату. Донором фосфатних груп виступає АТФ. Переважна більшість галактозо-1-фосфату *(galactose-1-phosphate)* в печінці трансформується гексозо-1-фосфат-уридилілтрансферазою *(hexose-1-phosphate uridylyltransferase)*: під час його взаємодії з УДФ-глюкозою утворюється УДФ-галактоза та глюкозо-1-фосфат (шлях Лелуара) (рис. 13).

Відсутність гексозо-1-фосфат-уридилілтрансферази детермінується генетично і стимулює розвиток спадкового захворювання, яке називають галактоземією. Печінка такого немовляти не здатна засвоювати D-галактозу лактози материнського молока. Для хворих на галактоземію характерна розумова відсталість і катаракта кришталика ока.

Вплив етанолу на метаболізм вуглеводів. У печінці утворюється 90 % ацетату – проміжного продукту метаболізму етанолу (рис. 14).

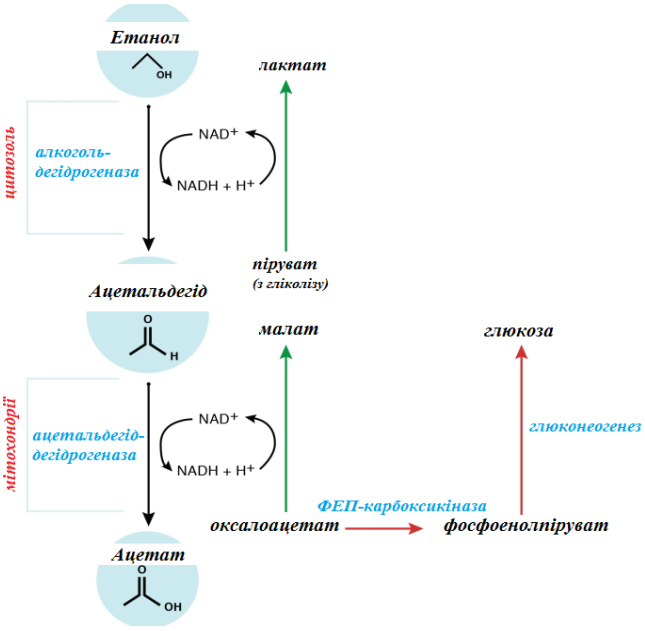


Рис. 14. Схема метаболізму етанолу

(модифіковано з сайту https://mehlmanmedical.com/alcohol-metabolism-and-effects)

Частина ацетату перетворюється на ацетил-КоА *(acetyl-CoA)* у печінці, але більша частина з гепатоцитів надходить у кров, а потім у м'язи, де теж перетворюється на ацетил-КоА. У цій формі ацетильний залишок вступає у цитратний цикл, який є основним шляхом метаболізму етанолу. Проте частково етанол може окислюватися мікросомними ферментами.

Унаслідок швидкого дегідрування великих кількостей етанолу в клітинах зменшується концентрація НАД і зростає концентрація НАДН. Для окислення 125 г етанолу треба стільки ж НАД, скільки для окислення 500 г глюкози. Обмін етанолу відбувається дуже інтенсивно, особливо перша реакція утворення ацетальдегіду, тому після вживання алкоголю різко зменшується співвідношення НАД/НАДН. Це веде до зміни швидкості реакцій, що залежать від НАД і НАДН. Зокрема, змінюються концентрації пірувату й лактату. Концентрація пірувату у клітинах крові зменшується, а концентрація лактату зростає. Нестача пірувату приводить до зниження інтенсивності процесу глюконеогенезу в печінці, який є важливим джерелом глюкози у крові, тому виникає гіпоглікемія. Особливо виражена гіпоглікемія в тих випадках, коли вичерпані запаси глікогену: при вживанні алкоголю натще, після фізичної роботи, при зниженому апетиті. При великих дозах і хронічному вживанні алкоголю у крові міститься багато ацетальдегіду, який пошкоджує клітинні мембрани. Зокрема пошкоджуються мембрани мітохондрій, що приводить до роз'єднання окислення та фосфорилювання.

Обмін ліпідів у печінці

Печінка – це основний орган, де жирні кислоти та жири синтезуються з продуктів гліколізу. Ензими печінки здатні каталізувати більшість реакцій метаболізму ліпідів.

Прийом їжі відбувається з певними інтервалами, тому в організмі виробився механізм депонування жирів. У печінці надлишок глюкози через проміжне утворення ацетил-КоА використовується на синтез жирних кислот, а ті ідуть на синтез жирів, які у складі ЛДНГ виводяться з печінки і з кров'ю

доставляються до інших тканин, в першу чергу жирової, яка є основним місцем їх депонування.

Синтез жирів і фосфоліпідів з активованих жирних кислот відбувається у гладенькому ендоплазматичному ретикулумі клітин печінки.

Синтез триацилгліцеролів *(triacylglycerols)* у печінці та жировій тканині стимулюється інсуліном і відбувається через низку схожих ферментативних реакцій з утворенням фосфатидної кислоти *(phosphatidic acid)*, попередником якої є гліцерол-3-фосфат *(glycerol-3-phosphate)*, що в свою чергу в печінці може утворюватися 2 шляхами:

1) відновлення дигідроксиацетонфосфату *(dihydroxyacetone phosphate)* – проміжного метаболіту гліколізу;

2) фосфорилювання гліцеролу *(glycerol)*, який надійшов з крові (продукт дії ліпопротеїнліпази *(lipoprotein lipase)* на хіломікрони та ЛДНГ) гліцеролкіназою *(glycerol kinase)*.

У процесі гідролізу фосфатидної кислоти утворюється диацилгліцерол, який, приєднуючи одну молекулу ацил-КоА, перетворюється на триацилгліцерол.

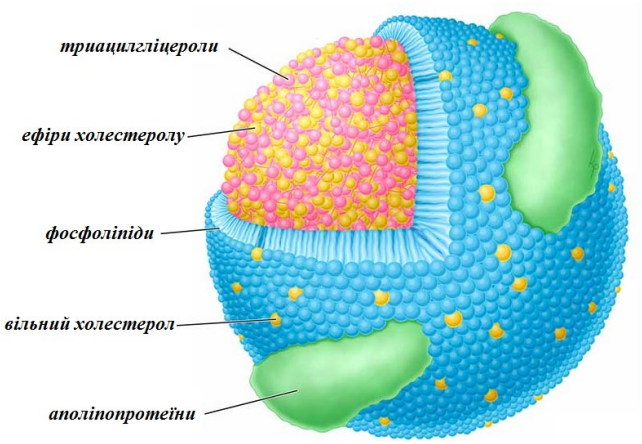
Утворені в печінці жири через 1-3 години після синтезу у складі ЛДНГ надходять у кров, де підлягають дії ліпопротеїнліпази. Ліпопротеїнліпаза гідролізує ТАГ до жирних кислот і гліцеролу. Жирні кислоти спрямовуються до жирової тканини, де використовуються для синтезу жирів. Гліцерол з кров'ю транспортується до печінки, де задіяний у процесі синтезу жирів.

Утворені ЛПГ перетворюються на ЛНГ і доставляють холестерол до периферійних тканин. Мобілізація жиру активується глюкагоном *(glucagon)*, адреналіном *(adrenaline)*, соматотропіном *(somatotropin)* і відбувається при недостатній кількості глюкози, необхідної для забезпечення енергетичних потреб організму в постабсорбтивний період, під час голодування, фізичного навантаження. При цьому жирні кислоти виходять у кров і в комплексі з альбуміном крові розносяться до всіх тканин та органів, де використовуються як джерело енергії. До 50 % цих жирних кислот можуть поглинатись печінкою з подальшим окисленням, утворенням

кетонових тіл *(ketone bodies)* або синтезом триацилгліцеролів, фосфоліпідів *(phospholipids)*, ефірів холестеролу *(cholesterol esters)*.

Печінка може також отримувати жирні кислоти з ліпопротеїнів, які надходять з кишечника.

Транспортні форми ліпідів. Ліпопротеїнові комплекси являють собою кулясті агрегати, ядро яких утворене неполярними ліпідами (триацилгліцеролами і ацетилхолестеролами), а оболонка товщиною приблизно 2 нм побудована з апопротеїнів і амфіфільних ліпідів (фосфоліпідів і холестеролу). Зовнішня оболонка полярна, внаслідок чого ліпіди розчинні в плазмі. Густина ліпопротеїнового комплексу обернено пропорційна до частки неполярних ліпідів, які формують ліпідне ядро у цьому комплексі (мал. 15).



Мал. 15. Будова хіломікронів
(модифіковано з сайту https://my.clevelandclinic.org)

Розрізняють 5 груп ліпопротеїнових комплексів: хіломікрони *(chylomicrons)*, які формуються в кишечнику; ліпопротеїни дуже низької (ЛДНГ) *(very low-density lipoproteins (VLDL))* та ліпопротеїни високої густини (ЛВГ) *(high-density lipoproteins (HDL))*, які формуються в печінці; ліпопротеїни проміжної (ЛПГ) *(intermediate-density lipoproteins (IDL))* та

ліпопротеїни низької густини (ЛНГ) *(low-density lipoprotein (LDL))*, що утворюються в крові.

На поверхні ліпопротеїнових комплексів розташовуються апопротеїни *(apoproteins)*, необхідні для впізнавання мембранних рецепторів, активації ензимів тощо.

Хіломікрони забезпечують транспорт харчових і ресинтезованих ліпідів від кишечника до тканин. Хіломікрони утворюються у слизовій оболонці кишечника та транспортуються в кров. До їх складу входять 2% білка, 7% фосфоліпідів, 8% холестеролу та його ефірів, 80% триацилгліцеролів. У м'язах і жировій тканині вони руйнуються ліпазою, яка активується апопротеїном С-ІІ. За дії ліпази хіломікрони швидко втрачають більшу частину своїх триацилгліцеролів. Залишки хіломікронів утилізуються печінкою.

Після гідролізу ліпопротеїнліпазою крові ЛДНГ, відщеплюючи жирні кислоти, послідовно перетворюється на ЛПГ і ЛНГ. Функції цих комплексів пов'язані з перенесенням триацилгліцеролів, холестеролу та фосфоліпідів, синтезованих у печінці, до різних органів і тканин. Якщо ЛНГ доставляють холестерол до різних тканин і органів, то ЛВГ повертають надлишок холестеролу, що утворюється у тканинах, назад у печінку. Під час транспорту холестерол підлягає ацилюванню жирними кислотами. У цьому процесі бере участь лецитинхолестеролацилтрансфераза *(lecithin cholesterol acyltransferase)*. Між ЛВГ і ЛДНГ відбувається обмін ліпідами та протеїнами.

Механізм утворення ЛДНГ. Формування ЛДНГ відбувається в гладенькому ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів. Тут же синтезується ліпідний компонент цих ліпопротеїнових комплексів. Водночас апопротеїн В-100 синтезується на мембранозв'язаних рибосомах гранулярного ендоплазматичного ретикулуму клітин печінки. Жирні кислоти, які доставляються в печінку альбуміном крові, або синтезуються в гепатоцитах, стимулюють утворення ЛДНГ. Інформація про наявність неетерифікованих жирних кислот і триацилгліцеролів передається на мембранозв'язані рибосоми, що індукує синтез

апопротеїну В-100. Взаємодія новосинтезованого апо В-100 з фосфоліпідним бішаром мембрани гранулярного ендоплазматичного ретикулуму веде до відокремлення фрагменту з фосфоліпідів і протеїну, що розглядається як попередник ліпопротеїнового комплексу. Далі протеїн-фосфоліпід потрапляє до гладенького ЕПР, де відбувається його взаємодія з триацилгліцеролом й естерифікованим холестеролом, внаслідок чого формуються незавершені частинки ЛДНГ. Вони надходять в апарат Гольджі, звідки у вигляді секреторних гранул доставляються до поверхні клітини та екзоцитозом виводяться в перисинусоїдальний простір. Звідси незавершені ЛДНГ потрапляють у порожнину кров'яного синусоїда, де відбувається перенос апопротеїнів Е з ЛВГ на незавершені ЛДНГ і добудовування останніх.

Щодо ЛНГ (β-ліпопротеїнів), то в людини вони в основному формуються у плазмі крові після гідролізу ЛДНГ ліпопротеїнліпазою. Попередньо ЛДНГ перетворюються на короткоживучі ЛПГ, а потім останні формують ЛНГ, збагачені холестеролом.

Клітини за допомогою рецепторів, що впізнають апо-В100 і апо-Е, зв'язують ЛНГ. Рецептори захоплюють ці комплекси шляхом ендоцитозу. Поглинання відбувається в облямівних ямках, тобто ділянках мембран, у яких поверхня встелена білком клатрином *(clathrin)*. Клатрин полегшує включення в ямку і сприяє відокремленню везикули. Усередині клітини клатрин відокремлюється від везикули і використовується повторно. Везикула зв'язується з лізосомою, яка перетравлює її вміст.

У фазі пострезорбції або під час голодування організм використовує власні запаси. У цих умовах у жировій тканині активується ліполіз, утворені жирні кислоти з жирової тканини спрямовуються в печінку, в процесі β-окислення утворюють ацетил-КоА і врешті решт поповнюють пул кетонових тіл.

Кетонові тіла (ketone bodies). Утворення кетонових тіл відбувається в печінці β-гідрокси-β-метилглутарил-КоА шляхом. Вважають, що утворення ацетоацетил-КоА – вихідної

сполуки кетогенезу *(ketogenesis)* може відбуватися двома шляхами: в результаті β-окислення жирних кислот і конденсації 2 молекул ацетил-КоА. Після конденсації 2 молекул ацетил-КоА до утвореної сполуки приєднується ще одна ацетильна група й утворюється 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) *(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA)*. Потім від нього від'єднується ацетил-КоА з утворенням ацетооцтової кислоти (ацетоацетату). Ацетоацетат *(acetoacetate)* може відновлюватися до гідроксибутирату *(hydroxybutyrate)*, а за умов неензиматичного декарбоксилювання утворюється ацетон *(acetone)*. Усі три сполуки прийнято називати кетоновими тілами.

Кетонові тіла надходять у кровоплин, їх концентрація підвищується по мірі віддалення від прийому їжі. Кетонові тіла – це ще один вид клітинного палива, проте ацетон не виконує ніякої метаболічної функції, а тому виводиться з організму легенями. Кетонові тіла можуть використовуватись в якості клітинного палива нервовими клітинами, якщо період голодування триває до 2 тижнів.

Тривале голодування або хвороби, наприклад цукровий діабет, індукують накопичення кетонових тіл у крові. Такий стан називається кетонемією *(ketonemia)*. Кетонемія може переходити у кетонурію *(ketonuria)* – це, коли кетонові тіла виявляються у сечі. Накопичення кетонових тіл у крові викликає розвиток кето ацидозу *(acidosis)*, тобто закислення середовища. Кетонурія та кетоацидоз можуть призвести до електролітного зсуву (порушення іонного гомеостазу) і втрати свідомості (кетоацидозної коми), що є небезпечним для життя.

Синтез фосфоліпідів у печінці. У печінці відбувається як інтенсивний розпад фосфоліпідів, так і їхній синтез. У печінці є достатньо неорганічних фосфатів, проте лімітуючим фактором є недостатність холіну *(choline)*, через що синтез фосфоліпідів різко обмежується або взагалі припиняється. За таких умов ТАГ накопичуються в печінці та провокують гепатостеатоз *(hepatosteatosis)*. Отже, синтез фосфоліпідів лімітується кількістю азотистих сполук. Холін украй необхідний для синтезу фосфоліпідів. Важливим є метіонін, який виступає

донором метильних груп і може сприяти утворенню холіну. Такі сполуки називають ліпотропними. Саме тому при жировій інфільтрації печінки корисний молочний сир, що містить казеїн, збагачений метіоніном.

Синтез холестеролу. Частина холестеролу надходить в організм з їжею, проте більша частина його представлена ендогенним холестеролом, який утворюється в гепатоцитах, і попередником якого є ацетил-КоА. Проте екзогенний холестерол блокує синтез ендогенного шляхом інгібування β-гідрокси-β-метилглутарил-КоА-редуктазної реакції:

$$\text{β-гідрокси-β-метилглутарил-КоА} + 2\ \text{НАДФН} + 2\ H^+ \rightarrow$$
$$\text{мевалонова кислота} + 2\ \text{НАДФ}^+ + \text{HS-КоА}$$

У печінці холестерол може взаємодіяти з жирними кислотами з утворенням ефірів холестеролу *(cholesterol esters)*, які надходять в кров. Холестерол може вбудовуватись у клітинні мембрани, впливаючи на їх плинність.

Ендогенний холестерол частково виводиться з організму з жовчю, частково використовується на синтез жовчевих кислот, стероїдних гормонів тощо.

Жовчеві кислоти *(bile acids)* – амфіфільні сполуки з детергентними властивостями. Основні функції жовчевих кислот – це утворення міцел, емульгування жирів і солюбілізація ліпідів у кишечнику, що підвищує ефективність дії ліпази та полегшує всмоктування ліпідів.

Жовчеві кислоти, що синтезуються в печінці, це стероїдні сполуки з 24 атомами карбону, які є похідними холанової кислоти *(cholanic acid)* (рис. 15).

У гепатоцитах синтезується холева *(cholic acid)* та хенодезоксихолева кислоти *(chenodeoxycholic acid*), які називають первинними *(primary bile acids)*. У кишечнику ензими кишкового мікробіому перетворюють первинні жовчеві кислоти на вторинні *(secondary bile acids)* – літохолеву *(lithocholic acid)* та дезоксихолеву *(deoxycholic acid)*. В організмі найважливішою є холева кислота. У печінці утворюються кон'югати жовчевих кислот з амінокислотами (гліцином або таурином), зв'язані

пептидним зв'язком. Ці кон'югати – сильніші кислоти і наявні в жовчі у формі солей холатів і дезоксихолатів Na^+ і K^+, які називають солями жовчевих кислот.

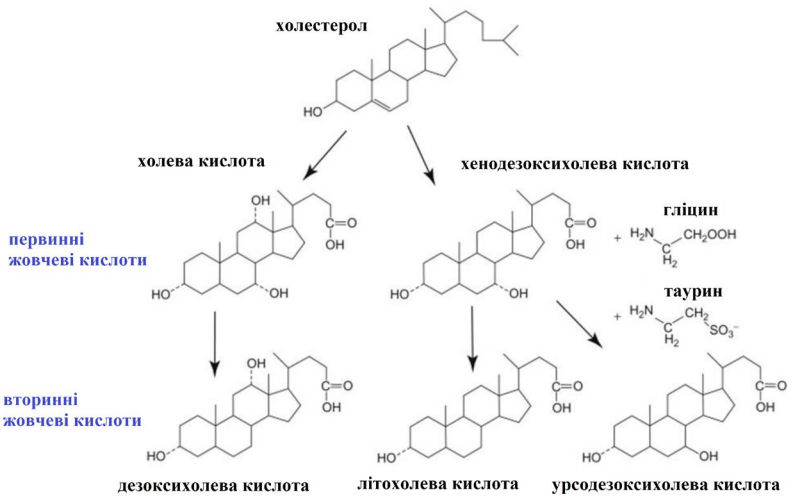


Рис. 15. Синтез жовчевих кислот
(модифіковано з сайту https://www.mdpi.com)

Однак більша частина жовчевих кислот всмоктується кишковим епітелієм і після надходження в печінку знову секретується у складі жовчі (ентерогепатична циркуляція жовчевих кислот). Тому з 15-30 г солей жовчевих кислот, які надходять щоденно в організм, в екскрементах знаходять лише 0,5 г. Це приблизно дорівнює щодобовому синтезу холестеролу.

Деколи відбувається відкладання жовчевих каменів *(gallstones)*, які складаються з холестеролу і кальцієвих солей жовчевих кислот, проте деколи ці камені містять ще жовчеві пігменти *(bile pigments)*.

Жирове переродження печінки. Жирове переродження може бути наслідком збільшення вмісту вільних жирних кислот у плазмі крові, що зумовлено мобілізацією жирів із жирової тканини або гідролізом триацилгліцеролів із хіломікронів чи ліпопротеїнів ліпопротеїнліпазою. За цих умов зростає

поглинання вільних жирних кислот клітинами печінки та їх естерифікація. Утворених у печінці ліпопротеїнів не вистачає для утилізації такої великої кількості жирних кислот, що надходять. Тому останні використовуються на синтез триацилгліцеролів, які депонуються в печінці, що й викликає її жирове переродження. Тому різке схуднення може призвести до жирової дистрофії печінки.

Іншими причинами накопичення жирів у печінці можуть бути: метаболічний блок утворення ліпопротеїнів у плазмі крові, нестача холіну та алкоголізм, коли відбувається посилений синтез жирних кислот і триацилгліцеролів, блокується окислення жирних кислот, і знижується активність циклу Кребса. Це пов'язано з надлишком НАДН, який утворюється в реакції перетворення етанолу до ацетальдегіду (алкогольдегідрогеназна реакція). Утворений НАДН конкурує за дихальний ланцюг з відновленими еквівалентами інших сполук, інгібуючи їх окислення.

Ацетальдегід надалі перетворюється на ацетат і НАДН+H^+. Ацетат активується в печінці ацил-КоА-синтетазою, і утворюється ацетил-КоА, який надходить у цикл Кребса. Надлишок етанолу призводить до надлишку ацетил-КоА, який використовується для синтезу триацилгліцеролів у печінці.

Обмін азоту в печінці

Печінка відіграє ключову роль у метаболізмі амінокислот. Для цього гепатоцити мають повний набір ензимів. Після гідролізу харчових протеїнів амінокислоти, що утворилися, через стінки тонкого кишечника потрапляють у кровоплин і через ворітну вену надходять до печінки. Там вони метаболізуються різними шляхами, зокрема використовуються як мономери у процесі біосинтезу протеїнів; катаболізуються з утворенням вуглекислого газу і води; слугують попередниками для синтезу вуглеводів, ліпідів і різних низькомолекулярних азотовмісних сполук; вступають у процеси трансамінування, дезамінування, декарбоксилювання. У печінці може відбуватися синтез амінокислот *de novo*.

Печінка може поглинати та гідролізувати до амінокислот протеїни червонокрівців після їх гемолізу, денатуровані протеїни плазми крові, білково-пептидні гормони.

Печінка інтенсивно синтезує та розщеплює протеїни, як власні, так і секреторні.

Печінка синтезує основну частку протеїнів плазми крові, зокрема, в гепатоцитах утворюються всі альбуміни, переважна більшість глобулінів тощо. У клітинах Купфера синтезуються γ-глобуліни. Тому ураження її паренхіми впливає згубно на весь організм.

Печінка відіграє надзвичайно важливу роль у катаболізмі амінокислот, оскільки в її клітинах відбуваються процеси трансамінування *(transamination)* та дезамінування *(deamination)*.

Проте окремі амінокислоти, наприклад валін, лейцин, ізолейцин, трансамінуються в міоцитах. При цьому трансамінування амінокислот з α-кетоглутаратом приводить до утворення глутамату, який трансамінується з піруватом, утворюючи аланін. Він виходить у кровоплин, доставляється до печінки, де внаслідок трансамінування з α-кетоглутаратом перетворюється на піруват, який стає на шлях глюконеогенезу. Так реалізується глюкозо-аланіновий цикл. Цей процес особливо активно відбувається в період голодування, коли м'язові протеїни слугують першочерговим джерелом амінокислот. Глюкокортикоїди виступають основними регуляторами катаболізму м'язових протеїнів при аліментарній депривації протеїну.

Дезамінування амінокислот приводить до утворення кетокислот, які надходять у цикл Кребса, а також можуть слугувати попередниками глюкози, ацетил-КоА, кетонових тіл. У печінці з амінокислот можуть синтезуватися пуринові та піримідинові азотисті основи та інші низькомолекулярні азотовмісні сполуки.

Серед азотистих сполук, які синтезуються в печінці, – креатин *(creatine)*. Він утворюється з трьох амінокислот: аргініну, гліцину та метіоніну. Синтез відбувається у дві стадії. У печінці – лише друга стадія, на якій гуанідинацетат перетворюється на креатин. Каталізує цю реакцію гуанідинацетатметилтрансфераза (КФ 2.1.1.2).

Якщо згадати про те, що вуглецевий скелет амінокислот використовується для синтезу пуринів і піримідинів, продуктом

катаболізму яких є сечова кислота *(uric acid)*, то варто зазначити, що сечова кислота утворюється саме в печінці. Печінка має активну ксантиноксидазу *(xanthine oxidase)*, за участю якої оксопурини – гіпоксантин *(hypoxanthine)* і ксантин *(xanthine)* – перетворюються на сечову кислоту.

Щодо катаболічних процесів, то у печінці поряд із катаболізмом амінокислот відбувається катаболізм нуклеотидів, в результаті чого теж вивільняється аміак *(ammonia)*.

Знешкодження аміаку, який є продуктом дезамінування амінокислот, амінів, пуринових і піримідинових азотистих основ, відбувається у печінці шляхом перетворення його на нетоксичну, водорозчинну сечовину, яка надходить у нирки і з сечею виводиться з організму. Оскільки печінка – це єдиний орган, у клітинах якого локалізовані всі ферменти циклу сечовини, то враження печінки супроводжується зниженням її здатності до синтезу сечовини, розвитку гіперамоніємії *(hyperammonemia)* й отруєння аміаком, що врешті-решт призводить до печінкової коми.

При патологічних змінах у печінці порушуються процеси синтезу протеїнів. Це призводить до гіпоальбумінемії *(hypoalbuminemia)*, що може викликати зниження онкотичного тиску плазми крові, набряків і асциту.

Захворювання печінки призводить до порушення синтезу фібриногену та протромбіну, бо лише печінка здатна синтезувати ці протеїни. Небезпека порушення синтезу факторів зсідання крові полягає у можливості розвитку геморагічних явищ.

Гепатопатології можуть сприяти виникненню аміноацидурій *(aminoaciduria)* в зв'язку з порушенням процесів дезамінування амінокислот, накопиченням їх в крові та виведенням із сечею.

Оскільки синтез сечовини – це енергозатратний процес, то при захворюваннях печінки, коли кількість АТФ у гепатоцитах різко зменшується, орнітиновий цикл *(ornithine cycle)* порушується, і, відповідно, в сироватці крові співвідношення азоту сечовини до аміноазоту становить 1:1, тоді як у нормі – 2:1.

Біохімічна трансформація

Хоча кількість різних сполук в організмі людини надзвичайно велика, все ж у навколишньому середовищі різноманіття сполук значно більше.

Речовини середовища, які не використовуються організмом для пластичних цілей або як джерело енергії, тобто є чужорідні для організму, називаються *ксенобіотиками (xenobiotics)*.

Серед ксенобіотиків розрізняють ті, що є наслідком господарської діяльності людини, та ті, що ми називаємо побутовою хімією – миючі засоби, парфюмерія тощо. Вони можуть потрапляти в організм з їжею, шляхом вдихання або через шкіру; багато з них токсичні. У процесі еволюції людина постійно стикалася з таким речовинами, тому в організмі виробився механізм їх детоксикації та виведення. Окрім ксенобіотиків, детоксикації та виведенню підлягають і деякі власні метаболіти, наприклад, продукти розпаду гему, стероїдні гормони, катехоламіни тощо. Гідрофільні ксенобіотики виводяться в незмінному вигляді з сечею.

Печінка – основний орган, де відбувається детоксикація речовин, хоча й інші органи, зокрема нирки, теж задіяні в цьому процесі. Через печінку протікає біля 1,2 л крові за 1 хв., причому 70% її надходить через ворітну вену, яка збирає кров від травного тракту. Таке становище печінки визначає її важливу роль у перетвореннях речовин, які всмоктуються з кишечника, і в регуляції їх концентрації у крові.

Знешкодження більшості ксенобіотиків відбувається шляхом їх хімічної модифікації, внаслідок чого вони стають гідрофільними та легко виводяться з сечею. Речовини з яскраво вираженими гідрофобними властивостями та молекулярною масою більше 300 кДа виводяться з жовчю в кишечник і видаляються з фекаліями.

Біотрансформація в печінці, як правило, здійснюється у дві фази. У першій з них речовина окислюється або відновлюється, або гідролізується, внаслідок чого утворюються групи –OH, -COOH, -SH, $-NH_2$, тощо. У другій – до цих груп приєднується якась речовина – глюкуронова *(glucuronic acid)* чи сульфатна

кислоти *(sulfate acid)*, гліцин, глутатіон, ацетильний залишок (реакція кон'югації).

У деяких випадках знешкодження здійснюється лише в одну фазу – першу або другу.

Реакція 1 (модифікація). Модифікація наявних або вбудовування в неполярну молекулу інших функціональних груп веде до збільшення її полярності та часткової інактивації чи детоксикації. Однак, деякі ксенобіотики, наприклад медикаменти та канцерогени, набувають токсичності саме внаслідок таких модифікацій.

Найважливіші реакції 1 типу – це:

- *гідроліз ефірів і пептидів*, наприклад ацетилсаліцилова кислота гідролізується до оцтової і саліцилової кислоти
- *окислення:* гідроксилювання (RH→ROH)
- *введення епоксидної групи* (RCH=CH-R → RCH-CHO-R)
- *утворення сульфоксидів* (R-S-R→RSOR)
- *окислювальне дезамінування* ($RNH_2 \rightarrow NH_3$+R=O)
- *відновлення:* відновлення карбонільної групи, азо- або нітросполук, наприклад, інактивація норадреналіну шляхом перетворення його на метилнорадреналін за рахунок взаємодії з аденозилметіоніном; десульфування.

У метаболізмі ксенобіотиків можуть брати участь ензими шкіри, нирок, легень, кишечника, проте найактивніше цей процес відбувається в печінці.

Мікросомальне окислення. Провідна роль у реакціях першої фази належить мікросомальним гідроксилазам (монооксигеназам). Ензими, які каталізують відновлення одного атома молекули кисню до води, а другого – шляхом включення його в окислювану речовину, називаються мікросомальними оксидазами зі змішаними функціями, тобто монооксигеназами.

Монооксигенази *(monooxygenases)* – це гемопротеїни. Після зв'язування оксиду вуглецю відновлена форма гема поглинає світло з довжиною хвилі 450 нм. Саме тому дана група ензимів отримала назву цитохроми Р-450 *(cytochromes P-450)*. Ці ензими локалізуються у мембранах гладенького ЕПР (активний центр на цитозольному боці мембрани ЕПР) більшості органів

(відсутні в еритроцитах і м'язових клітинах). Мікросомальні гідроксилази каталізують гідроксилювання великої кількості різних субстратів.

У цих реакціях використовується вільний кисень: один атом кисню іде на утворення гідроксильної групи, а другий відновлюється, утворюючи воду (монооксигеназне окислення). Для відновлення другого атома кисню використовується НАДФН. Ця окислювальна система поєднує в собі два білкових компоненти: цитохром Р450 і НАДФН-цитохром Р450-редуктазу. Цитохром Р450, як і інші цитохроми, гемопротеїн; він приєднує субстрат, що гідроксилюється (RH), і молекулярний кисень, а редуктаза переносить на цей комплекс два електрони з НАДФН.

Для цитохрому Р450 характерна дуже велика кількість ізоформ – близько 100. Кожна з них має дуже широку субстратну специфічність, перетворюючи субстрати з різною структурою. Проте є одна властивість, спільна для всіх субстратів, – вони мусять бути гідрофобними. Синтез цитохромів Р450 індукується їх субстратами.

Різні форми цит-Р450 зустрічаються у різних органах, в тому числі в печінці. Печінковий цитохром Р450 найефективніше каталізує окислення неполярних аліфатичних або ароматичних сполук, наприклад стероїдних гормонів, лікарських препаратів та етанолу.

Метаболічна трансформація медикаментів і стероїдних сполук полягає у гідроксилюванні їх ароматичного кільця з утворенням гідроксиметильних груп. Ще один шлях модифікації – епоксидування *(epoxidation)*, наслідком якого є високореакційні та часто токсичні продуктів. Наприклад, бензпірен, який перетворюється на небезпечний мутаген – епоксид.

Каталітичний цикл цитохрому Р450. Молекула кисню в триплетному стані інертна та не здатна до взаємодії з органічними речовинами. Щоб зробити кисень реакційно-здатним, треба перетворити його у синглетний кисень (O^{2-}). Це відбувається за участю монооксигеназної системи, компонентом

якої є цитохром Р450. Зв'язування в активному центрі цитохрому Р450 ліпофільної сполуки і молекули кисню активує окислювальну здатність ензиму. Приєднавши 2 електрони, кисень перетворюється на синглетний. Донором електронів слугує НАДФН-редуктаза (O^{2-} + 2 H^+ → H_2O). Другий атом вводиться в ліпофільний субстрат RH і перетворює його на ROH. Сумарне рівняння гідроксилювання:

$$RH + O_2.+ НАДФН+H^+ \rightarrow ROH + НАДФ^+ + H_2O$$

Унаслідок цього зростає гідрофільність сполуки, яка окислюється.

Етапи окислення:

1. Перенос електронів і окислення атома феруму, який відновлює зв'язаний кисень до пероксиду.

2. Відщеплення іона гідроксилу, внаслідок чого утворюється H_2O і реакційноздатний кисень. Завдяки дії активованого кисню на зв'язок С–Н у субстраті утворюються гідроксигрупи.

3. Продукти реакції від'єднуються, а ензим регенерується.

Реакція 2 у процесі трансформації – кон'югація (conjugation). Ці реакції полягають у зв'язуванні субстрату з високополярною негативно зарядженою сполукою. Ці реакції каталізуються трансферазами, а продукти реакції називаються *кон'югатами.*

Найчастіше в ролі полярної сполуки виступає *глюкуронова кислота (glucuronic acid)*, а продуктами реакції, тобто кон'югатами, є глюкуроніди *(glucuronides)*. Донором глюкуронової кислоти слугує УДФ-глюкуронат; реакція каталізується глюкуронілтрансферазою – інтегральним білком ендоплазматичного ретикулуму. Зв'язування з полярною молекулою неполярних сполук надає їм підвищеної розчинності, що полегшує їх виведення з організму. Наприклад,

УДФ-глюкуронат + гідроксильований фенол →
фенілглюкуронід + УДФ

Відомі випадки, коли глюкуронілтрансфераза повністю або частково неактивна, внаслідок чого у тканинах й органах накопичується некон'югований білірубін. Розвивається жовтяниця, що отримала назву синдрому Кріглера-Найяра *(Crigler-Najjar syndrome)*.

Гормони стероїдної природи та їхні метаболіти, а також також сполуки, що утворюються при гнитті протеїнів у кишечнику, найчастіше кон'югують з активною формою сульфатної кислоти – *ФАФС* (3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат). Каталізують ці реакції кон'югації сульфотрансферази, які транспортують сульфат від 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфату на феноли, спирти та аміни: ROH + ФАФС → $R–OSO_3H$ + ФАФ.

Ще одним шляхом інактивації, зокрема для катехоламінів, аміду нікотинової кислоти тощо є *метилювання (methylation)*. Каталізуються ці реакції метилтрансферазами *(methyltransferases)*, які переносять метильні групи від S-аденозилметіоніну *(S-adenosylmethionine)* на аміни, феноли, тіолові та неорганічні сполуки сульфуру, селену та гідраргіруму.

Екзогенні ароматичні сполуки, зокрема аміни й амінокислоти, а також сульфаніламідні препарати знешкоджуються за допомогою процесів *ацетилювання (acetylation).* Сполуки, які підлягають знешкодженню, виступають акцепторами ацетильної групи, донором якої є ацетил-КоА.

Шляхом *кон'югації з гліцином* знешкоджуються ароматичні та гетероциклічні карбонові кислоти. Одним із прикладів такої кон'югації є кон'югат бензойної кислоти з гліцином. Цю сполуку називають гіпуровою кислотою *(hippuric acid)*.

Аналіз вмісту гіпурової кислоти в урині є важливим діагностичним інструментом для оцінки здатності печінки до детоксикації. Цей тест відомий як проба Квіка-Пителя.

Багато токсичних речовин знешкоджується *кон'югацією з глутатіоном,* як наприклад, 1-хлор-2,4-динітробензол, який використовується у виробництві ліків. Глутатіонтрансферази *(glutathionetransferases)*, які каталізують дані реакції, представлені великою кількістю ізоензимів, що відрізняються за

субстратною специфічністю, причому кожному ізоензиму притаманна широка субстратна специфічність. Субстрат повинен бути гідрофобним або принаймні мати гідрофобну зону. Відомо понад 3000 речовин, які можуть слугувати субстратами для глутатіонтрансфераз. Ці ензими виявлені в усіх органах, зокрема в нирках і кишечнику – 1%, а в печінці – 3%. Кон'югати транспортуються з клітин за допомогою спеціальної ГSSГ-залежної АТФази до печінки, звідки виводяться з жовчю, а в інших органах – з кров'ю, а далі через нирки.

На першому етапі за участю глутатіонтрансфераз утворюються кон'югати субстрату з відновленим глутатіоном. Далі від них поступово від'єднуються глутамат і гліцин, внаслідок чого залишаються лише комплекси ксенобіотиків з цистеїном, які водорозчинні та можуть виводитися з організму у складі сечі.

Кон'югувати з глутатіоном можуть також у незначній кількості білірубін, естрадіол, простагландини і лейкотрієни.

Інактивація гормонів. Інактивація адреналіну та норадреналіну здійснюється шляхом дезамінування моноаміноксидазою, метилювання гідроксильних груп і кон'югації з сірчаною або глюкуроновою кислотами. Цей процес відбувається здебільшого в печінці; продукти катаболізму виводяться в основному з сечею. Значна частина стероїдних гормонів інактивується шляхом кон'югації з глюкуроновою або сульфатною кислотами.

Знешкодження нормальних метаболітів. 80 % всього гему організму знаходиться в складі гемоглобіну, тому обмін гему перш за все відображає стан обміну гемоглобіну. Звільнений з гемоглобіну гем підлягає деструкції. Залізо, яке вивільняється внаслідок цього процесу, запасається, а жовчеві пігменти вилучаються.

Унаслідок розпаду гему, що каталізується гемоксигеназою *(heme oxygenase)* ендоплазматичного ретикулуму, утворюється білівердин – зелений пігмент. Білівердин надалі відновлюється до білірубіну білівердинредуктазою *(biliverdin reductase)*. Білірубін має червоно-коричневий колір.

Із селезінки та кісткового мозку, де продукується основна маса білірубіну, він у комплексі з альбумінами крові доставляється до печінки, де кон'югується з глюкуроновою кислотою, утворюючи глюкуроніди білірубіну.

Кон'югований білірубін стає гідрофільний і нетоксичний. Він транспортується в комплексі з альбумінами крові і легко виводиться з жовчю в кишечник.

Отже, внаслідок кон'югації білірубіну змінюються його властивості, він стає нетоксичним і легко вилучається з організму.

У кишечнику від білірубінглюкуронідів внаслідок дії бактеріальних ензимів гідролітично відщеплюється глюкуронова кислота, а заново утворений білірубін відновлюється, утворюючи уробіліногени *(urobilinogens)* та стеркобіліногени *(stercobilinogens)*, основна частина яких (95 %) виводиться з калом. Незначна частка утворених сполук через стінки кишечника виходить у кров і знову – в жовч. Деяка кількість їх вилучається з організму нирками. Уробіліногени і стеркобіліногени безбарвні речовини, а в калі та сечі вони окислюються киснем повітря та перетворюються на уробіліни і стеркобіліни жовтого кольору.

Часто продукти перетворень білірубіну називають жовчевими пігментами, незалежно від того, мають вони забарвлення чи ні; всі вони в тих чи інших кількостях наявні в жовчі. Жовчеві пігменти практично завжди наявні в жовчевих каменях.

Приблизно ¾ білірубіну крові становить некон'югований білірубін, який перебуває в комплексі з альбумінами крові. Некон'югований білірубін у клініці називають непрямий білірубін; кон'югований – прямий білірубін. Це пов'язано з особливостями їх визначення у клінічній лабораторії: некон'югований білірубін реагує лише після додавання в середовище спирту, який відділяє його від альбуміну, а кон'югований визначається без додавання спирту.

За умов посиленого розпаду еритроцитів, закупорюванні жовчевих проток або порушенні функцій печінки концентрація білірубіну в крові зростає, внаслідок чого шкіра, склера очей та

слизові оболонки жовтіють. Жовте забарвлення стає помітним при досягненні концентрації білірубіну у крові 2-3 мг/дл.

У новонароджених немовлят часто розвивається жовтяниця, пов'язана з великою питомою кількістю еритроцитів і високою концентрацією гемоглобіну. Через кілька тижнів після народження кількість гемоглобіну наближається до референсних величин дорослого організму, тому швидкість розпаду еритроцитів посилюється. В той же час здатність печінки видаляти з крові білірубін недостатня. Причиною жовтяниці може бути запізнення включення генів, які кодують глюкуронілтрансферазу. Іноді концентрація білірубіну сягає 30 мг/дл, що може призводити до пошкодження мозку. У таких важких випадках роблять переливання крові.

Індикаторні ензими печінки

Серед індикаторних ензимів на особливу увагу заслуговують амінотрансферази, зокрема АлТ і АсТ. АлТ виявляється, як правило, в цитозолі гепатоцитів. АсТ найбільше виявляється у цитозолі кардіоміоцитів. У нормі активність АсТ і АлТ у сироватці крові мінімальна. Якщо АлТ містяться виключно в цитозолі гепатоцитів, то АсТ локалізуються як у цитозолі, так і в мітохондріях.

Ураження клітин печінки з некрозом або без нього зумовлює швидке надходження їх внутрішньоклітинних компонентів у кровоплин. Унаслідок цього у крові зростає активність не тільки АлТ і АсТ, а й $ЛДГ_4$, $ЛДГ_5$, ГГТ тощо, а також виявляється гіпербілірубінемія *(hyperbilirubinemia)*.

Активність АлТ і АсТ зростає під час усіх печінкових захворювань, але особливо – при обширних некрозах гепатоцитів.

Одноразове визначення активності АлТ і АсТ не відображає важкості захворювання і не є інформативним для подальшого прогнозу його протікання. З цієї причини визначення активності даних ензимів проводять регулярно впродовж захворювання.

Цитолітичний синдром (cytolytic syndrome) виникає внаслідок порушення структурної цілісності найперше гепато-

цитів. Ушкодження можуть бути спровокованими різними факторами:

- інфекційними
- ксенобіотиками, ендогенними токсинами
- гіпоксією, застоєм крові
- тривалими закупорками жовчевих протоків.

У клініко-біохімічній практиці використовують коефіцієнт де Рітіса – співвідношення АсТ/АлТ у плазмі крові. В нормі це співвідношення дорівнює 1,34±0,4. Оскільки АлТ міститься лише в цитоплазмі гепатоцитів, а АсТ – як у цитоплазмі, так і в мітохондріях, то, якщо захворювання супроводжується тільки ушкодженням мембран, відбувається вихід у кров лише цитозольних ферментів, а коефіцієнт де Рітіса стає нижчим від норми. Коли ж відбувається цитоліз клітин печінки і у кров потрапляють ензими органел клітин, то у крові зростає активність АсТ, і коефіцієнт де Рітіса відповідно різко зростає порівняно з нормою.

Біохімічні показники функціонального стану печінки

Референсні значення:

АлТ, АсТ: 31–41 Од/л.

Лужна фосфатаза: 240-270 Од/л. Цей ензим задіяний в обміні фосфатної кислоти. Підвищений рівень його в крові може підтвердити злоякісні пухлинні захворювання печінки.

ГГТ: 32–49 Од/л. Підвищений вміст у крові може бути пов'язаний із хворобами печінки, підшлункової залози чи інших органів системи травлення.

Альбумін – 35–50 г/л. Це основний протеїн крові, який синтезується печінкою. Зниження його вмісту надає підстави стверджувати про загибель клітин печінки, цироз, порушення всмоктування.

Холінестераза – 5300–12900 Од/л. Ензим синтезується в печінці. Його показники можуть використовуватися для повнішої характеристики функції печінки. Якщо пацієнт страждає хронічним захворюванням печінки, особливо цирозом, то її показники значно знижуються.

Протромбіновий індекс – 78–142 %. Це один із основних показників коагулограми, яка характеризує зсідання крові. Протромбін синтезується в печінці, тому його аналіз дає можливість виявити та підтвердити захворювання печінки.

Метаболічні гепатопатології

Гепатостеатоз

Стеатоз розвивається внаслідок аномальної акумуляції триацилгліцеролів у гепатоцитах.

Ожиріння печінки може бути наслідком збільшення вмісту вільних жирних кислот у плазмі крові, що зумовлено мобілізацією жирів із жирової тканини або гідролізом триацилгліцеролів із хіломікронів чи ліпопротеїнів ліпопротеїнліпазою. За цих умов зростає поглинання вільних жирних кислот клітинами печінки та їх етерифікація. Утворених у печінці ліпопротеїнів не вистачає для утилізації такої великої кількості жирних кислот, що надходять. Через що останні використовуються на синтез триацилгліцеролів, які депонуються в печінці, що й викликає її жирове переродження. Тому різке схуднення може призвести до жирової дистрофії печінки.

Іншими причинами накопичення жирів у печінці можуть бути:

- метаболічний блок утворення ліпопротеїнів у плазмі крові;
- нестача холіну;
- алкоголізм, коли відбувається посилений синтез жирних кислот і триацилгліцеролів, блокується окислення жирних кислот, і знижується активність циклу Кребса.

Метаболізм алкоголю в печінці

Метаболізм етанолу відбувається переважно в печінці. Перший метаболічний шлях передбачає перетворення етанолу на ацетальдегід за участю ферменту алкогольдегідрогенази (АДГ) *(alcohol dehydrogenase)*. Цей фермент каталізує оборотну реакцію, напрямок якої визначається концентрацією ацетальдегіду та співвідношенням НАДН/НАД у клітині:

$$C_2H_5OH + НАД^+ \leftrightarrow CH_3CHO + НАДН + H^+$$

Утворений НАДН вступає в конкуренцію з відновленими формами інших сполук за участь у дихальному ланцюзі, інгібуючи їхнє окиснення. Подальше перетворення ацеталь-дегіду відбувається з утворенням ацетату та НАДН.

У ссавців АДГ локалізується переважно в гепатоцитах, де близько 90 % активності ферменту пов'язано з мітохондріями. Найвищий рівень активності спостерігається у печінці. Наприклад, активність АДГ у серцевій тканині вчетверо нижча, а в нирках – у 50 разів нижча порівняно з печінкою.

Основна біологічна функція АДГ полягає в детоксикації етанолу, який може утворюватися ендогенно у шлунково-кишковому тракті під впливом мікроорганізмів. У середньому за добу в кишечнику людини синтезується близько 1–1,5 г етанолу, що зумовлює вміст алкоголю в крові на рівні приблизно 0,034%.

Алкогольдегідрогеназний шлях забезпечує метаболізм близько 75 % екзогенного етанолу. Швидкість цього процесу варіює між індивідуумами. В осіб з хронічною алкогольною інтоксикацією активність АДГ підвищується, що розглядається як адаптивна реакція організму, що водночас сприяє формуванню толерантності до етанолу.

Тяжкі ураження печінки, зокрема гепатити та цирози, зумовлюють зниження активності АДГ, що призводить до зменшення толерантності до алкоголю. Це уповільнює його окиснення та сприяє токсичному впливу етанолу на гепатоцити, що врешті-решт призводить до їх загибелі та заміщення фіброзною тканиною, нездатною до виконання функцій паренхіми печінки, з подальшим розвитком печінкової недостатності.

Другий шлях метаболізму етанолу пов'язаний із мікросомальною ферментною системою цитохрому Р450, яка, хоча й має обмежену роль у нормальних умовах, активується при надмірному вживанні етанолу, інших спиртів або медикаментів (наприклад, барбітуратів). Основна роль у цьому процесі належить ізоферменту цитохрому Р450 2Е1, активність

якого підвищується при хронічному алкоголізмі внаслідок гіпертрофії ендоплазматичного ретикулуму:

$$C_2H_5OH + НАДФН + H^+ + O_2 \rightarrow CH_3CHO + НАДФ^+ + 2\ H_2O$$

Третій метаболічний шлях – окиснення етанолу під дією гідроген пероксиду, що також утворюється в клітинах печінки. Цей механізм забезпечує метаболізм приблизно 5% етанолу:

$$CH_3CH_2OH + H_2O_2 \rightarrow CH_3CHO + 2\ H_2O$$

На наступному етапі ацетальдегід окиснюється до ацетату за участі ФАД-залежної альдегідоксидази або $НАД^+$-залежної ацетальдегіддегідрогенази (АлДГ). При підвищенні рівня ацетальдегіду в клітині відбувається індукція активності альдегідоксидази:

$$CH_3CHO + O_2 + H_2O \rightarrow CH_3COOH + H_2O_2$$

У результаті реакції утворюються оцтова кислота, гідроген пероксид та інші реактивні форми кисню, що активують процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Альтернативно, ацетальдегід може окислюватися за участі ацетальдегіддегідрогенази:

$$CH_3CHO + H_2O + НАД^+ \rightarrow CH_3COOH + НАДН + H^+$$

Утворена оцтова кислота активується до ацетил-КоА за допомогою ацетил-КоА-синтетази, з використанням коферменту А та молекули АТФ:

$$CH_3COOH + КоА\text{-}SH + АТФ \rightarrow CH_3CO\text{-}S\text{-}КоА + АДФ + Pi$$

Ацетил-КоА, залежно від рівня АТФ/АДФ та концентрації оксалоацетату в мітохондріях гепатоцитів, може бути залучений у цикл трикарбонових кислот, використаний для синтезу жирних кислот або кетонових тіл.

Надлишок етанолу призводить до надлишку ацетил-КоА, який використовується для синтезу триацилгліцеролів у печінці.

За умов хронічного вживання етанолу розвивається макровезикулярний стеатоз *(macrovesicular steatosis)*, який

характеризується поодинокими вакуолями триацилгліцеролів, що зміщують ядра гепатоцитів до периферії. Механізм його розвитку полягає в стимуляції синтезу жирних кислот та сповільненні виведення триацилгліцеролів із гепатоцитів.

Мікровезикулярний стеатоз *(microvesicular steatosis)*, що супроводжується порушенням мітохондріального бета-окислення жирних кислот, характеризується наявністю дрібних вкраплень триацилгліцеролів в гепатоцитах без зміщення клітинних ядер. Порушення бета-окислення призводить до інтенсифікації їх етерифікації, синтезу триацилгліцеролів і їх накопичення, що позбавляє клітини енергії та порушує функціонування гепатоцитів і органу в цілому.

Мікровезикулярний стеатоз зустрічається не так часто, проте небезпечніший, ніж макровезикулярний. Такого роду стеатоз індукується аспірином, тетрацикліном, жовчевими кислотами, оротовою кислотою, препаратами ніацину, противірусними препаратами тощо.

Токсичні пошкодження печінки ксенобіотиками

Існують два основних типи пошкодження печінки ксенобіотиками: передбачуваний і непередбачуваний.

Передбачувана токсичність характеризується дозозалежним утворенням токсичних метаболітів і дозозалежним пошкодженням гепатоцитів.

Токсичність розвивається за умови прийому ліків в дозі, яка перевищує ємність систем біотрансформації (передозування, дефіцит субстратів кон'югації та коферментів, ферментів детоксикації), а також під впливом індукторів та інгібіторів ферментів.

Дозозалежні пошкодження виникають за дії тетрахлорметану, парацетамолу, ніацину, естрогенів, анаболічних гормонів, меркаптопурину, цитостатиків тощо.

Токсичний ефект більшості ліків непередбачуваний. Ураження печінки може розвиватися в осіб з підвищеною індивідуальною чутливістю, незалежно від прийнятої дози препарату. Основним механізмом ідіосинкратичної (непередбачуваної) гепатотоксичності вважається утворення гаптенів –

неоантигенів, які запускають імунозалежні механізми пошкодження гепатоцитів. Ці реакції часто супроводжуються системними проявами гіперчутливості: висипаннями, лихоманкою, еозинофілією та відрізняється швидкою регресією симптомів за відміни препарату.

Молекулярною основою такого роду гепатотоксичності можуть бути відмінності в активності метаболізуючих ферментів, дефекти імунної системи тощо.

Наприклад, в осіб з генетично низьким рівнем цитохрому P450 2D6 субстрати цього фермента – дебризохін, пергекселин, пропранолол, хінідин, дезипрамін – мають тривалий період напіввиведення і, очевидно, високу ймовірність токсичності.

Дефіцит ферментів кон'югації, зокрема, ізоферментів M1 і T1 глутатіон-S-трансферази, підвищує гепатотоксичність такрину в пацієнтів з хворобою Альцгеймера.

Метаболічні порушення в печінці як основа для розвитку жовчокам'яної хвороби

Фактори, що сприяють розвитку жовчокам'яної хвороби. У жовчевому міхурі утворюється жовч, міцели якої складаються з жовчевих кислот, фосфоліпідів, холестеролу. Жовчеві кислоти і фосфоліпіди утримують холестерол у розчиненому стані. Порушення кількісних співвідношень між цими сполуками призводить до утворення жовчевих каменів, оскільки холестерол нерозчинний у воді та при зниженні кількості емульгуючих речовин в жовчі легко випадає в осад.

Жовчевий міхур розташовується в воротах печінки, має грушоподібну або веретеноподібну форму та вміщає 40-60 мл жовчі. Верхній край жовчевого міхура переважно зафіксований сполучнотканинними волокнами до печінки, нижній – вкритий очеревиною. Іноді жовчевий міхур розташовується в паренхімі печінки. Кровопостачання жовчевого міхура здійснюється з міхурової артерії, яка найчастіше відходить від правої гілки печінкової артерії.

Патогенез захворювань жовчного міхура пов'язаний із порушеннями метаболізму, зміною складу та властивостей жовчі, а також порушенням її відтоку.

Ключовим чинником у розвитку жовчнокам'яної хвороби є дисбаланс у метаболізмі холестеролу, що супроводжується його надмірним накопиченням у крові та жовчі. Зниження концентрації жовчевих кислот і фосфоліпідів, які в нормі утворюють міцели й підтримують холестерол у розчиненому стані, призводить до перенасичення жовчі холестеролом. У таких умовах формується так звана літогенна жовч, в якій відбувається преципітація холестеролу у вигляді кристалів і «пластівців».

Формування каменів спричинене порушенням фізико-хімічної стабільності жовчі, зумовленим як зовнішніми (дієтичними, гормональними, поведінковими), так і внутрішніми (генетичними, метаболічними, анатомічними) чинниками. Зокрема, порушення скорочувальної функції жовчного міхура та жовчовивідних шляхів (дискінезія) викликає застій жовчі, що сприяє її концентруванню. В умовах застою значно зростає концентрація холестеролу та білірубіну (у 10–12 разів), а також відбувається реабсорбція жовчевих кислот, що додатково знижує їх рівень у складі жовчі.

Секреція жовчевих кислот має добову динаміку: під час прийому їжі вона активується, сприяючи утворенню жовчі, менш насиченої холестеролом, тоді як у період голодування, зокрема нічного, рівень жовчевих кислот знижується, що підвищує ризик холестеролової преципітації.

Фактори ризику:

- ендокринні порушення (ожиріння, гіпотиреоз, цукровий діабет, вагітність);
- генетична схильність;
- порушення гепатоентеральної циркуляції;
- малорухливий спосіб життя, рідкісні прийоми їжі;
- анатомічні дефекти жовчовивідних шляхів (перегини, спайки, рубцеві зміни);
- підвищений внутрішньочеревний тиск, опущення внутрішніх органів.

Крім того, застій жовчі створює сприятливе середовище для розвитку інфекційного процесу в жовчовому міхурі.

Біохімічні характеристики стадій жовчнокам'яної хвороби. Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) має кілька клінічних форм: асимптоматичний холелітіаз, хронічний калькульозний холецистит (з больовим синдромом), гострий холецистит, ускладнення холециститу, а також холедохолітіаз – наявність конкрементів у загальній жовчній протоці.

У перебігу ЖКХ виділяють три послідовні стадії, кожна з яких має характерні біохімічні особливості.

- І стадія – хімічна (літогенна). На цьому етапі печінка продукує жовч із надлишком холестеролу, при цьому знижується вміст жовчевих кислот і фосфоліпідів, які необхідні для стабільного розчинення ліпідів. Утворюється літогенна жовч *(lithogenic bile)*, що має порушені міцелярні властивості, сприяючи формуванню кристалів холестеролу у вигляді пластівців і преципітатів.

Ця стадія має безсимптомний перебіг і виявляється лише під час лабораторного аналізу жовчі, отриманої за допомогою дуоденального зондування. На холецистографії камені ще не візуалізуються. Період може тривати роками.

Типи жовчевих каменів:

- ✓ Холестеролові – світлі, округлі, поодинокі, плавають у воді, горять яскравим полум'ям, мають променисту структуру на розрізі.
- ✓ Пігментні чорні – дрібні, крихкі, темного кольору з вмістом білірубінату кальцію.
- ✓ Змішані – найпоширеніші, з шаруватою будовою, частіше множинні, тонуть у воді.

Профілактика на цьому етапі передбачає нормалізацію обміну речовин: раціональне добове харчування, фізичну активність, профілактику ожиріння, покращення моторики шлунково-кишкового тракту та жовчевивідних шляхів.

- ІІ стадія – латентна (каменеутворення). Попри збереження фізико-хімічних змін жовчі, характерних для першої стадії, на цьому етапі вже формується конкремент у порожнині жовчного міхура. Захворювання залишається клінічно безсимптомним, проте можуть виникати структурні зміни слизової оболонки й ознаки хронічного запального процесу.

Часто камені виявляються випадково під час ультразвукової діагностики або рентгенографії. У деяких випадках клінічні симптоми виникають через 5–11 років від початку каменеутворення.

Терапевтичні заходи: раціон з перевагою рослинної їжі, активний спосіб життя, контроль маси тіла, уникнення гіподинамії.

- III стадія – клінічна (калькульозний холецистит). На цій стадії з'являються виражені симптоми, пов'язані з наявністю жовчевих каменів у просвіті жовчного міхура або його проток. Камені, розташовані в дні або тілі міхура (так звана «німа зона»), зазвичай не викликають скарг.

Міграція каменя в шийку міхура або в міхурову протоку провокує жовчеву (печінкову) кольку, яка супроводжується інтенсивним больовим синдромом.

За умови невеликого розміру камінь (0,3–0,5 см) може проникнути в дванадцятипалу кишку, минаючи загальну жовчну протоку.

У разі тривалої обструкції може виникнути жовтяниця або інші ускладнення (холангіт, панкреатит).

Фактори, що провокують напади кольки: вживання жирної або гострої їжі, копченостей, стрес, різкі фізичні навантаження, інфекції.

Під час нападу м'язові скорочення жовчного міхура сприяють просуванню каменя, хоча іноді він може повернутися назад у «німу зону».

Методи біохімічної діагностики жовчнокам'яної хвороби.

При жовчнокам'яній хворобі в загальному і біохімічному аналізі крові потрібно звернути увагу на такі показники:

- рівень лейкоцитів *(leukocytes)* – підвищення їх рівня (10-15 млрд/л) зазвичай спостерігається при супутньому холециститі та низці ускладнень хвороби;
- швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) *(erythrocyte sedimentation rate)* – вище 20 мм/год зустрічається при різних ускладненнях жовчнокам'яної хвороби;

- уміст білірубіну *(bilirubin)* – високий рівень показника за відсутності каменів розцінюють як схильність до їх утворення в майбутньому. При порушеннях відтоку жовчі, вже під час клінічної стадії хвороби, зазвичай підвищується рівень зв'язаного (прямого) білірубіну;
- активність лужної фосфатази *(alkaline phosphatase)* – найбільша концентрація ферменту в клітинах печінки і жовчевих проток;
- рівень холестеролу *(cholesterol)* – дозволяє виявити хворобу на ранніх стадіях, коли камені тільки утворюються;
- уміст триацилгліцеролів *(triacylglycerols)* – рівень їх опосередковано відображає ризик утворення каменів;
- активність гама-глутамілтранспептидази *(gamma-glutamyl transpeptidase)* – підвищення активності ферменту часто свідчить про закупорку жовчевої протоки каменем;
- амінотрансферази АЛТ і АСТ *(aminotransferases ALT and AST)* у діагностиці жовчнокам'яної хвороби важливі для відстеження ускладнень, що відображаються на роботі печінки (реактивний гепатит);
- активність α-амілази *(α-amylase)* – має істотне значення для констатації деяких ускладнень (панкреатит).

Не в усіх пацієнтів вищеназвані показники характеризуються підвищеним рівнем і не завжди їх зміни пов'язані з жовчнокам'яною хворобою.

Проте поєднання 3-5 лабораторних ознак свідчить про наявність певних проблем з жовчевим міхуром.

В аналізі сечі під час жовчнокам'яної хвороби, як правило, виявляють підвищений рівень білірубіну, що є наслідком його високого вмісту в сироватці крові. Не маючи виходу з жовчю, білірубін виділяється з сечею, надаючи їй характерного кольору. Даний симптом називається білірубінурія *(bilirubinuria)*.

Для поглибленої діагностики причин жовчнокам'яної хвороби може бути проведений аналіз жовчі на вміст холестеролу *(cholesterol)*, лецитину *(lecithin)* і жовчевих кислот

(bile acids). В результаті цього обстеження можна обчислити індекс літогенності. Якщо його величина виявиться більше 1, то це свідчить про активний процес утворення каменів (навіть якщо самих каменів ще немає).

Отже, біохімічний аналіз жовчі дає можливість розпізнати хворобу на стадії передзахворювання.

Жовчокам'яна хвороба як підґрунтя для розвитку метаболічного синдрому

На основі жовчокам'яної хвороби може розвинутися метаболічний синдром, оскільки порушення травлення жирів призводить до порушення травлення й інших харчових компонентів, оскільки жир обволікає часточки їжі, перешкоджаючи тим доступу до них ферментів.

Метаболічний синдром *(metabolic syndrome)* – це кластер метаболічних порушень, які виражаються в інсулінорезистентності, дисліпідемії, вісцеральному (абдомінальному) ожирінні, гіперінсулінемії, артеріальній гіпертензії, порушенні толерантності до глюкози, неалкогольній жировій дистрофії печінки.

Метаболічний синдром сьогодні розглядають як глобальну епідемію неінфекційного ґенезу.

До групи метаболічних захворювань відносять цукровий діабет (ЦД), що супроводжується стійким зростанням концентрації глюкози в крові (хронічною гіперглікемією), що зумовлене порушенням секреції інсуліну, зниженням чутливості до нього тканин-мішеней або поєднанням обох механізмів.

Причини розвитку ЦД можуть бути різними. Найчастіше спостерігається ЦД 2-го типу, в основі якого інсулінорезистентність.

Основні ланки патогенезу як метаболічного синдрому в цілому, так і цукрового діабету 2-го типу тісно переплітаються з функціональним станом печінки, кишківника та підшлункової залози.

Запитання та завдання для самоконтролю

1. Наведіть функціональну характеристику основних клітин печінки.
2. Поясніть біохімічну суть основних функцій печінки.
3. Розкрийте суть обміну вуглеводів у печінці.
4. Поясніть обмін ліпідів у печінці.
5. Які метаболічні перетворення амінокислот відбуваються у печінці?
6. Поясніть суть біохімічної трансформації у клітинах печінки.
7. Які біохімічні маркери ураження клітин печінки?
8. Який хімічний склад печінки?
9. Назвіть різновиди клітин печінки та їхні функції.
10. У чому полягає метаболічна функція печінки?
11. Поясніть біохімічну суть компенсаторної функції печінки.
12. Назвіть метаболічні зміни в печінці у фазі резорбції та пострезорбції.
13. У чому полягає депонуюча функція печінки?
14. У чому полягає детоксикаційна функція печінки?
15. Назвіть біохімічне підґрунтя, яке дає підстави вважати печінку гомеостатичним органом.
16. Яка основна роль печінки в обміні вуглеводів?
17. У чому полягає біохімічна доцільність фосфорилювання глюкози, яка надійшла в печінку з ворітної вени?
18. Які ферменти здійснюють фосфорилювання глюкози в печінці та які особливості цього процесу?
19. До чого зводиться першочергова роль печінки в розщепленні глюкози?
20. У чому проявляється центральна роль глюкозо-6-фосфату в саморегуляції вуглеводного обміну?
21. Які сполуки виконують роль субстратів у процесі глюконеогенезу? Опишіть особливості обхідних шляхів синтезу ФЕП залежно від того, яка сполука виступає субстратом глюконеогенезу.
22. У чому особливість глікогенолізу в печінці порівняно з аналогічним процесом у скелетних м’язах?

23. Поясніть, чому жирні кислоти в організмі ссавців не можуть перетворюватись на глюкозу.
24. Поясніть роль фруктозо-2,6-біфосфату в обміні вуглеводів.
25. Назвіть основні шляхи утилізації фруктози печінкою.
26. Які основні шляхи утилізації галактози печінкою?
27. Який механізм впливу етанолу на обмін вуглеводів?
28. Поясніть механізм синтезу та функції холестеролу.
29. Поясніть утворення жовчевих кислот у печінці, їх роль та причини утворення жовчевих каменів.
30. Назвіть біохімічні фактори, які призводять до неалкогольного жирового переродження печінки.
31. Розкрийте біохімічний механізм алкогольного жирового переродження печінки.
32. Поясніть інтеграцію обміну ліпідів з обміном вуглеводів і білків у печінці.
33. Розкрийте біохімічну суть двох шляхів утворення гліцерол-3-фосфату в печінці.
34. Охарактеризуйте основні транспортні форми ліпідів, які синтезуються в печінці.
35. Наведіть характеристику хіломікронів.
36. Яка роль апопротеїнів у складі ліпопротеїнових транспортних комплексів?
37. Поясніть механізм утворення ЛДНГ у печінці.
38. За яких умов у печінці відбувається посилений синтез кетонових тіл?
39. Поясніть механізм синтезу кетонових тіл.
40. Поясніть шляхи утилізації кетонових тіл.
41. Назвіть лімітуючі фактори синтезу фосфоліпідів. Які наслідки для печінки несе в собі порушення синтезу фосфоліпідів?
42. Які шляхи метаболізму амінокислот у печінці вам відомі?
43. Поясніть суть участі печінки в обміні білків.
44. Поясніть біохімічну суть процесу трансамінування амінокислот у печінці.
45. Поясніть біохімічну суть процесу окислювального дезамінування в печінці.
46. Наведіть характеристику фермента глутаматдегідрогенази.

47. Поясніть біохімічні механізми токсичності аміаку.
48. Наведіть характеристику орнітинового циклу як основного шляху знешкодження аміаку в печінці.
49. Поясніть процес синтезу креатину та його біологічну роль.
50. Які речовини називають ксенобіотиками?
51. У який спосіб відбувається знешкодження більшості ксенобіотиків у печінці?
52. Назвіть 2 основні фази біотрансформації у печінці.
53. Поясніть біохімічну суть першої фази біотрансформації.
54. Поясніть роль монооксигеназ у реакціях 1 фази біотрансформації.
55. Поясніть каталітичний цикл цитохрому Р450.
56. Поясніть біохімічну суть реакцій кон'югації.
57. Назвіть основні реакції кон'югації. Які сполуки для цього використовуються?
58. Поясніть роль глутатіону та глутатіонтрансферази в процесах біотрансформації.
59. Як відбувається біотрансформація нормальних метаболітів?
60. Назвіть біохімічний маркер синдрому малої недостатності печінки та поясніть доцільність його визначення для діагностики даного порушення в печінці.
61. Назвіть динамічні тести, які використовують для оцінювання функціональної активності печінки.
62. Поясніть суть терміна «цитолітичний синдром».
63. Назвіть основні біохімічні критерії оцінки глибини пошкоджень гепатоцитів.
64. Які біохімічні маркери холестатичного синдрому?
65. Поясніть динаміку коефіцієнта де Рітіса залежно від глибини ушкоджень клітин печінки.
66. Про що свідчить зростання активності ГГТ у сироватці крові?
67. Для чого використовують маркерні біохімічні показники?
68. Назвіть основні фактори, які сприяють розвитку жовчокам'яної хвороби.
69. Розкрийте біохімічні механізми формування жовчевих каменів.
70. Які біохімічні ознаки трьох стадій жовчокам'яної хвороби?

71. Які біохімічні показники можуть слугувати маркерами жовчокам'яної хвороби?
72. Наведіть визначення метаболічного синдрому.
73. Який взаємозв'язок між жовчокам'яною хворобою та розвитком метаболічного синдрому?
74. Які причини розвитку гепатостеатозу?
75. Укажіть біохімічні відмінності між макро- та мікровезикулярними гепатостеатозами.

Тестові завдання для самоконтролю

Які хіломікрони потрапляють у печінку?
а) незрілі
б) зрілі
в) залишкові

Від вмісту чого залежить низька густина ліпопротеїнів?
а) триацилгліцеролів
б) холестеролу
в) жовчевих кислот
г) фосфоліпідів

Депо глікогену в тваринному організмі – це:
а) печінка
б) нирки
в) мозок
г) хрящова тканина
д) скелетні м'язи

Чи використовує печінка кетонові тіла як джерело енергії?
а) так
б) ні

У яких органах синтезуються кетонові тіла?
а) печінка
б) нирки
в) селезінка
г) м'язи

Який основний шлях утилізації надлишкової глюкози в печінці, що не використовується на синтез глікогену?
а) запасання метаболітів, необхідних для біосинтезу жирних кислот і гліцеролу
б) окислення до кінцевих продуктів
в) гліколіз

Печінка становить … від маси тіла:
а) 2-3 %
б) 5-6 %
в) 8-10 %
г) 1-2 %

На печінку припадає … всього кисню, який споживається організмом:
а) 10 %
б) 20-30 %
в) 40-50 %
г) 4-5 %

90 % всіх протеїнів печінки припадає на:
а) альбуміни
б) глобуліни

На ліпіди припадає приблизно … маси печінки:
а) 2 %
б) 5 %
в) 10 %
г) 1 %

Глюкозо-6-фосфатаза наявна у:
а) м’язах
б) печінці

Глікогеноліз у печінці завершується утворенням:
а) глюкозо-6-фосфату
б) глюкози
в) глюкозо-1-фосфату

Глікогеноліз у м'язах завершується утворенням:
а) глюкозо-6-фосфату
б) глюкози
в) глюкозо-1-фосфату

Забезпечення стабільної концентрації глюкози в крові досягається шляхом регуляції між синтезом і розпадом … в печінці.
а) глікогену
б) жирів
в) білків

Глікоген синтезується у процесі … завдяки дії ензиму …
а) глікогенезу, глікогенсинтази
б) глікогенолізу, глікогенфосфорилази
в) глікогенолізу, глікогенсинтази
г) глікогенезу, глікогенфосфорилази

Захисні функції печінки пов'язані з:
а) клітинами Купфера
б) гепатоцитами
в) pit-клітинами
г) перисинусоїдальними ліпоцитами

Печінкові епітеліоцити, які розміщуються в радіальному напрямку і формують печінкові балки, – це:
а) гепатоцити
б) pit-клітини
в) перисинусоїдальні ліпоцити
г) клітини Купфера

Великі гранулярні лімфоцити, які виконують кілерну та одночасно ендокринну функцію в печінці, – це:
а) гепатоцити
б) pit-клітини
в) перисинусоїдальні ліпоцити
г) клітини Купфера

Які клітини здатні виявляти функціональну пластичність, демонструючи протилежні біологічні ефекти залежно від патологічного чи відновного стану органа – зокрема, при ураженні печінки виконують цитотоксичну (кілерну) функцію щодо пошкоджених клітин, а в період регенерації проявляють активність, подібну до ендокриноцитів, стимулюючи проліферацію гепатоцитів?
а) гепатоцити
б) ямкові клітини
в) перисинусоїдальні ліпоцити
г) клітини Купфера

Які клітини печінки містять дрібні краплини жиру, багато рибосом, поодинокі мітохондрії? При патології печінки їх кількість може різко збільшуватись. Припускають, що вони, як і фібробласти, здатні до утворення волокон, а також до депонування жиророзчинних вітамінів.
а) гепатоцити
б) ямкові клітини
в) перисинусоїдальні ліпоцити
г) клітини Купфера

Жовч синтезується у:
а) кишечнику
б) підшлунковій залозі
в) жовчевому міхурі
г) печінці

Чи регулюється інсуліном транспорт глюкози до печінки?
а) так
б) ні

На який із нижченазваних процесів впливає інсулін?
а) транспорт глюкози з крові в печінку
б) активація ферментів фосфорилювання глюкози в печінці
в) не впливає на жодний
г) впливає на обидва процеси

Які з названих нижче процесів локалізуються в печінці?
а) глюконеогенез
б) синтез зрілих хіломікронів
в) синтез ліпопротеїнів дуже низької густини
г) утворення жовчі
д) синтез трипсиногену та хімотрипсиногену

Який рівень глюкози у крові (ммоль/л) вважається верхньою межею норми?
а) 3
б) 6
в) 4,5
г) 10

Чи має виявлятися глюкоза в сечі у здорової людини?
а) так
б) ні

Який ензим у печінці має вищу спорідненість до глюкози?
а) глюкокіназа
б) гексокіназа

Який ензим у печінці не інгібується глюкозо-6-фосфатом?
а) глюкокіназа
б) гексокіназа

Який ензим суттєво активується в печінці після споживання збагаченої вуглеводами їжі, коли концентрація глюкози у крові зростає до 10 ммоль/л?
а) глюкокіназа
б) гексокіназа

Біохімічний зміст активності якого ензиму в печінці полягає в захопленні глюкози з крові після прийому їжі для запобігання надмірного підвищення концентрації глюкози в периферійній крові під час процесів травлення?
а) глюкокінази
б) гексокінази

Роль печінки в розщепленні глюкози полягає у:
а) утворенні попередників жирних кислот і гліцеролу
б) окисленні глюкози до CO_2 і H_2O

Глікогенез у печінці стимулюється:
а) інсуліном
б) глюкагоном

Глікогеноліз у печінці стимулюється:
а) інсуліном
б) глюкагоном

Яка роль цАМФ в глікогенолізі?
а) активує кіназу фосфорилази
б) активує фосфорилазу b
в) активує протеїнкіназу
г) активує аденілатциклазу

У процесі перетворення глюкозо-6-фосфату на глюкозу в печінці задіяний такий ензим:
а) глюкозо-6-фосфатаза
б) глюкозо-1-фосфатаза
в) фосфорилаза a
г) фосфоглюкомутаза

Скільки ензиматичних реакцій має анаеробний гліколіз?
а) 10
б) 9
в) 11
г) 8

Який із названих нижче процесів забезпечує клітини фосфорильованими пентозами?
а) гліколіз
б) глікогеноліз
в) глікогенез
г) глюконеогенез
д) пентозофосфатний шлях

В процесі глікогенезу використовується:
а) УДФ-глюкоза
б) УТФ-глюкоза
в) АДФ-глюкоза
г) УМФ-глюкоза
д) АМФ-глюкоза

Що є кінцевим продуктом аеробного й анаеробного гліколізу?
а) аеробного – лактат, анаеробного – піруват
б) аеробного – діоксид вуглецю і вода; анаеробного – лактат
в) аеробного – піруват; анаеробного – лактат
г) анаеробного – лактат, аеробного – ацетил-КоА
д) лактат

Утворення АТФ з високоенергетичних сполук називається...
а) субстратним фосфорилюванням
б) окислювальним фосфорилюванням

Яка сполука є донором фосфатного залишку в процесі глюконеогенезу при утворенні фосфоенолпірувату з оксалоацетату?
а) АТФ
б) ГТФ
в) УТФ

г) ЦТФ
д) карбамоїлфосфат

Який із названих процесів є постачальником відновленого НАДФ?
а) гліколіз
б) глікогеноліз
в) глікогенез
г) глюконеогенез
д) пентозофосфатний шлях

Який ензим каталізує утворення лактату з пірувату?
а) АсТ
б) АлТ
в) ЛДГ
г) ГДГ

Якщо захворювання печінки супроводжується тільки ушкодженням мембран, відбувається вихід у кров лише цитозольних ферментів, то коефіцієнт де Рітіса стає ...?... від норми.
а) нижчим
б) вищим

Якщо відбувається цитоліз клітин печінки, і в кров потрапляють ферменти з органел клітин, то в крові коефіцієнт де Рітіса відповідно різко …?... порівняно з нормою.
а) зростає
б) знижується

Речовини середовища, які не використовуються організмом для пластичних цілей або як джерело енергії, тобто є чужорідними для організму, називаються:
а) ксенобіотиками
б) інтермедіатами
в) метаболітами

Чи підлягають детоксикації та виведенню ендогенні метаболіти, наприклад, продукти розпаду гему, стероїдні гормони, катехоламіни?
а) так
б) ні

Якому органу належить ключова роль в процесі детоксикація речовин?
а) печінці
б) підшлунковій залозі
в) тимусу
г) серцю

Знешкодження більшості ксенобіотиків відбувається шляхом їх хімічної модифікації, внаслідок чого вони стають … та легко виводяться з сечею:
а) гідрофільними
б) гідрофобними

Зі скількох фаз, як правило, складається біотрансформація в печінці?
а) чотирьох
б) двох
в) трьох
г) п’яти

Чи може знешкодження ксенобіотиків та ендогенних токсичних метаболітів складається лише з однієї фази – першої або другої:
а) так
б) ні

Провідна роль у реакціях першої фази детоксикації належить:
а) мікросомальним гідроксилазам
б) метилтрансферазам
в) глутатіонтрансферазам
г) ацетилтрансферазам

Монооксигенази в ролі кофермента мають:
а) залізовмісний гем
б) НАДН
в) НАДФН
г) ФАД

У яких клітинах відсутні ензими монооксигеназної системи:
а) еритроцитах і м'язових клітинах
б) тромбоцитах та клітинах нирок
в) едотеліоцитах та панкреацитах

Чи використовується у реакціях мікросомального окислення вільний кисень?
а) так
б) ні

Яка особливість покладена в основу назви ферментів цитохромами Р-450?
а) відновлений гем має здатність зв'язувати оксид карбону (СО), що призводить до характерного піку поглинання світла на довжині хвилі 450 нм
б) до складу даної групи ензимів входить 450 різних ізоформ
в) поліпептидний ланцюг ензиму містить 450 амінокислотних залишки

Як називається друга реакція у процесі біохімічної трансформації ксенобіотиків?
а) окислення
б) відновлення
в) кон'югація
г) ізомеризація
д) епоксидація

У другій фазі біотрансформації відбувається зв'язування субстрату з високополярною негативно зарядженою сполукою. Ці реакції каталізуються:
а) трансферазами

б) транслоказами
в) гідролазами
г) оксидоредуктазами

Яка сполука найчастіше виступає полярною сполуки в реакціях кон'югації?
а) глюкуронова кислота
б) 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат
в) ацетил-КоА
г) гіпурова кислота

Синдром Кріглера-Найяра (печінкова спадкова жовтяниця), що супроводжується накопиченням у печінці, крові та шкірі некон'югованого білірубіну, розвивається при спадковій відсутності чи зниженій активності…:
а) глюкуронілтрансферази
б) глутатіонтрансферази
в) метилтрансферази
г) ацетилтрансферази
д) сульфотрансферази

Активною формою сульфатної кислоти в організмі в реакціях кон'югації є:
а) 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат
б) сульфаніламід
в) сульфонова кислота
г) метіонін
д) цистеїн

Донором метильної групи в реакціях метилювання служить:
а) S-аденозилметіонін
б) S-аденозилгомоцистеїн
в) цистеїн
г) креатинін

Проба Квіка-Пителя є методом оцінки детоксикаційної функції печінки, що полягає у визначенні швидкості синтезу:
а) гіпурової кислоти
б) гліцину
в) глутатіону
г) S-аденозилметіоніну

Утворені кон'югати ксенобіотиків з цистеїном у ході глутатіонтрансферазної реакції можуть виводитись із сечею або в реакції ацетилювання перетворюватись на:
а) меркаптурові кислоти
б) гіпурову кислоту
в) амонійні солі

Інактивація адреналіну та норадреналіну здійснюється:
а) дезамінуванням моноамінооксидазою
б) декарбоксилюванням декарбоксилазою
в) ацетилюванням ацетилтрансферазою

ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ ТА СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

У печінці синтезуються:
а) альбуміни
б) стероїдні гормони
в) інсулін
г) кетонові тіла

Печінка – єдиний орган, у якому синтезуються:
а) протромбін
б) глікоген
в) сечовина
г) холестерол

Продуктами перетворення білірубіну в тонкому та товстому кишечнику є:
а) ді- та трипіроли
б) уропорфіриноген
в) стеркобіліноген
г) білівердин

Які проміжні продукти утворюються під час синтезу гему?
а) уробіліноген
б) протромбін
в) карбамоїлфосфат
г) порфобіліноген

При печінковій недостатності спостерігається:
а) гіпербілірубінемія
б) гіперальбумінемія
в) гіперхолестеринемія
г) гіперурикемія

Які ензими в сироватці крові використовуються для оцінки функціонального стану печінки?
1) амілаза
2) ліпаза
3) аланінамінотрансфераза
4) аспартатамінотрансфераза

При якому типі жовтяниці непрямий білірубін виявляється у сечі?
а) обтураційна
б) гемолітична
в) паренхіматозна
г) ніколи не присутній у сечі

При гемолітичній жовтяниці виявляється:
а) білірубін у сечі
б) підвищення у крові непрямого білірубіну
в) підвищення у крові прямого білірубіну
г) підвищення в крові непрямого та прямого білірубіну

При паренхіматозній жовтяниці виявляється:
а) білірубін у сечі
б) підвищення у крові непрямого білірубіну
в) підвищення у крові прямого білірубіну
г) уробіліноген у сечі

При механічній жовтяниці виявляється:
а) білірубін у сечі
б) зниження у крові непрямого білірубіну
в) зниження у крові прямого білірубіну
г) уробіліноген у сечі

За якого типу жовтяниці в сечі відсутній стеркобіліноген?
а) механічна
б) гемолітична
в) паренхіматозна
г) ніколи не присутній у сечі

Які властивості характерні для прямого білірубіну?
а) незначно розчинний у водному середовищі
б) має високу розчинність у воді
в) зв'язаний з глюкуроновою кислотою
г) не визначається прямою реакцією з діазореактивом

Унаслідок розпаду гему утворюється такий жовчевий пігмент:
а) стеркобіліноген
б) уробіліноген
в) непрямий білірубін
г) гемоглобін

У клітинах яких органів гем катаболізується з утворенням білірубіну?
а) нирки
б) селезінка
в) кістковий мозок
г) головний мозок

Найбільш виражена активність лактатдегідрогенази спостерігається в:
а) передміхуровій залозі
б) печінці
в) нирках
г) кістковій тканині

При фосфорилюванні галактози у печінці утворюється:
а) глюкозо-6-фосфат
б) глюкозо-1-фосфат
в) галактозо-1-фосфат
г) УДФ-галактоза

Які основні джерела глюкози в організмі:
а) гліколіз
б) гікогенез
в) глюконеогенез
г) пентозофосфатний шлях

Фосфорилювання глюкози каталізує такий фермент:
а) глюкозо-6-фосфатаза
б) гексокіназа
в) фосфорилаза
г) глюкокіназа

У яких тканинах виявлено активність глюкокінази?
а) мозок
б) міокард
в) печінка
г) нирки

Галактоземія пов'язана з недостатньою активністю:
а) лактази
б) гексозо-1-фосфат-уридилілтрансферази
в) фруктозо-1,6-дифосфатази
г) лактозосинтетази

Есенціальна фруктозурія зумовлена недостатньою активністю:
а) гексокінази
б) фруктокінази
в) фосфофруктокінази
г) фруктозо-1-фосфатальдолази

Реакції субстратного фосфорилювання у гліколізі каталізують:
а) гексокіназа
б) фосфогліцераткіназа
в) фосфофруктокіназа
г) піруваткіназа

Основний шлях утилізації пірувату в тканинах – це його перетворення на:
а) лактат
б) ацетил-КоА
в) оксалоацетат
г) фосфоенолпіруват

Глюконеогенез протікає в:
а) м'язовій тканини
б) печінці
в) кірковій речовині нирок
г) кірковій речовині надниркових залоз

Які ферменти гліколізу регулюються інсуліном?
а) гексокіназа
б) фосфогексоізомераза
в) альдолаза
г) піруваткіназа

В утворенні глюкозо-6-фосфату беруть участь:
а) гексокіназа
б) альдолаза
в) глюкозо-6-фосфатаза
г) фосфорилаза

Коферментом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази є:
а) тіаміндифосфат
б) $НАДФ^+$
в) ФАД
г) $НАД^+$

Участь печінки в циклі Корі зумовлена протіканням у ній ракцій:
а) гліколізу
б) глюконеогенезу
в) ліполізу
г) глікогенолізу

Тест толерантності до глюкози дозволяє виявити:
а) аглікогеноз
б) глікогеноз
в) цукровий діабет
г) непереносимість лактози

У β-окисленні жирних кислот беруть участь ензими:
а) кіназа
б) деацилаза
в) β-оксиацил-КоА-дегідрогеназа
г) β-оксибутиратдегідрогеназа

Ацетил-КоА-карбоксилаза каталізує утворення:
а) ацетоацетату
б) мевалонової кислоти
в) малоніл-КоА
г) ацетоацетил-КоА

До складу хіломікронів входять:
а) фосфоліпіди
б) протеїни
в) вільні жирні кислоти
г) жовчеві кислоти

Хіломікрони утворюються у:
а) печінці
б) крові
в) слизовій оболонці товстого кишечника
г) у слизовій оболонці тонкого кишечника

Хіломікрони є транспортною формою:
а) холестеролу до клітин
б) холестеролу від клітин
в) екзогенних триацилгліцеролів
г) ендогенних триацилгліцеролів

У розщепленні хіломікронів бере участь:
а) триацилгліцеролліпаза
б) холестеролестераза
в) ліпопротеїнліпаза
г) фосфоліпаза

У транспорті вільних жирних кислот по крові задіяні:
а) хіломікрони
б) ЛВГ
в) альбуміни
г) карнітин

Ліпопротеїнліпаза розщеплює в хіломікроні:
а) фосфоліпіди
б) триацилгліцероли
в) жирні кислоти
г) ефіри холестеролу

Розщеплення хіломікронів відбувається у:
а) м'язах
б) мозку
в) жировій тканині
г) нирках

У розщепленні ЛДНГ беруть участь:
а) фосфоліпаза
б) панкреатична ліпаза
в) тригліцеридліпаза
г) ліпопротеїнліпаза

Активаторами ліполізу виступають:
а) глюкагон
б) інсулін
в) адреналін
г) естрогени

У синтезі жирних кислот беруть участь:
а) ацетил-КоА
б) малоніл-КоА
в) $ФАДН_2$
г) ацил-КоА-синтетаза

Проміжні продукти синтезу холестеролу:
а) ацетоацетил-КоА
б) ацетоацетат
в) β-окси-β-метилглутарил-КоА
г) фосфатидна кислота

Холестерол є попередником:
а) стероїдних гормонів
б) жирних кислот
в) вітаміну Е
г) вітаміну А

У чому полягають функції жовчевих кислот?
а) беруть участь в утворенні кетонових тіл
б) стимулюють перистальтику кишківника
в) входять до складу хіломікронів
г) активують панкреатичну ліпазу

Які функції в організмі виконують жовчеві кислоти?
а) входять до складу міцел
б) активують триацилгліцеролліпазу
в) є емульгаторами жирів
г) використовуються для синтезу стероїдних гормонів

Атерогенні ліпопротеїни – це:
а) хіломікрони
б) ЛДНГ
в) ЛНГ
г) ЛВГ

Антиатерогенні ліпопротеїни – це:
а) хіломікрони
б) ЛДНГ
в) ЛНГ
г) ЛВГ

Основні причини розвитку атеросклерозу:
а) підвищення кетонових тіл у крові
б) гіперхолестеролемія
в) стеаторея
г) підвищення секреції HCl у шлунку

Які фактори сприяють розвитку атеросклерозу?
а) високий вміст у крові ЛВГ
б) високий вміст у крові ЛНГ
в) наявність модифікованих ліпопротеїнів
г) високий вміст у крові хіломікронів

Які причини утворення холестеролового каміння?
а) гіпохолестеролемія
б) застій та згущення жовчі
в) надлишок жовчевих кислот у жовчному міхурі
г) накопичення кетонових тіл у крові

Для лікування жовчнокам'яної хвороби застосовують:
а) лінолеву кислоту
б) ліноленову кислоту
в) дезоксихолеву кислоту
г) хенодезоксихолеву кислоту

Нормальний вміст триацилгліцеролів (від маси тіла) в організмі дорослої людини:
а) більше 20%
б) близько 15%
в) 5 - 10%
г) менше 5%

Нормальний вміст холестеролу в організмі дорослої людини:
а) 30-40 г
б) 50-100 г
в) 140-150 г
г) 160-180 г

Кількість холестеролу, що синтезується в організмі дорослої людини на добу:
а) 0,4 – 0,6 г
б) 0,8 – 1,0 г
в) 3 – 5 г
г) 6 – 8 г

Кількість холестеролу, що надходить в організм із харчовими продуктами:
а) менше 0,1 г
б) 0,3 – 0,5 г
в) 1 – 2 г
г) 2 – 4 г

Які проміжні продукти утворюються при синтезі холестеролу?
а) малоніл-КоА
б) геранілпірофосфат
в) сфінгозин
г) сквален

Уміст загального холестеролу в ЛНГ:
а) 10%
б) 20%
в) 40%
г) 60%

До первинних жовчевих кислот належать:
а) холева
б) дезоксіхолева
в) литохолева
г) хенодезоксихолева

Первинні жовчеві кислоти кон'югують у печінці з:
а) гліцеролом
б) глюкуроновою кислотою
в) гліцином
г) сульфатною кислотою

Апопротеїни – це:
а) непротеїнова частина складних протеїнів
б) протени, що входять до складу ліпопротеїнів
в) протеїнова частина складних ензимів
г) протеїни мембран

Який біогенний амін має судинорозширювальну дію?
а) триптамін
б) серотонін
в) гістамін
г) ГАМК

Похідне якого вітаміну є коферментом декарбоксилаз амінокислот?
а) тіаміну
б) біотину
в) піридоксину
г) рибофлавіну

Які реакції обміну амінокислот незворотні?
а) трансамінування
б) дезамінування
в) декарбоксилювання

Які амінокислоти беруть участь у синтезі креатину?
а) лізин
б) аргінін
в) тирозин
г) аланін

У якій тканині спостерігається найбільша активність АЛТ?
а) нирки
б) кишечник
в) серце
г) печінка

У якій тканині спостерігається найбільша активність АСТ?
а) нирки
б) кишечник
в) серце
г) печінка

У клінічній практиці для профілактики алкоголізму часто застосовують препарат тетурам, який блокує активність ферменту альдегіддегідрогенази. Яка саме з наведених метаболічних сполук, накопичуючись у крові внаслідок такого інгібування, викликає стійке відчуття відрази до вживання алкоголю?
а) метанол
б) етанол
в) малоновий альдегід
г) пропіоновий альдегід
д) оцтовий альдегід

Серед ключових механізмів регуляції активності ензимів особливе значення має ковалентна модифікація після завершення синтезу протеїнів (посттрансляційна модифікація). Який з перерахованих механізмів є основним у контролі активності ензимів глікогенового обміну – глікогенфосфорилази та глікогенсинтетази?
а) аденілювання
б) фосфорилювання та дефосфорилювання
в) метилювання
г) АДФ-рибозилювання
д) обмежений протеоліз

Низка ензимів печінки задіяна у знешкодженні токсичних продуктів метаболізму. Укажіть один із них:
а) піруватдегідрогеназа
б) кисла фосфатаза
в) УДФ-глюкуронілтрансфераза
г) аспартатамінотрансфераза

У жінки 46 років, яка хворіє хронічним холециститом, спостерігаються клінічні симптоми: жовтушність шкіри, сеча темного кольору, кал знебарвлений. Концентрація якого жовчевого пігменту в сироватці крові хворої буде найбільшою?
а) мезобілірубіну
б) вільного білірубіну
в) прямого білірубіну
г) біліверди ну
д) уробіліногену

У клініко-лабораторній діагностиці використовується проба Квіка-Пителя для оцінки:
а) стану процесу жовчоутворення
б) швидкості утворення ЛНГ
в) стану детоксикаційної функції печінки
г) протеїносинтетичної функції печінки
д) швидкості пероксидного окислення ліпідів

У здорової людини в печінці відбувається перетворення непрямого білірубіну в кон'юговану форму. Укажіть механізм цього перетворення:
а) окислення з використанням ФАД
б) кон'югація з гліцином
в) метилювання
г) взаємодія з УДФ-глюкуронатом
д) гідроксилювання

Який показник не входить до стандартного біохімічного аналізу крові, рекомендованого для дослідження функцій печінки (печінкові проби)?
а) аланінамінотрансфераза
б) загальний білірубін та його фракції
в) холінестераза
г) креатинкіназа
д) альбумін

У пацієнта після переливання донорської крові з'явилася жовтяничність шкіри та склер. Лабораторне дослідження виявило підвищення рівнів загального і непрямого білірубіну в крові. У сечі білірубін відсутній, але виявлено високу концентрацію уробіліну. Який тип жовтяниці найбільш імовірний у цьому випадку?
а) гемолітична
б) механічна
в) паренхіматозна

У хворого з ураженням печінки виявлено порушення детоксикаційної функції, що стосується як природних метаболітів, так і ксенобіотиків. Зниження активності якого з наведених цитохромів може бути причиною цього стану?
а) цитохром *b5*
б) цитохром *c*
в) цитохром Р450

Вихідним донором електронів для функціонування монооксигеназної системи є НАДФН. Укажіть процес, що переважно поставляє даний кофермент:
а) гліколіз
б) глюконеогенез
в) цикл Кребса
г) глікогеноліз
д) пентозофосфатний шлях

Певні токсичні речовини в організмі людини знешкоджуються шляхом утворення сульфатних кон'югатів – складних ефірів сульфатної кислоти. Яка сполука є безпосереднім донором сульфатної групи в реакціях сульфатування?
а) тетурам
б) УДФ-глюкуронова кислота
в) 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат
г) диметилсульфат
д) S-аденозилметіонін

Назвіть показники плазми крові, надлишковий рівень яких у крові асоційований з патологічним станом гіпер-β-ліпопротеїнемії:
а) ЛВГ і загальний холестерол
б) ЛНГ і загальний холестерол
в) ЛДНГ і загальні триацилгліцероли
г) хіломікрони та загальні триацилгліцероли

Під час лікувального голодування рівень глюкози в крові пацієнта підтримується переважно глюконеогенезом. Яка амінокислота відіграє ключову роль як субстрат для цього процесу в печінці?
а) лейцин
б) метіонін
в) аланін
г) аспартат
д) валін

Ознаки жирової дистрофії печінки спостерігаються у працівника хімчистки. Дефіцит синтезу якої сполуки в гепатоцитах є найбільш вірогідною причиною цієї патології?
а) холева кислота
б) фосфатидна кислота
в) тристеарин
г) фосфатидилхолін
д) сечова кислота

У пацієнта діагностовано цироз печінки. Який з наведених метаболітів, що виводиться із сечею, може бути індикатором ефективності детоксикаційної функції печінки?
а) амінокислоти
б) сечова кислота
в) креатинін
г) гіпурова кислота
д) амонійні солі

Чоловік 55 років доставлений у реанімаційне відділення у несвідомому стані. Зі слів родичів стало відомо про випадкове вживання алкоголю невідомого походження. Після обстеження встановлено отруєння метанолом. Який препарат належить призначити як специфічний антидот?
а) ацетилцистеїн
б) етанол
в) ципросульфамід
г) імідозалін
д) флуразол

При вірусному гепатиті та цирозі печінки виявляється значне зростання активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази в плазмі крові. Який механізм лежить слугує основою для зростання зазначених біохімічних показників?
а) порушення цілісності клітинних мембран і вивільнення внутрішньоклітинних ензимів у кров
б) підвищення швидкості катаболізму амінокислот
в) активізація біосинтезу амінокислот у тканинах
г) стимуляція ензиматичної активності під впливом гормонів

У пацієнта при проведенні глюкозотолерантного тесту натще рівень глюкози становив 5,7 ммоль/л, через 1 год – 8,6 ммоль/л, через 2 год – 5,1 ммоль/л. Така динаміка відповідає:
а) фізіологічній нормі (здоровій особі)
б) прихованому цукровому діабету
в) інсулінозалежному цукровому діабету
г) інсулінонезалежному цукровому діабету

Які з наведених біохімічних показників вважаються специфічними маркерами холестазу?
а) аланінамінотрансфераза
б) креатинфосфокіназа
в) гамма-глутамілтрансфераза
г) лактатдегідрогеназа
д) амілаза
е) лужна фосфатаза

У хворої, яка тривалий час отримувала сульфаніламідні препарати, з'явилась жовтяниця. Маркери вірусів гепатитів негативні, алкоголь не вживає. Загальний білірубін 70 мкмоль/л, переважно за рахунок прямого; активність АСТ – 1,25 ммоль/год×л (референсні значення 0,1–0,45 ммоль/год×л) та АЛТ – 2,25 ммоль/год×л (референсні значення 0,1–0,68 ммоль/год×л). Як відбувається біотрансформація сульфаніламідних перпаратів у печінці?

а) шляхом кон'югації з глутатіоном
б) УДФ-глюкуронуванням
в) сульфатуванням
г) метилюванням
д) ацетилюванням

У дитини виявлено підвищену концентрацію галактози в крові на фоні гіпоглікемії. Спостерігається катаракта, затримка психічного розвитку та жирове переродження печінки. Яке спадкове захворювання найбільш імовірно є причиною цього стану?

а) цукровий діабет
б) фруктоземія
в) лактоземія
г) стероїдний діабет
д) галактоземія

Цикл трикарбонових кислот відіграє ключову роль у забезпеченні глюкопластичного ефекту амінокислот. З якою речовиною повинні конвертуватися безазотисті залишки амінокислот для подальшого використання в глюконеогенезі?

а) малат
б) сукцинат
в) оксалоацетат
г) цитрат
д) фумарат

Основним резервуаром триацилгліцеролів в організмі людини є жирова тканина. Проте їх синтез відбувається переважно в гепатоцитах. У якій формі триацилгліцероли транспортуються з печінки до жирової тканини?
а) ліпопротеїнів дуже низької густини
б) хіломікрони
в) ліпопротеїнів високої густини
г) комплексу із альбуміном
д) ліпопротеїни низької густини

Після 48 годин повного голодування м'язова тканина переходить на альтернативні джерела енергії. Які метаболіти в такому випадку переважно окислюються у скелетних м'язах?
а) піруват
б) лактат
в) кетонові тіла
г) гліцерол
д) амінокислоти

Основна частина азоту в організмі людини виводиться у вигляді сечовини. Який ензим печінки забезпечує ініціацію циклу сечовиноутворення, і порушення його активності призводить до гіперамоніємії?
а) аспартатамінотрансфераза
б) карбамоїлфосфатсинтаза
в) уреаза
г) аргіназа
д) арнініносукцинатсинтетаза

Тривалий стресовий стан, що супроводжується активацією симпато-адреналової системи, спричиняє втрату маси тіла. Який основний метаболічний процес активується під впливом катехоламінів і пояснює це явище?
а) пригнічення ліпогенезу
б) посилення ліполізу
в) активація окисного фосфорилювання
г) підвищений катаболізм білків

Після укусу отруйної змії в постраждалого виникла гемолітична форма жовтяниці. Який показник у плазмі крові зростає насамперед при даному типі жовтяничного синдрому?
а) кон'югований білірубін
б) некон'югований білірубін
в) сечова кислота
г) вільні амінокислоти

Установіть відповідність між процесом і його характеристикою:

Процес	Характеристика
Глюконеогенез	Розщеплення глікогену до глюкози
Глікогеноліз	Розщеплення глюкози до пірувату
Глікогенез	Синтез глікогену
Гліколіз	Синтез глюкози з невуглеводних попередників

Установіть відповідність між типом амінокислоти та її здатністю до утворення певного метаболіту:

Амінокислота	Продукт метаболізму
Аланін	Оксалоацетат
Аспартат	Глутамат
Піруват	Альфа-кетоглутарат
Фенілаланін	Ацетоацетат

Установіть відповідність між біохімічною функцією печінки та відповідними метаболітами/процесами:

Функція печінки	Відповідний метаболіт/процес
Дезамінування	Сечовина
Трансамінування	Глюкуронова кислота
Детоксикація аміаку	Аміак
Кон'югація токсичних метаболітів	альфа-кетоглутарат + нова амінокислота

Установіть відповідність між ферментом і його функцією в печінці:

Фермент	Функція
Глікогенсинтаза	Ініціація синтезу сечовини
Глюкозо-6-фосфатаза	Вивільнення глюкози в кров
Карбамоїлфосфатсинтаза I	Синтез глікогену
Аспартатамінотрансфераза	Трансамінування

Установіть відповідність між порушенням функції печінки та наслідком:

Порушення	Наслідок
Дефіцит сечовиноутворення	Гіпоглікемія
Дефіцит трансаміназ	Гіперамоніємія
Порушення глюконеогенезу	Набряки
Гіпоальбумінемія	Порушення синтезу білка

Установіть відповідність між стадією катаболізму амінокислот і її характеристикою:

Стадія	Опис
Трансамінування	Вивільнення аміаку
Окисне дезамінування	Передача аміногрупи
Кон'югація аміаку	Утворення біогенних амінів
Декарбоксилювання	Синтез сечовини

Установіть відповідність між показником і функціональним станом печінки:

Біохімічний показник	Характер змін
Аланінамінотрансфераза	Підвищення при цитолізі гепатоцитів
Альбумін	Зниження при порушенні синтетичної функції
Сечовина	Зменшення при гепатодегенерації
Білірубін загальний	Підвищення при жовтяниці

Установіть відповідність між джерелом енергії та фазою голодування:

Метаболіт	Період використання
Глюкоза з глікогену	Добовий голод
Глюкоза з амінокислот	Ранні години голоду
Кетонові тіла	Протягом усього періоду голодування
Вільні жирні кислоти	2–3 доба і далі

Установіть відповідність між транспортною формою азоту й органом її утворення:

Форма транспорту азоту	Місце утворення
Глутамін	Скелетні м’язи
Аланін	Мозок, м’язи
Сечовина	Печінка
Аміак	Кишечник, нирки, печінка

Установіть відповідність між глюкозознижувальним процесом у печінці та його біохімічною суттю:

Процес	Біохімічна характеристика
Глікогенез	Перетворення надлишку глюкози у жири
Гліколіз	Полімеризація глюкози
Ліпогенез	Утворення НАДФН і рибозо-5-фосфату
Пентозофосфатний шлях	Катаболізм глюкози до пірувату

У пацієнта при біохімічному дослідженні крові встановлено зниження рівня альбумінів до 28 г/л (норма: 35–50 г/л). Водночас виявлено підвищення активності ізоферменту лактатдегідрогенази 5 (ЛДГ5).

- ✓ Пригадайте, порушення функції якого органа найбільш імовірно зумовлює ці зміни.
- ✓ Які є ізоформи лактатдегідрогенази? Зазначте їх тканинну локалізацію.
- ✓ Які біохімічні маркери додатково підтверджують установлений Вами лабораторний діагноз?

Чоловік 70 років, з діагнозом атеросклероз судин нижніх кінцівок та ішемічна хвороба серця, пройшов біохімічне обстеження. У плазмі крові зафіксовано порушення ліпідного профілю.

- ✓ Укажіть, накопичення яких ліпопротеїнів є провідною патогенетичною ланкою розвитку атеросклеротичних змін у судинах.
- ✓ Які є атерогенні й антиатерогенні ліпопротеїни?

До ендокринолога звернулася жінка 28 років зі скаргами на значне збільшення маси тіла протягом останнього року. З анамнезу стало відомо, що її раціон харчування характеризується надмірним споживанням вуглеводів, яке сягає 700 г на добу, що значно перевищує її енергетичні потреби.

- ✓ Назвіть метаболіт, який утворюється при катаболізмі вуглеводів і є попередником біосинтезу жирних кислот у печінці.
- ✓ Який метаболічний шлях в організмі жінки найбільш активно залучається при надмірному споживанні вуглеводів, що перевищує енергетичні потреби?
- ✓ Який зв'язок між надмірним споживанням вуглеводів та розвитком інсулінорезистентності? Чи може це спостерігатися у даної пацієнтки?

Пацієнтка тривалий час приймає глюкокортикоїдні препарати з приводу аутоімунного захворювання. З часом у неї почали з'являтися симптоми, схожі на цукровий діабет, а лабораторні аналізи підтвердили гіперглікемію. Лікар пояснив, що глюкокортикоїди мають гіперглікемічну дію, стимулюючи синтез певних ензимів.

- ✓ Проаналізуйте, який із метаболічних процесів активується глюкокортикоїдами найбільше, що сприяє розвитку гіперглікемії.
- ✓ Який зв'язок існує між глюконеогенезом і розвитком стероїдного діабету під дією глюкокортикоїдів?

При тривалому стресі, цукровому діабеті спостерігається зменшення вмісту жиру в жирових депо і підвищення вмісту вільних жирних кислот у сироватці крові.

- ✓ Який процес при цьому активується?
- ✓ Які гормони є основними стимуляторами даного процесу при стресі та цукровому діабеті? Опишіть їхній механізм дії на адипоцити.
- ✓ Які ензими беруть участь у гідролізі триацилгліцеролів у жирових депо? Опишіть регуляцію активності одного з ключових ензимів.
- ✓ Який метаболічний шлях використовує вільні жирні кислоти, що надходять у кров, для отримання енергії в більшості тканин організму?

На 4 добу голодування головний мозок в якості джерела енергії починає використовувати кетонові тіла.

- ✓ Пригадайте, який орган не використовує кетонові тіла в якості альтернативного джерела енергії.
- ✓ Яке кетонове тіло не окислюється до ацетил-КоА і тому не слугує джерелом енергії?
- ✓ Які три основні кетонові тіла утворюються в організмі? Опишіть ферментативні реакції, що призводять до їх утворення.
- ✓ Який ензимний комплекс відповідає за перетворення кетонових тіл на ацетил-КоА для подальшого використання в циклі Кребса? У яких тканинах він активний?

Парацетамол – ефективний жарознижуючий засіб, є також дозозалежним «прямим» гепатотоксином, оскільки внаслідок біотрансформації частково перетворюється в N-ацетил-пара-бензохінонімін (NAPQI), який викликає некроз печінки.

- ✓ У якій фазі біотрансформації відбувається утворення даного метаболіту?
- ✓ Яка основна мета І фази біотрансформації лікарських засобів? Які типи реакцій характерні для цієї фази?

- ✓ Які фактори можуть впливати на активність ензимів цитохрому Р450 і, відповідно, на швидкість утворення NAPQI?
- ✓ Який основний механізм детоксикації NAPQI у гепатоцитах за нормальних умов? Яка речовина бере участь у цій реакції? Чому при передозуванні парацетамолу виникає гепатотоксичність?

Під час лабораторного дослідження сироватки крові встановлено: активність АЛТ – 3,4 ммоль/(год×л) (референси – 0,1–0,68 ммоль/(год×л)), АСТ – 8,95 ммоль/(год×л) (референси – 0,1–0,45 ммоль/(год·л)).

- ✓ Патологія якого органу найбільш імовірна?
- ✓ Що таке коефіцієнт де Рітіса? Як він змінюється за даної патології?

До інфекційного відділення госпіталізовано пацієнта, у якого спостерігається жовтяниця (жовте забарвлення шкіри та склер), сеча має колір темного пива, а кал – світлий. При лабораторному обстеженні вміст непрямого білірубіну 48 мкмоль/л (норма – 6,5–15,5 мкмоль/л), прямого – 60 мкмоль/л (референси – 2–5 мкмоль/л), активність АЛТ – 4,52 ммоль /(год×л) (норма – 0,1–0,68 ммоль /(год×л)).

- ✓ Прокоментуйте результати лабораторних досліджень.
- ✓ Який пігмент надає темного забарвлення сечі?

На 2-й день після народження у немовляти розвинулась жовтяниця. Рівень непрямого білірубіну в сироватці – 180 мкмоль/л (норма 6,5–15,5 мкмоль/л)), прямого – 1,7 мкмоль/л (референтні значення – 2–5 мкмоль/л). Упродовж наступних двох тижнів прояви жовтяниці поступово зменшувались і повністю зникли.

- ✓ Прокоментуйте результати лабораторних досліджень.
- ✓ Поясніть механізми розвитку жовтяниці.

У жінки 40 років жовтяниця протягом тижня, сеча – кольору «темного пива», кал сіро-білий. Маркери вірусів гепатитів негативні. Активність АСТ – 1,10 ммоль/(год×л) (референтні значення – 0,1-0,45 ммоль/(год×л) та АЛТ – 1,52 ммоль/(год×л) (референтні значення – 0,1–0,68 ммоль/(год×л), лужна фосфатаза – 357 Од/л (референтні значення – не більше 240 Од/л), ГГТ – 162 Од/л (референтні значення – не більше 32 Од/л).

- ✓ Прокоментуйте результати лабораторних досліджень.

У хворого в сироватці крові зареєстровано підвищення активності ензиму аланінамінотрансферази (АлТ).

- ✓ Яку реакцію каталізує цей фермент? Укажіть кофермент.
- ✓ Патологія якого органу найбільш імовірна? Відповідь обґрунтуйте.

У 48-річного пацієнта діагностовано токсичне ураження печінки (гепатит). Результати лабораторного обстеження показали наявність набряків, знижений рівень загального білка в крові до 50 г/л (при нормі 65-85 г/л) та знижений рівень альбумінів до 35 г/л (при нормі 40-50 г/л).

- ✓ Проаналізуйте отримані результати аналізів крові.
- ✓ Яке порушення функції печінки відображають ці зміни?

Після укусу отруйної змії у людини розвинулася жовтяниця. Біохімічний аналіз крові виявив підвищений рівень загального білірубіну в плазмі – 80 мкмоль/л (норма 8,5–20,5 мкмоль/л), зокрема непрямого білірубіну – 72 мкмоль/л (норма 6,5–15,5 мкмоль/л). При цьому сеча та кал пацієнта мають інтенсивне забарвлення.

- ✓ Прокоментуйте результати біохімічного дослідження крові.
- ✓ Чим зумовлений інтенсивний колір калу та сечі в даному випадку?

Жінка звернулася до лікаря зі скаргами на загальну слабкість, ниючий біль у животі та підозру на жовтяницю.

Лабораторне дослідження сироватки крові показало підвищений рівень загального білірубіну – 77,3 мкмоль/л (норма 8,5–20,5 мкмоль/л) та значно підвищений рівень кон'югованого білірубіну – 70,76 мкмоль/л (норма 2–5 мкмоль/л).

- ✓ Проаналізуйте результати біохімічного дослідження крові.
- ✓ Який вид жовтяниці найбільш вірогідний у цього пацієнта на основі отриманих даних?

У пацієнта спостерігається біль у правому підребер'ї. Лабораторне дослідження сироватки крові виявило підвищену активність лужної фосфатази (ЛФ) та гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ).

- ✓ За яких патологічних станів може спостерігатися підвищення активності ЛФ та ГГТ у сироватці крові?
- ✓ Як за цих умов може змінитися вміст загального білірубіну та його фракцій (прямого та непрямого) в сироватці крові?

До лікаря звернулися батьки 15-річного підлітка зі скаргами на появу щільних жовтуватих вузликів на шкірі, особливо в області ліктів та колін, а також потовщення ахіллових сухожиль. При обстеженні було встановлено діагноз ксантоматоз. В анамнезі з'ясувалося, що подібні випадки гіперхолестеролемії спостерігалися і в інших членів родини.

- ✓ При біохімічному дослідженні крові цього підлітка концентрація яких саме ліпопротеїнів, найімовірніше, буде значно підвищена, враховуючи діагноз сімейної гіперхолестеролемії та наявність ксантом? Обґрунтуйте свою відповідь, пояснивши роль цих ліпопротеїнів у транспорті холестеролу.
- ✓ Який генетичний дефект найчастіше складає основу сімейної гіперхолестеролемії? Опишіть його вплив на метаболізм ліпопротеїнів низької густини.

У пацієнта за результатами обстеження діагностовано жирову дистрофію печінки (стеатоз). Це захворювання характеризується надмірним накопиченням триацилгліцеролів у гепатоцитах.

- ✓ Порушення синтезу якої речовини в печінці може призводити до накопичення триацилгліцеролів та розвитку жирової дистрофії? Поясніть роль цієї сполуки в метаболізмі ліпідів.
- ✓ Які основні фактори можуть сприяти порушенню синтезу цієї речовини в печінці та призводити до розвитку стеатозу? Наведіть приклади метаболічних шляхів, які при цьому можуть бути дисрегульовані.
- ✓ Які біохімічні аналізи крові можуть підтвердити наявність жирової дистрофії печінки й оцінити ступінь її тяжкості? Які показники потрібно контролювати?
- ✓ Які потенційні наслідки для метаболізму ліпідів та загального стану організму може мати тривала нелікована жирова дистрофія печінки? Поясніть механізми їх розвитку.

Бригада швидкої медичної допомоги доставила до лікарні жінку, яка раптово втратила свідомість на вулиці. Результати термінового біохімічного аналізу крові показали наступні показники: вміст кетонових тіл – 8,2 ммоль/л, концентрація сечовини – 8,5 ммоль/л, підвищений рівень С-пептиду, вміст глюкози в крові – 2,5 ммоль/л.

- ✓ Який метаболічний стан, найімовірніше, призвів до втрати свідомості у цієї пацієнтки, враховуючи значно знижений рівень глюкози у крові? Обґрунтуйте свою відповідь, спираючись на отримані результати аналізів.
- ✓ На активність якого процесу в організмі пацієнтки вказує підвищена концентрація С-пептиду у крові? Як цей показник допомагає диференціювати причини гіпоглікемії?
- ✓ Які інші клінічні симптоми можуть супроводжувати цей метаболічний стан? Опишіть механізми їх виникнення.

Пацієнту з хронічним гепатитом для оцінки детоксикаційної функції печінки було проведено функціональний тест із навантаженням бензоатом натрію (проба Квіка-Пителя).

- ✓ Визначення вмісту якої хімічної сполуки в сечі пацієнта використовується як показник ефективності знешкоджувальної функції печінки в даному тесті? Опишіть біохімічну реакцію, що лежить в основі цього процесу детоксикації.
- ✓ Який фермент печінки відіграє ключову роль у знешкодженні бензойної кислоти (що утворюється з бензоату натрію)? Який кофермент необхідний для цієї реакції?
- ✓ Які інші функціональні проби печінки використовуються для оцінки її детоксикаційної здатності? Наведіть приклади та поясніть, які саме процеси вони відображають.
- ✓ Які можливі наслідки порушення детоксикаційної функції печінки при хронічному гепатиті можуть спостерігатися в організмі пацієнта? Опишіть механізми їх розвитку.

До лікарні госпіталізовано 52-річного чоловіка з жовтяницею, підвищеною сонливістю та клінічними ознаками хронічного захворювання печінки. Результати біохімічного аналізу крові виявили єдину значну аномалію – високу активність гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) на рівні 245 МО/л (при нормі, що залежить від лабораторії, але зазвичай значно нижчій).

- ✓ Який синдром, що часто супроводжує ураження печінки та біліарної системи, у даному випадку характеризує значно підвищена активність ферменту гамма-глутамілтрансферази (ГГТ)? Поясніть, чому підвищення рівня ГГТ є характерним саме для цього синдрому.
- ✓ Які інші біохімічні показники функції печінки слід дослідити у цього пацієнта для уточнення діагнозу та оцінки ступеня ураження печінки? Назвіть їх та поясніть, яку інформацію вони можуть надати.

- ✓ Які можливі причини хронічного захворювання печінки можуть призвести до жовтяниці та підвищення активності ГГТ? Наведіть кілька прикладів.
- ✓ Який механізм підвищення активності ГГТ при ураженнях печінки та біліарної системи? З чим пов'язане вивільнення цього ферменту в кров?

У 64-річного чоловіка, який страждає на гіпертонічну хворобу, при обстеженні виявлено атеросклеротичне ураження артерій головного мозку. Результати лабораторного аналізу ліпідного спектра крові свідчать про порушення рівноваги між різними транспортними формами ліпідів.

- ✓ Дефіцит яких саме ліпопротеїнів має значення в розвитку атеросклерозу, особливо у пацієнтів з гіпертонічною хворобою? Поясніть їхню роль у транспорті ліпідів та механізми, через які їхній дефіцит сприяє розвитку атеросклерозу.
- ✓ Які інші ліпопротеїни, окрім згаданих у відповіді на перше питання, відіграють важливу роль у розвитку атеросклерозу при порушенні їхнього метаболізму? Опишіть їхній вплив на атерогенез.

Відомо, що метанол є високотоксичною речовиною, і вживання навіть невеликої кількості може призвести до летального наслідку. Токсичність метанолу зумовлена його метаболічним перетворенням у печінці під дією ферменту алкогольдегідрогенази (АДГ) до формальдегіду, який набагато токсичний. Одним із методів лікування отруєння метанолом є введення пацієнту етанолу в дозах, що можуть викликати інтоксикацію у здорової людини.

- ✓ Поясніть біохімічний механізм, завдяки якому введення етанолу є ефективним методом лікування отруєння метанолом. Яку роль у цьому процесі відіграє фермент алкогольдегідрогеназа?

- ✓ Чому формальдегід більш токсичний для організму, ніж сам метанол? Які біохімічні процеси порушуються під його дією?
- ✓ Які інші методи лікування, окрім введення етанолу, можуть застосовуватися при отруєнні метанолом? Назвіть хоча б один альтернативний препарат і поясніть механізм його дії.
- ✓ Які клінічні симптоми характерні для отруєння метанолом? Чому ураження зорового нерва є одним з найбільш серйозних наслідків цього отруєння?

В африканських країнах серед дітей, які харчуються переважно рослинною їжею в рамках традиційної монодієти, часто спостерігаються такі симптоми, як недокрів'я, м'язова дистрофія, затримка росту та розвитку, а також світлий колір шкіри.

- ✓ Поясніть, дефіцит яких саме незамінних нутрієнтів у рослинній монодієті може призводити до розвитку кожного з описаних симптомів (недокрів'я, м'язова дистрофія, затримка росту та розвитку, світлий колір шкіри). Обґрунтуйте свою відповідь, указавши роль цих нутрієнтів в організмі.
- ✓ Які особливості засвоєння певних мікроелементів (наприклад, заліза) з рослинної їжі можуть посилювати проблему їхнього дефіциту у дітей, які перебувають на монодієті?

У дітей, які перехворіли на вірус грипу, іноді спостерігається ускладнення, пов'язане з порушенням синтезу ферменту карбамоїлфосфатсинтетази. Клінічно це проявляється блювотою, запамороченням, судомами та можливою втратою свідомості.

- ✓ Яка біохімічна причина появи описаних симптомів при порушенні синтезу карбамоїлфосфатсинтетази? Який метаболічний шлях безпосередньо порушується дефіцитом цього ферменту?

- ✓ Концентрація якої саме речовини значно підвищується у крові хворого при дефіциті карбамоїлфосфатсинтетази?
- ✓ Які принципи дієтотерапії треба рекомендувати дітям з таким порушенням метаболізму? Які харчові продукти потрібно обмежити в їхньому раціоні та чому?

У грудних дітей, які отримували штучне вигодовування, при недостатньому вмісті вітаміну B_6 спостерігалися порушення функціонування нервової системи.

- ✓ Поясніть на біохімічному рівні, як нестача цього вітаміну впливає на метаболізм нейромедіаторів і амінокислот, що призводить до розвитку патологій.
- ✓ Які конкретні ферменти, що беруть участь у синтезі ключових нейромедіаторів центральної нервової системи (наприклад, ГАМК, серотоніну, дофаміну), потребують піридоксаль-5-фосфату (активної форми вітаміну B_6) як коферменту?
- ✓ Як дефіцит вітаміну B_6 впливає на метаболізм амінокислот, зокрема на реакції трансамінування та декарбоксилювання? Які наслідки порушення цих процесів можуть мати значення для функціонування нервової системи грудних дітей?

В експерименті на ізольованих гепатоцитах вивчали вплив різних амінокислот на швидкість глюконеогенезу. Додавання аланіну, проліну та глутамату до інкубаційного середовища призводило до незначного підвищення швидкості утворення глюкози відносно базального рівня. Натомість, введення лізину або лейцину не чинило помітного впливу на швидкість глюконеогенезу.

- ✓ Чому аланін, пролін і глутамат можуть стимулювати глюконеогенез у гепатоцитах, тоді як лізин та лейцин – ні? Поясніть це з погляду метаболічних шляхів і продуктів катаболізму цих амінокислот.
- ✓ Яке клінічне значення може мати здатність печінки використовувати різні амінокислоти для синтезу

глюкози? Наведіть приклади фізіологічних станів або патологій, коли цей процес стає особливо важливим.

- ✓ Чи існують інші амінокислоти, окрім перелічених, які також можуть бути глюкогенними або кетогенними? Наведіть приклади та поясніть їхню роль у метаболізмі глюкози та кетонових тіл.

Фермент глікогенфосфорилаза, що міститься у скелетних м'язах, демонструє значно вищу максимальну швидкість реакції (V_{max}) порівняно з аналогічним ферментом у печінці. Які фізіологічні ролі виконує глікогенфосфорилаза в цих двох типах тканин? Чим пояснюється необхідність вищої V_{max} для м'язового ферменту порівняно з печінковим?

- ✓ Опишіть детально механізм дії глікогенфосфорилази. Які субстрати та продукти цієї реакції? Яке значення фосфорилювання в регуляції активності цього ферменту?
- ✓ Які гормональні й алостеричні регулятори контролюють активність глікогенфосфорилази у скелетних м'язах під час фізичного навантаження? Як ці регуляторні механізми забезпечують швидке вивільнення глюкози-1-фосфату для потреб м'язової клітини?
- ✓ Які гормональні та алостеричні регулятори контролюють активність глікогенфосфорилази в печінці у відповідь на зниження рівня глюкози у крові? Як регуляція цього ферменту в печінці сприяє підтриманню гомеостазу глюкози в організмі?

Під час стресових ситуацій вивільнення адреналіну призводить до активації розпаду глікогену в печінці, серцевому та скелетних м'язах. Однак кінцевим продуктом глікогенолізу в печінці є глюкоза, тоді як у м'язах утворюється глюкозо-6-фосфат. Чим пояснюється ця різниця в кінцевих продуктах розщеплення глікогену в цих двох типах тканин?

- ✓ Який ключовий фермент каталізує останню стадію розщеплення глікогену, що призводить до утворення

глюкози? Чому цей фермент присутній у печінці, але відсутній у скелетних м'язах?

- ✓ Яка фізіологічна роль глюкози, що утворюється в печінці внаслідок глікогенолізу під дією адреналіну (або глюкагону), для всього організму? Як ця глюкоза потрапляє в кров?
- ✓ Яка подальша метаболічна доля глюкозо-6-фосфату, що утворюється у скелетних м'язах під час глікогенолізу, ініційованого адреналіном? Чому м'язові клітини переважно використовують цей продукт для власних енергетичних потреб, а не експортують його у вигляді вільної глюкози?

Уживання значної кількості алкоголю може призвести до зниження концентрації глюкози в сироватці крові, що супроводжується гіпоглікемією.

- ✓ Поясніть біохімічні причини цього явища, зокрема: яка сполука утворюється з етанолу в організмі? Які подальші етапи її метаболізму?
- ✓ Чи може продукт метаболізму етанолу бути використаний для синтезу глюкози? Проілюструйте свою відповідь відповідними метаболічними схемами.

Пацієнтка тривалий час використовувала снодійний засіб амітал, що належить до барбітуратів. Згодом вона помітила зменшення тривалості та інтенсивності дії препарату, хоча підвищення дози частково відновлювало його ефект. Паралельно знизилася ефективність стероїдних препаратів, які вона також приймала в звичайних дозах.

- ✓ Ураховуючи процеси біотрансформації барбітуратів і стероїдів, поясніть можливі причини цих змін.
- ✓ Чи існують препарати, які можуть інгібувати активність мікросомальних ферментів печінки? Які клінічні наслідки може мати інгібування ферментів при одночасному застосуванні кількох лікарських засобів?

У пацієнта спостерігається знижений рівень глюкози в крові натщесерце (гіпоглікемія). При дослідженні біоптату печінки виявлено дефіцит ферменту піруваткарбоксилази.

- ✓ Яку біохімічну реакцію каталізує піруваткарбоксилаза?
- ✓ Який кофермент необхідний для її функціонування?
- ✓ Зниження активності якого метаболічного процесу слід очікувати у цього хворого? Чи буде призначення аспартату корисним у даному клінічному випадку?

Для забезпечення інтенсивного синтезу нуклеотидів, необхідного клітинам, що проліферують, активно функціонує певний шлях катаболізму глюкози.

- ✓ Назвіть цей метаболічний шлях.
- ✓ Який пентозний моноцукрид є його продуктом, що використовується для біосинтезу нуклеотидів?
- ✓ Які ферменти є ключовими регуляторними точками даного метаболічного шляху? Які фактори можуть впливати на їхню активність у клітинах, що активно ростуть?

У відповідь на стрес, гормон адреналін ініціює розщеплення глікогену в печінці, серцевому та скелетних м'язах. Цікаво, що кінцевий продукт цього процесу відрізняється в печінці (глюкоза) та скелетних м'язах (глюкозо-6-фосфат). Чим зумовлена ця різниця в результатах глікогенолізу в різних тканинах?

- ✓ Який фермент, наявний у печінці, але відсутній у скелетних м'язах, відповідає за перетворення глюкозо-6-фосфату на вільну глюкозу? Опишіть його роль у регуляції рівня глюкози у крові під час стресу.
- ✓ Яка фізіологічна потреба кожної з цих тканин (печінки та скелетних м'язів) у глюкозі, що утворюється внаслідок глікогенолізу під час стресу, і як це пояснює різницю в кінцевих продуктах розщеплення глікогену?
- ✓ Які інші гормони, окрім адреналіну, можуть впливати на розпад глікогену в печінці та скелетних м'язах? Чи спостерігаються подібні відмінності в кінцевих продуктах розщеплення глікогену під дією цих гормонів?

Уживання значної кількості алкоголю може призвести до зниження рівня глюкози у крові (гіпоглікемії).

- ✓ Поясніть біохімічні причини цього явища, зокрема: яка сполука утворюється з етанолу в організмі? Які подальші етапи її метаболізму?
- ✓ Чи може продукт метаболізму етанолу бути використаний для синтезу глюкози? Проілюструйте свою відповідь відповідними метаболічними схемами.

До стаціонару прибув хворий з підозрою на захворювання печінки. Для оцінки функціонального стану органу йому призначено аналіз крові на вміст сечовини.

- ✓ Яка доцільність призначення дослідження рівня сечовини в крові у пацієнта з підозрою на патологію печінки? Який аспект функції печінки відображає цей показник?
- ✓ Які специфічні ферменти, що вивільняються в кров при ушкодженні клітин печінки, можна визначити для підтвердження її захворювання?
- ✓ З якою діагностичною метою може бути призначено визначення загального білірубіну та його фракцій (прямого та непрямого) у даного пацієнта?
- ✓ Які дослідження сечі можуть бути інформативними для підтвердження діагнозу захворювання печінки?

Лікар жіночої консультації дав поради вагітній з малим терміном вагітності, яка в минулому перехворіла на інфекційний гепатит. Рекомендації стосувалися обмеження вживання копчених продуктів, консервів, лікарських засобів та косметики.

- ✓ Поясність з погляду біохімії, чим зумовлені ці застереження?

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) є олігомерним ферментом, що складається з п'яти ізомерних форм, які каталізують редокс-реакцію між піруватом та лактатом. У таблиці представлені значення константи Міхаеліса-Ментен (Км) для пірувату

щодо цих ізоферментів. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що в умовах гіпоксії спостерігається індукція експресії генів, що кодують М-субодиниці ЛДГ, тоді як рівень експресії генів Н-субодиниць суттєво не змінюється.

Ізоферменти	Км
ЛДГ1 (H_4)	$9{,}7\times10^{-3}$ М
ЛДГ3 (H_2M_2)	$6{,}2\times10^{-3}$ М
ЛДГ5 (M_4)	$4{,}1\times10^{-3}$ М

- ✓ Поясніть функціональне значення ізоферментів лактатдегідрогенази у регуляції обмінних процесів.
- ✓ Як змінюється спектр ізоферментів ЛДГ за умов гіпоксії (дефіциту кисню)?

У пацієнта, який скаржиться на біль у правому підребер'ї, проведено біохімічне дослідження крові з метою оцінки функціонального стану печінки. Визначено активність аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ).

- ✓ Який із зазначених ферментів є найбільш специфічним біохімічним маркером пошкодження гепатоцитів?
- ✓ Чому саме активність АЛТ переважно зростає при ураженні печінки, порівняно з АСТ?

Поясніть особливості метаболізму азоту у пацієнта з тяжкою вірусною гепатопатією (з ураженням до 80% гепатоцитів), що проявляються низьким рівнем сечовини в сироватці крові (1,8 ммоль/л) та підвищеною екскрецією з сечею (20 г/добу). У своїй відповіді:

- ✓ Назвіть основний кінцевий продукт метаболізму азотистих сполук, що виводиться з організму, й орган, де відбувається його синтез.
- ✓ Подайте метаболічну схему синтезу цього продукту.
- ✓ Які метаболіти можуть акумулюватися у крові у даної категорії пацієнтів?
- ✓ Яка є доцільність обмеження протеїнів у дієті при цьому патологічному стані?

Обчисліть, скільки моль аспартату може утворитися з 8 моль глюкози.

- ✓ Напишіть схему катаболізму глюкози до пірувату.
- ✓ Напишіть реакцію утворення кетоаналогу аспартату з пірувату, зазначте ензим та кофермент.
- ✓ Напишіть реакцію трансамінування між глутаматом та цим кетоаналогом, вкажіть ензим та кофермент.

Опишіть зміни рівня глюкози в крові, активності гліколізу, глікогенолізу та глікогенезу під впливом інсуліну, пояснюючи молекулярні механізми цих ефектів.

- ✓ Опишіть механізм дії інсуліну в кожному випадку.
- ✓ Які порушення вуглеводного обміну виникнуть у діабетика при передозуванні інсуліну?

До кардіологічного відділення госпіталізовано 24-річного чоловіка із клінічними ознаками ішемічної хвороби серця. Під час обстеження виявлено недостатню активність ензиму лецитин-холестерол-ацилтрансферази (ЛХАТ) у ліпопротеїнах плазми крові.

- ✓ Запишіть реакцію, яку каталізує ЛХАТ у процесі перетворення вільного холестеролу.
- ✓ Які фракції ліпопротеїнів містять найбільшу кількість ЛХАТ та забезпечують його активність у крові?
- ✓ Чому дефіцит ЛХАТ сприяє розвитку атеросклерозу?

У пацієнта, який тривалий час зловживає алкоголем, розвинулися ознаки токсичного ураження печінки. Лабораторні аналізи вказують на дисфункцію гепатоцитів, а гістологічне дослідження підтверджує наявність жирової дистрофії.

- ✓ Який метаболіт етанолу вважається основним чинником токсичної дії на гепатоцити?
- ✓ У яких біохімічних реакціях утворюється ацетальдегід? Які ферменти каталізують ці реакції?
- ✓ У чому полягає механізм токсичної дії ацетальдегіду на клітини печінки?

Під час одного з клінічних випадків доктор Хаус рятує пацієнта з отруєнням метанолом, несподівано призначаючи... віскі як першу допомогу.

- ✓ Чим пояснюється позитивний терапевтичний ефект етанолу при отруєнні метанолом?
- ✓ Який фермент відповідає за окиснення як етанолу, так і метанолу в організмі?
- ✓ У метаболізмі якого вітаміну бере участь цей фермент?

У пацієнта С. з підозрою на рак шлунку в шлунковому соці знайдено лактат.

- ✓ Який метаболічний процес призводить до утворення цієї сполуки?
- ✓ Який фермент є каталізатором утворення лактату? Яку конкретно біохімічну реакцію він здійснює?
- ✓ Який вплив може мати підвищений рівень лактату на функціонування пухлинних клітин?

Установлено, що навіть при повній відсутності білків у раціоні людини за добу розпадається приблизно 25-28 г власних білків організму. На основі цього факту розраховані такі показники, як білковий мінімум (35 г/добу) та білковий оптимум (80-100 г/добу).

- ✓ Як називається коефіцієнт, на основі якого встановлені значення білкового мінімуму та білкового оптимуму?
- ✓ Чому значення білкового мінімуму (35 г/добу) перевищує величину щоденного розпаду білків (25-28 г/добу)?

До лікарні потрапив 35-річний чоловік зі скаргами на жовтяницю, нудоту, блювоту, біль у правому підребер'ї та виражену слабкість. В анамнезі – самолікування великими дозами парацетамолу протягом кількох днів через сильний головний біль. Лабораторні дослідження показали значне підвищення рівня АЛТ і АСТ, білірубіну (особливо прямого), а також подовження протромбінового часу. Рівень аміаку в крові також був значно підвищений.

- ✓ Поясніть біохімічні механізми розвитку жовтяниці у цього пацієнта. Який етап метаболізму білірубіну порушений?
- ✓ Чому спостерігається підвищення рівня аміаку в крові? Який основний шлях знешкодження аміаку в печінці порушений? Нарисуйте спрощену схему цього процесу.
- ✓ Подовження протромбінового часу свідчить про порушення синтетичної функції печінки. Які фактори зсідання крові синтезуються в печінці? Який вітамін бере участь у їхньому синтезі?

У 60-річної жінки спостерігаються свербіж шкіри, жовтяниця, світлий кал і темна сеча. Біохімічний аналіз крові показав значне підвищення рівня лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази, помірне підвищення прямого білірубіну та холестеролу.

- ✓ Який патологічний стан можна запідозрити на основі цих симптомів та лабораторних даних? Який основний біохімічний процес порушений при цьому стані?
- ✓ Чому при цьому стані спостерігається підвищення рівня лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази?

БІОХІМІЯ НИРОК

Нирки *(kidneys)* – парний орган, основною структурною одиницею якого є нефрон. У нирках людини нараховується близько одного мільйона нефронів.

Нефрон *(nephron)* складається із системи прямих і звивистих канальців, що починаються капсулою, яка охоплює судинний клубочок кожного ниркового тільця, і закінчуються впадінням у збірну трубочку.

Основною функцією нирок є виведення продуктів життєдіяльності шляхом фільтрації крові та утворення сечі.

Завдяки активному кровопостачанню нирки постійно взаємодіють з іншими органами та тканинами, впливаючи на гомеостаз і підтримку внутрішнього середовища організму.

Функції нирок

- *Екскреторна*

Основна функція нирок – екскреторна. Шляхом фільтрації компонентів плазми крові нирки здійснюють утворення сечі та ефективно підтримують її гомеостаз. За добу через нирки проходить 1500 л крові. З цього об'єму відфільтровується 180 л первинної сечі. Подальше значне зменшення об'єму фільтрату відбувається внаслідок реабсорбції води, що призводить до кінцевого добового виведення сечі в діапазоні 0,5–2 літрів.

Екскреція з сечею забезпечує виведення кінцевих метаболітів, зокрема продуктів азотного обміну (сечовини, сечової кислоти, креатиніну), а також детоксикованих сполук та ксенобіотиків (фармацевтичних препаратів, нікотину тощо); надлишок речовин, які всмоктались в кишечнику: вода, органічні кислоти, вітаміни, гормони тощо.

- *Гомеостатична*

З екскреторною функцією тісно пов'язана гомеостатична, тобто регуляція водного гомеостазу, іонної та кислотно-основної рівноваги внутрішнього середовища організму.

- *Ендокринна*

Ендокринна функція полягає в синтезі гормонів наднирниками *(adrenal glands)*. У нирках також синтезуються інші біологічно активні речовини, зокрема вітамін D_3, еритропоетин, простагландини, кініни. Дані сполуки чинять модулюючий вплив на ключові фізіологічні механізми, такі як регуляція артеріального тиску, коагуляція крові, фосфорно-кальцієвий гомеостаз *(hosphorus-calcium homeostasis)*, еритропоез *(erythropoiesis)* тощо.

- *Метаболічна*

Нирки беруть активну участь у проміжному обміні білків, жирів, вуглеводів, тобто виконують метаболічну функцію.

Екскреторна функція нирок

Утворення сечі відбувається в три етапи: ультрафільтрація *(ultrafiltration)*, реабсорбція *(reabsorption)* та секреція *(secretion)*.

Ультрафільтрація (гломерулярна або клубочкова фільтрація)

Клубочкова фільтрація – це етапом утворення первинної сечі, що полягає в ультрафільтраційному перенесенні води та низькомолекулярних компонентів плазми крові через ендотелій капілярів клубочка та базальну мембрану.

Під час ультрафільтрації з капіляра в капсулу клубочка переходить рідка частина плазми крові з розчиненими в ній низькомолекулярними речовинами, а в порожнині капіляра залишаються білки й інші макромолекули.

Гломерулярна ультрафільтрація плазми крові призводить до утворення первинного фільтрату (первинної сечі) *(primary urine)* в межах ниркових тілець, який характеризується ізоосмолярністю щодо плазми крові. Протягом доби через нирки людини проходить близько 1500 літрів крові, з якої утворюється приблизно 180 літрів первинної сечі.

Під час руху по судинах нирки кров фільтрується в клубочках через спеціальну сполучнотканинну капсулу, що виконує функцію фільтра. Цей фільтр складається з трьох шарів:

- перший шар – ендотеліальні клітини капілярів *(capillary endothelial cells)*, які мають великі пори. Через ці отвори можуть проходити майже всі компоненти плазми крові, за винятком формених елементів і білків з великою молекулярною масою.
- другий шар – базальна мембрана *(basement membrane)*, утворена з колагенових фібрил. Вона діє як молекулярне сито з порами діаметром близько 4 нм і не пропускає білки, маса яких перевищує 50 кДа. Клубочковий фільтр має пори такого розміру, що дозволяють вільно проходити молекулам з масою до 5 кДа. Речовини з молекулярною масою від 5 до 50 кДа фільтруються обмежено, а молекули з масою понад 50 кДа затримуються і не потрапляють до первинної сечі.
- третій шар клубочкового фільтраційного бар'єру представлений епітеліальними клітинами капсули Боумена *(Bowman's capsules)*, плазмолеми яких мають негативний заряд. Це забезпечує електростатичне відштовхування аніонних білків плазми крові, запобігаючи їхній фільтрації в первинну сечу. Оскільки більшість протеїнів плазми крові з великою молекулярною масою та заряджені негативно, то вони утримуються гломерулярною базальною мембраною, внаслідок чого вміст білків у первинній сечі незначний.

У порівнянні з нормальною молекулою білка аномальні білки можуть проходити крізь нирковий фільтр і потрапляти в сечу. Це один із механізмів, за допомогою якого плазма крові звільняється від аномальних білків і підтримує свій фізіологічний склад. Отже, в нормі ультрафільтрат, що являє собою первинну сечу, містить незначну кількість білків та пептидів (приблизно 3–4 г/л). Водночас концентрації низькомолекулярних небілкових сполук та електролітів у первинній сечі практично ідентичні їхнім рівням у плазмі крові. Через це первинну сечу іноді називають «безбілковим фільтратом плазми крові» *(«protein-free plasma filtrate»)*.

Об'єм утвореного ультрафільтрату залежить від величини гідростатичного тиску крові у клубочкових капілярах, який є основною рушійною силою процесу фільтрації (у нормі близько 70 мм рт. ст.). Цьому тиску протидіють онкотичний тиск білків

плазми (приблизно 25 мм рт. ст.) та гідростатичний тиск первинної сечі в порожнині капсули (приблизно 15 мм рт. ст.).

Отже, швидкість клубочкової фільтрації визначається наступними факторами:

- коефіцієнтом ультрафільтрації, який залежить від проникності капілярів і загальної фільтрувальної поверхні капілярів
- гідростатичним тиском у ниркових капілярах, який значною мірою визначається величиною артеріального тиску
- величиною онкотичного тиску, який створюється білками плазми, що не проникають через нирковий фільтр, і протидіє процесу фільтрації.

Рушійною силою процесу ультрафільтрації в ниркових клубочках є *ефективний фільтраційний тиск*, що дорівнює 30 мм рт. ст.

Процес ультрафільтрації не потребує затрат енергії АТФ. Фільтрація у клубочках відбувається пасивно під впливом гідростатичного тиску, який створюється роботою серця.

Процесу клубочкової фільтрації властива ауторегуляція, тобто здатність підтримувати стабільність фільтрації при коливаннях артеріального тиску в межах 90-190 мм рт. ст. Здатність до ауторегуляції клубочкової фільтрації *(autoregulation of glomerular filtration)* забезпечує стабільність процесу сечоутворення.

Зниження системного артеріального тиску та/або підвищення гідростатичного тиску в капсулі Боумена можуть призвести до зменшення швидкості клубочкової фільтрації, а при критичних значеннях – до повного припинення утворення первинної сечі (анурії). Анурія *(anuria)*, зумовлена недостатньою фільтрацією, розвивається лише при падінні систолічного артеріального тиску до рівня нижче 50 мм рт. ст.

З віком рівень клубочкової фільтрації знижується приблизно на 1 % на рік після 40 років. Швидкість фільтрації знижується також за умов патології.

Зниження клубочкової фільтрації свідчить про зменшення фільтраційної функції нирок унаслідок зменшення маси діючих нефронів.

Функціональну здатність нирок до фільтрації оцінюють за допомогою показника, який називається фільтраційним кліренсом (або коефіцієнтом очищення). Для цього використовують речовини, що проходять лише фільтрацію, не піддаючись реабсорбції чи секреції в канальцях. До таких речовин належать інулін, манітол та креатинін.

Фільтраційний кліренс *(filtration clearance)* відображає об'єм плазми крові, який за одну хвилину повністю очищується від певної речовини, що не реабсорбується.

Формула для розрахунку кліренсу така: ФК = ([А] у сечі / [А] у крові) × V, де: [А] у сечі – вміст речовини в сечі, [А] у крові – концентрація тієї ж речовини в крові, V – об'єм сечі, що утворюється за хвилину (мл/хв).

Одиниця вимірювання кліренсу – мілілітри плазми крові за хвилину (мл/хв). У здорової людини цей показник становить 100–125 мл/хв, що відповідає приблизно 180 літрам первинної сечі за добу.

Отже, приблизно 20 % від величини ниркового плазмоплину щохвилини підлягає ультрафільтрації в ниркових клубочках.

Реабсорбція

Електроліти та інші низькомолекулярні сполуки плазми крові надходять до первинної сечі внаслідок процесу ультрафільтрації. Первинна сеча, яка містить усі низькомолекулярні компоненти крові, а також невелику кількість протеїнів з низькою молекулярною масою, зазнає подальшої реабсорбції в проксимальному відділі нефронового канальця.

Реабсорбція – це процес перенесення речовин із просвіту нефронового канальця назад у кровотік. У цьому процесі повторно всмоктується переважна більшість протеїнів, що пройшли через фільтраційний бар'єр, а також інші фізіологічно необхідні речовини.

Незважаючи на те, що за добу до первинної сечі може потрапляти до 8–10 г протеїну, завдяки ефективній реабсорбції

добові втрати протеїно-пептидних сполук із сечею не перевищують 100–150 мг.

Близько 85 % об'єму ультрафільтрату підлягає реабсорбції в проксимальному канальці. У цьому сегменті нефрону також реабсорбується до 99 % води, майже вся глюкоза та амінокислоти, значна частина мінералів, а також частково кінцеві продукти азотистого обміну – зокрема сечовина та сечова кислота.

Реабсорбція здійснюється шляхом простої дифузії та активного транспорту. Більша частина профільтрованих речовин реабсорбується за рахунок активного транспорту. Так, іони натрію реабсорбуються за участю Na^+/K^+-АТФ-ази. В комплексі з іонами натрію шляхом вторинного активного транспорту реабсорбуються глюкоза *(glucose)*, амінокислоти *(amino acids)* й кетонові тіла *(ketone bodies)*.

З витратою АТФ відбувається реабсорбція іонів кальцію та фосфат-іонів, які майже повністю реабсорбуються в ниркових канальцях. Реабсорбція іонів Ca^{2+} і Mg^{2+} здійснюється за участю Ca^{2+}/Mg^{2+}-АТФ-ази.

Окрім активного транспорту реабсорбція здійснюється шляхом полегшеної дифузії за участю протеїнів-переносників – транслоказ. Вони вибіркового зв'язуються з речовиною, що реабсорбується. Існує рівень насичення протеїну, який визначається не швидкістю реабсорбції, а максимальною концентрацією реабсорбованої речовини з первинної сечі. Нирковий поріг реабсорбції *(renal reabsorption threshold)* визначається як найменша концентрація речовини в первинній сечі, при якій транспортні системи ниркових канальців досягають своєї максимальної швидкості реабсорбції.

Реабсорбція води, хлорид-аніонів і сечовини в ниркових канальцях здійснюється шляхом пасивного транспорту, що не потребує метаболічної енергії. Ступінь реабсорбції цих електролітів регулюється гормонами кальцитоніном *(calcitonin)* і кальцитріолом *(calcitriol)*.

Реабсорбція іонів натрію з первинної сечі – надзвичайно важлива функція нирок. Це високоефективний процес забезпечує всмоктування біля 97 % натрію. Стимуляція цього

процесу забезпечується альдостероном *(aldosterone)*, а інгібування – натрійуретичним пептидом *(natriuretic peptide)*, який синтезується в передсерді. Обидва гормони регулюють роботу натрій-калієвого насосу, локалізованого на зовнішньому боці плазмолеми клітин канальців, який омивається плазмою крові. Даний транспортер здійснює вторинно-активний антипорт іонів натрію з просвіту ниркових канальців у кров'яне русло в обмін на секрецію іонів калію з крові в первинну сечу.

Реабсорбція води – пасивний процес, що здійснюється шляхом осмотичного всмоктування води разом з іонами натрію в осмотично еквівалентних об'ємах. У дистальних відділах нефрона поглинання води можливе лише за наявності антидіуретичного гормону – вазопресину *(vasopressin)*, який секретується нейрогіпофізом.

У протилежність йому, атріальний натрійуретичний пептид *(atrial natriuretic peptide)* пригнічує процес реабсорбції води, сприяючи її посиленому виведенню з організму.

Транспортний максимум характеризує функціональні можливості канальцевої системи нефрона щодо активного перенесення речовин за участю специфічних протеїнів-переносників. Цей показник відповідає максимальній швидкості транспортування речовини при повному насиченні відповідного транспортера.

Наприклад, порогова концентрація глюкози у крові для її повної реабсорбції становить приблизно 10–12 ммоль/л. При нормальному рівні глюкози транспортні протеїни не досягають насичення, тому вся глюкоза повністю реабсорбується і не з'являється в сечі.

У проксимальному відділі нефрону функціонують ізотранслокази *(isotranslocases)* – протеїни-переносники з різною спорідненістю до глюкози, що, подібно до ізоферментів, мають різні значення константи Міхаеліса ($К_М$). У початковій частині проксимального канальця, де рівень глюкози у первинному фільтраті ще залишається підвищеним, активні транспортні білки (транслокази) з афінністю до глюкози ($К_М \approx 6$ ммоль/л) забезпечують її реабсорбцію. У кінцевій частині цього відділу, коли більша частина глюкози вже реабсорбована,

функціонують транслокази з високою спорідненістю до субстрату ($К_М$ ≈ 0,35 ммоль/л). Завдяки такому градієнту спорідненості, забезпечується практично повна реабсорбція глюкози з первинної сечі.

Упродовж доби в нирках у середньому відбувається реабсорбція приблизно 179 літрів води, близько 1 кг натрій хлориду, орієнтовно 340 г натрій бікарбонату та приблизно 170 г глюкози й інших речовин.

За рахунок реабсорбції води первинна сеча концентрується приблизно в 100 разів порівняно з вихідним об'ємом.

Секреція

Секреція більшості метаболітів та інших сполук з організму відбувається шляхом активного транспорту в епітеліальних клітинах ниркових канальців, що забезпечує їхнє надходження до складу сечі.

Канальцева вибіркова секреція подібна до реабсорбції, але здійснюється у протилежному напрямку – з крові в порожнину канальців.

Секреція речовин у нефроні переважно відбувається в дистальних відділах ниркових канальців. Цей процес здійснюється шляхом активного транспорту і, подібно до реабсорбції, характеризується наявністю транспортного максимуму – граничної швидкості переносу речовини за умов повного насичення відповідного протеїну-переносника. Відповідно, величина транспортного максимуму може використовуватись як показник функціональної активності переносників.

У низці випадків процеси секреції та реабсорбції відбуваються одночасно. Наприклад, секреція іонів калію (K^+) у дистальному відділі нефрону відбувається за участю Na^+/K^+-АТФази, яка забезпечує одночасну реабсорбцію натрію (Na^+) та секрецію калію (K^+) у просвіт канальця.

Окрім калію, у процесі секреції також беруть участь іони водню (H^+) та амоній (NH_4^+), що відіграють важливу роль у підтриманні кислотно-основного балансу організму.

Швидкість секреції визначають за виділенням з сечею різноманітних попередньо введених в організм барвників, які виводяться нирками лише шляхом секреції.

У вторинну сечу впродовж доби потрапляють 1000–2000 мл рідини, в якій розчинені: 12-36 г сечовини, 1 г креатиніну, 1 г амонійних солей, 0,5-1 г інших продуктів азотового обміну (креатин, індикан, гіпурова кислота, пігменти), 5-7 г мінеральних солей, у незначних кількостях продукти знешкодження токсинів.

Процеси концентрування і селективного транспорту потребують великих затрат енергії. Необхідний АТФ синтезується в основному за рахунок окислення жирних кислот, кетонових тіл, деяких амінокислот; і меншою мірою лактату, гліцеролу, цитрату, глюкози, що містяться у крові.

Сеча

З сечею виводяться водорозчинні речовини. Кількість і склад сечі коливаються і залежать від особливостей харчування, маси, віку, статі, стану здоров'я тощо.

Як правило, pH сечі 5,8, однак може змінюватися в залежності від обміну речовин. При споживанні великої кількості рослинної їжі pH зростає до 7,0.

Основну частину органічної фракції сечі складають продукти азотового обміну.

Сечовина *(urea)*, що утворюється в печінці, є переносником азоту амінокислот і піримідинових основ. Кількість сечовини безпосередньо пов'язана з метаболізмом протеїнів: 70 г протеїну приводить до утворення приблизно 30 г сечовини.

Сечова кислота *(uric acid)* слугує кінцевим продуктом обміну пуринів.

Креатинін *(creatinine)*, який утворюється шляхом спонтанної циклізації креатину, є кінцевим продуктом азотового обміну в м'язовій тканині. Добова екскреція креатиніну прямо пропорційна м'язовій масі.

Уміст амінокислот у сечі залежить від характеру харчування й ефективності роботи печінки. У сечі наявні похідні амінокислот, наприклад, гіпурова кислота *(hippuric*

acid), кон'югати з сірчаною і глюкуроновою кислотами, гліцином та іншими полярними речовинами, що утворюються в печінці; продукти метаболічної трансформації гормонів (катехоламінів, стероїдів, серотоніну). Білковий гормон хоріогонадотропін (36 кДа), що утворюється в період вагітності, виявляють в сечі імунологічними методами. Наявність цього гормону в сечі може слугувати тестом на вагітність.

Жовтого забарвлення сечі надають урохроми – похідні жовчевих пігментів, що утворюються внаслідок деградації гемоглобіну. Сеча темніє при стоянні за рахунок окиснення урохромів.

У сечі наявні катіони натрію, калію, кальцію, магнію, амонію, аніони хлору, сульфату, фосфату. Виведення іонів регулюється гормонами.

Секреція протонів. Клітини дистального відділу нефрона переносять протони з крові в порожнину канальця (в сечу). Секреція відбувається проти градієнта концентрації, оскільки концентрація протонів у сечі в 1000 разів перевищує концентрацію в крові. При цьому з крові у клітини ниркових трубочок дифундує діоксид вуглецю, який в цитоплазмі гідратується за участю карбонатдегідратази (карбоангідрази) з утворенням H_2CO_3, що дисоціює на іон бікарбонату HCO_3^- і H^+. Протон секретується з цитоплазми в порожнину канальця мембранною транспортною АТФ-залежною системою, а іон бікарбонату всмоктується через базолатеральну мембрану знову в кров.

Для збереження електронейтральності з канальця в кров за рахунок реабсорбції переносяться іони натрію. Сумарний процес полягає в переносі протонів з крові в обмін на іони натрію. Цим нирки беруть участь у підтриманні стабільного pH плазми крові (рівноваги CO_2/HCO_3^-).

Щоденно з сечею секретується приблизно 60 ммолів протонів. Однак у сечі більша частина протонів нейтралізується буферними системами, тому pH сечі слабкокисле. Найважливіша буферна система – фосфатна. Певний внесок у підтримання величини pH робить аміак за рахунок утворення іонів амонію.

Екскреція аміаку. Основним джерелом аміаку в нирках є глутамін, рівень якого у крові складає 0,5-0,7 ммоль. Унаслідок гідролізу амідної групи глутаміну в нирках аміак звільняється. Друга молекула аміаку утворюється під час глутаматдегідрогеназної реакції окислювального дезамінування глутамату з утворенням α-кетоглутарату. Як джерело аміаку можуть використовуватися й інші амінокислоти, найперше аланін, гліцин, аспартат.

Аміак дифундує через клітинні мембрани в порожнину канальця (в сечу), де з'єднується з протонами, утворюючи йон амонію. У цій формі він може реабсорбуватися мембранами клітин ниркових трубочок і екскретуватися в сечу. За добу виводиться 30-50 ммолів аміаку.

При певних змінах обміну речовин виведення аміаку може змінюватися. Вирішальним фактором є pH крові. За умов ацидозу виведення іонів амонію посилюється. Це відбувається за рахунок індукції синтезу глутамінази *(glutaminase)*, активність якої під час ацидозу зростає. За умов алкалозу виведення аміаку пригнічується.

Екскреторна функція нирок нерозривно пов'язана з їхньою роллю у підтриманні гомеостазу водно-сольового обміну та кислотно-основної рівноваги внутрішнього середовища організму.

Гормональна регуляція сечоутворення

Об'єм сечі та вміст у ній іонів регулюється гормонально та завдяки особливостям будови нирки. На добовий об'єм сечі впливають альдостерон *(aldosterone)* і вазопресин *(vasopressin)*.

Альдостерон – стероїдний гормон, що синтезується в клубочковій зоні кори надниркових залоз і належить до класу мінералокортикоїдів. Його основна функція полягає в регуляції водно-сольового обміну, зокрема шляхом стимуляції активної реабсорбції іонів натрію у дистальних відділах ниркових канальців.

Секреція альдостерону значно посилюється за умов зниження концентрації натрію у плазмі крові. У випадках гіпонатріємії (вираженого дефіциту натрію) дія гормону може

забезпечувати майже повне повернення натрію з первинної сечі до крові, що супроводжується ретенцією води в організмі. Гіперпродукція альдостерону призводить до надмірного накопичення натрію і води, розвитку набрякового синдрому, артеріальної гіпертензії, а у тяжких випадках – до серцевої недостатності.

Нестача альдостерону, навпаки, супроводжується втратою натрію, хлоридів і води, що призводить до гіповолемії та зниження об'єму циркулюючої плазми. Крім того, пригнічується секреція протонів (H^+) та амонію (NH_4^+), що сприяє розвитку метаболічного ацидозу *(metabolic acidosis)*.

Вазопресин, або антидіуретичний гормон (АДГ) – пептидний гормоном, який синтезується в нейронах гіпоталамуса та секретується в кров з нейрогіпофіза. Його дія реалізується через мембранні рецептори, що активують аденілатциклазну систему клітин-мішеней.

Вазопресин чинить вазоконстрикторний ефект, зокрема сприяє звуженню артеріол, що призводить до підвищення артеріального тиску. У нирках він підсилює реабсорбцію води в дистальних канальцях і збірних трубочках, що забезпечує зменшення об'єму сечі та підвищення осмолярності плазми *(plasma osmolarity)*. Як наслідок, зростає відносна концентрація натрію, хлоридів, фосфатів і загального азоту у залишковій сечі.

Секреція вазопресину активується при зростанні осмотичного тиску плазми крові, що може бути наслідком зневоднення або надмірного споживання кухонної солі. Передбачається, що один із механізмів дії вазопресину пов'язаний з фосфорилюванням протеїнів апікальної мембрани епітеліоцитів нефрону, що підвищує її проникність до води.

Порушення секреції вазопресину внаслідок ураження гіпофіза призводить до розвитку нецукрового діабету, який характеризується значним збільшенням об'єму сечі (до 4–5 л на добу), що є наслідком зниження реабсорбції води в дистальних відділах нефрону.

Паратгормон (ПТГ) (parathyroid hormone) – гормон білково-пептидної природи, синтезується паращитоподібними залозами і діє через мембранні рецептори з активацією цАМФ-залежного сигналінгу. У нирках ПТГ посилює реабсорбцію іонів кальцію та магнію в канальцях, одночасно збільшуючи екскрецію фосфатів, калію, гідрокарбонатів, а також знижуючи виведення іонів H^+ та NH_4^+. Основний механізм дії полягає у зниженні канальцевої реабсорбції фосфатів, що супроводжується підвищенням концентрації кальцію в плазмі крові.

Гіпофункція паращитоподібних залоз, яка проявляється зниженим рівнем ПТГ, приводить до гіперфосфатемії *(hyperphosphatemia)* та гіпокальціємії *(hypocalcemia)*, що може мати клінічно значущі наслідки для нейром'язової передачі.

Естрадіол (estradiol), головний жіночий статевий гормон, опосередковано впливає на мінеральний обмін, стимулюючи утворення активної форми вітаміну D_3 (1,25-дигідроксихолекальциферолу). Це сприяє посиленню реабсорбції іонів кальцію та фосфору в ниркових канальцях.

Натрійуретичний фактор (natriuretic factor) – гормоноподібний пептид, що синтезується у клітинах передсердь серця та в гіпоталамусі. Його біологічна дія реалізується через активацію гуанілатциклазної системи в клітинах дистального відділу нефрону. Унаслідок цього зменшується реабсорбція натрію, що проявляється натрійурією *(natriuria)* та сприяє зниженню об'єму циркулюючої рідини в організмі.

Гомеостатична функція нирок

Нирки забезпечують підтримання:

- *водно-сольового гомеостазу.*

Вода в організмі розподілена між внутрішньо- та позаклітинним простором. Розподіл води в організмі визначається загальною концентрацією розчинених речовин, оскільки вода прямує в напрямку вищого осмотичного тиску.

Нирки забезпечують підтримання постійної кількості води шляхом регуляції іонного складу внутрішньо- та позаклітинних рідин.

У проксимальних канальцях нирок відбувається реабсорбція приблизно 75% відфільтрованих у клубочках іонів натрію та хлору, а також води. Іони натрію реабсорбуються за рахунок активного транспорту, аніони переміщуються пасивно за електрохімічним градієнтом, а вода – ізоосмотично.

Нирки відіграють ключову роль у регуляції:

- *кислотно-основної рівноваги.*

Підтримання постійності значення pH крові забезпечується нирками та буферними системами крові. Буферні системи крові регулюють pH крові у значному діапазоні, проте не усувають порушень кислотно-основної рівноваги.

Нирки здатні нормалізувати співвідношення компонентів буферних систем шляхом усунення кислотних або основних компонентів.

Водневий показник (pH) крові та сечі значною мірою залежить від характеру харчування людини. Вживання продуктів тваринного походження, які містять значну кількість аніонів сильних кислот (зокрема, сульфатів і фосфатів), сприяє зниженню pH крові – виникає схильність до метаболічного ацидозу. Це, в свою чергу, обумовлює утворення та виділення сечі з кислим середовищем. Навпаки, вживання переважно рослинної їжі, що багата на катіони (Na^+, K^+), зумовлює зміщення pH сечі в лужний бік.

З огляду на те, що метаболічний ацидоз становить серйозну загрозу для гомеостазу, в нирках функціонують спеціалізовані механізми регуляції кислотно-основного стану, спрямовані на компенсацію надлишкової кількості протонів (H^+):

- *секреція іонів водню (H^+)* у дистальних канальцях нефрону. Цей процес передбачає утворення вуглекислого газу (CO_2) внаслідок клітинного метаболізму. CO_2 в цитоплазмі канальцевих клітин під дією карбоангідрази вступає в реакцію з водою, утворюючи вуглекислоту (H_2CO_3). Вона дисоціює на протони (H^+) та гідрокарбонат-іони (HCO_3^-). Надалі відбувається активний транспорт H^+ у просвіт канальця в обмін

на іони натрію (Na^+), що супроводжується реабсорбцією Na^+ та HCO_3^- у кров. Такий механізм сприяє нейтралізації надлишку кислотності плазми, тобто її залуженню.

- *Амоніогенез (ammoniogenesis)***.** Під час ацидозу в нирках особливо зростає активність ферментів амоніогенезу. До ферментів амоніогенезу відносять глутаміназу *(glutaminase)* та глутаматдегідрогеназу *(glutamate dehydrogenase)*:

1) глутамін —› глутамат + H_2O+NH_3 (фермент глутаміназа)

2) глутамат —› α-кетоглутарат + NH_3 (фермент глутаматдегідрогеназа).

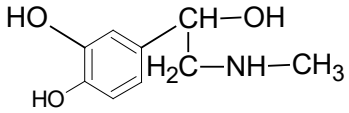
Ендокринна функція нирок

Нирки слугують місцем утворення еритропоетину *(erythropoietin)* та кальцитріолу *(calcitriol)*. Кальцитріол – похідне стероїдного гормону, контролює обмін кальцію. Цей гормон утворюється в нирках з кальцидіолу шляхом гідроксилювання по С-1. Активність гідроксилази (кальцидіолмонооксигенази) регулюється паратгормоном.

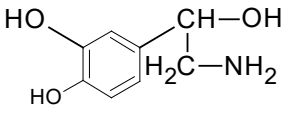
Еритропоетин – поліпептидний гормон, в основному утворюється в нирках і печінці. Разом з так званим колонійстимулюючим фактором цей гормон контролює диференціацію стовбурових клітин кісткового мозку. Секреція еритропоетину стимулюється під час гіпоксії. Упродовж кількох годин гормон забезпечує перетворення недиференційованих клітин кісткового мозку на еритроцити, підвищуючи концентрацію останніх в крові. Порушення функції нирок веде до зниження секреції еритропоетину і розвитку анемії. Сьогодні ниркова анемія може бути компенсована за рахунок еритропоетину, отриманого методами генної інженерії.

Мозковий шар наднирників продукує катехоламіни *(catecholamines)*. За хімічною будовою катехоламіни – 3,4-дигідроксипохідні фенілетиламіну. Безпосереднім попередником гормону слугує амінокислота тирозин.

До катехоламінів належать нейромедіатори адреналін *(adrenalin)* і норадреналін *(noradrenaline)*.

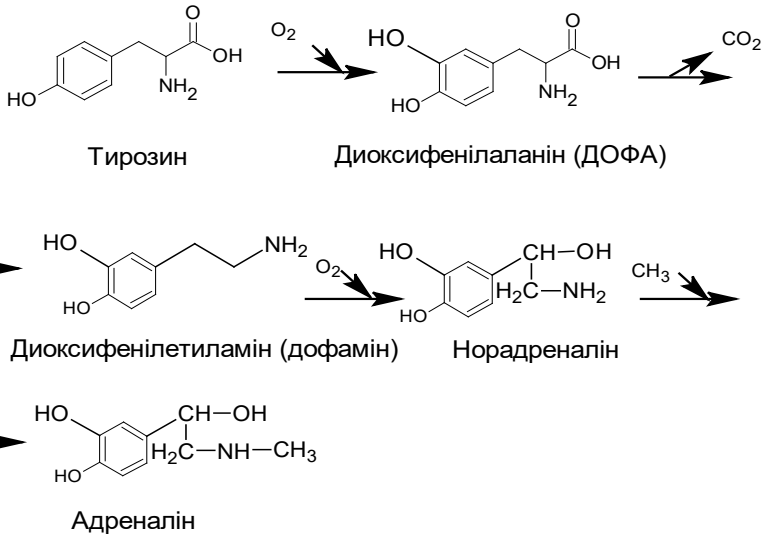


Адреналін



Норадреналін

Біосинтез катехоламінів відбувається в цитозолі та хромафінних гранулах клітин медулярної частини надниркових залоз (рис. 16). Хромафінні гранули *(chromaffin granules)* також слугують депо для катехоламінів, їхнє надходження в гранули опосередковується АТФ-залежними транспортерами. У гранулярному матриксі катехоламіни зберігаються у вигляді супрамолекулярних комплексів з АТФ у стехіометричному співвідношенні 4:1 (катехоламін : АТФ). Спостерігається гетерогенність популяції хромафінних гранул за вмістом катехоламінів: існують гранули, що містять виключно адреналін, норадреналін або їхню суміш.



Тирозин

Диоксифенілаланін (ДОФА)

Диоксифенілетиламін (дофамін)

Норадреналін

Адреналін

Рис. 16. Схема синтезу адреналіну

Мозковий шар надниркових залоз розглядається як функціональна складова симпатичної нервової системи, оскільки прегангліонарні волокна черевного нерва закінчуються безпосередньо на хромафінних клітинах цієї зони. Назва «хромафінні» зумовлена їх здатністю забарвлюватися в червоний колір у присутності біхромату калію внаслідок наявності спеціалізованих гранул. Подібні клітини виявлені не лише в наднирниках, а й у серці, печінці, нирках, статевих залозах, постгангліонарних нейронах симпатичної нервової системи та структурах центральної нервової системи.

У більшості ссавців хромафінні клітини продукують катехоламіни, серед яких адреналін становить приблизно 80 %, а норадреналін – близько 20%. Вивільнення гормонів із гранул відбувається шляхом екзоцитозу, при якому катехоламіни та АТФ виділяються у тій самій пропорції, в якій вони були акумульовані.

На відміну від симпатичних нейронів, хромафінні клітини мозкового шару наднирників не мають механізму зворотного захоплення катехоламінів, що виділилися в міжклітинний простір. У крові катехоламіни циркулюють у вигляді слабких комплексів з альбуміном. Адреналін транспортується переважно до печінки та скелетної мускулатури, тоді як норепінефрин утворюється переважно у тканинах, інервованих симпатичними волокнами, і лише незначною мірою досягає периферичних органів. Період напіввиведення катехоламінів становить 10–30 секунд, після чого вони швидко інактивуються в різних тканинах під дією специфічних ферментів. Із сечею виводиться лише приблизно 5 % адреналіну у незміненому вигляді.

Катехоламіни реалізують свою дію через специфічні рецептори, локалізовані на плазматичних мембранах клітин-мішеней. Виділяють два основних класи адренергічних рецепторів – α- і β-типи. Усі вони є глікопротеїнами, кодованими різними генами, та функціонують шляхом активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів за участю вторинних месенджерів, що обумовлює специфіку їх впливу на клітинний метаболізм.

Адреналін здатен взаємодіяти як з α-, так і з β-адренорецепторами, тоді як норепінефрин у фізіологічних

концентраціях переважно активує α-рецептори. Зв'язування катехоламінів з β-рецепторами активує аденілатциклазу, стимулюючи утворення цАМФ, тоді як взаємодія з α_2-рецепторами інгібує цей фермент. Активація α_1-рецепторів призводить до стимуляції фосфоліпази С та ініціює інозитолфосфатний сигнальний шлях.

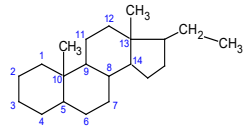
Біологічна дія адреналіну та норадреналіну є системною, охоплюючи практично всі фізіологічні функції організму. Їх ефекти спрямовані на мобілізацію адаптивних реакцій в умовах стресу та забезпечення гомеостатичної стабільності під час екстремальних ситуацій.

Коркова речовина наднирників продукує біля 100 різних сполук стероїдної природи, які отримали загальну назву кортикоїди, або кортикостероїди *(corticosteroids)*. Біологічно активними є лише половина всіх цих речовин.

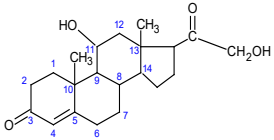
Особливо важливими є гормони, які в залежності від біологічного ефекту умовно поділяють на глюкокортикоїди (кортикостероїди, які здійснюють регуляторний вплив на обмін вуглеводів, білків, жирів і нуклеїнових кислот), мінералокортикоїди (кортикостероїди, які здійснюють регуляторний вплив на водно-сольовий обмін).

До першої групи належать кортикостерон, кортизол, гідрокортизон тощо; до другої – дезоксикортикостерон і альдостерон.

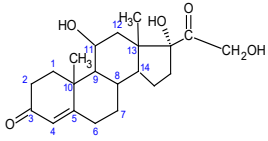
Для гормонів коркової речовини наднирників з біологічною активністю спільною у будові виявилася наявність 21 атомів карбону. Унаслідок цього всі вони є похідними прегнану.



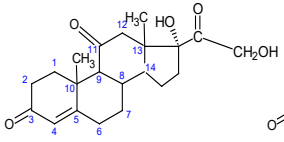
Прегнан



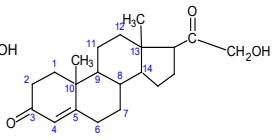
Кортикостерон



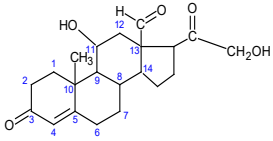
Гідрокортизон (кортизол)



Кортизон



Дезоксикортикостерон



Альдостерон

У людини та більшості тварин найпоширенішими є 5 гормонів кори наднирників – кортикостерон, кортизол, гідрокортизон, дезоксикортикостерон і альдостерон.

У наднирниках також відкриті неспецифічні, не властиві даній тканині статеві гормони, – андро- та естрокортикостероїди.

Отримані експериментальні докази індукуючої дії кортикостероїдів на синтез специфічних мРНК і відповідно на синтез білка.

Механізм такої дії стероїдів має кілька етапів, зокрема, проникнення гормона через плазмолему в цитозоль з подальшим утворенням стероїдрецепторного цитозольного комплексу, його перетворенням і проникненням у ядро та зв'язування з хроматином. Послідовність дії стероїдного гормона виражається: гормон → ген → протеїн.

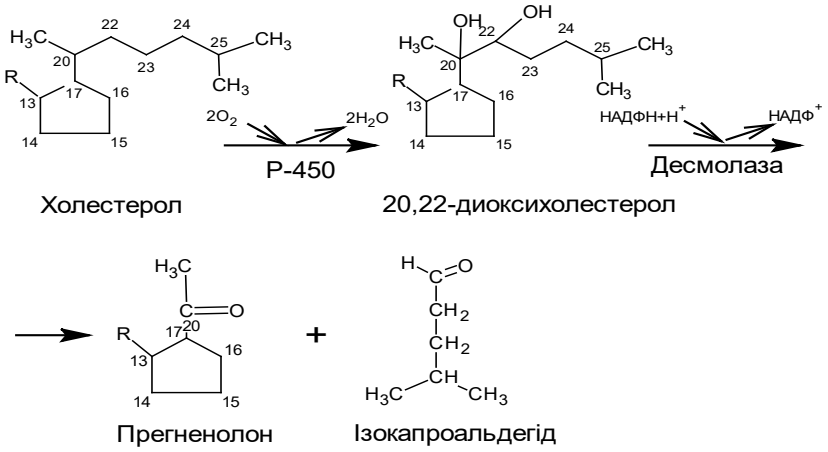


Рис. 17. Шлях біосинтезу кортикостероїдів

Основний шлях біосинтезу кортикостероїдів поєднує послідовні ферментативні перетворення холестеролу на прегненолон, який є попередником усіх стероїдних гормонів.

Ферменти каталізують, мінімум, дві послідовні реакції гідроксилювання та реакцію відщеплення бокового ланцюга

холестеролу у вуигляді альдегіду ізокапронової кислоти. У ролі переносника електронів задіяний цитохром Р-450 у складній оксигеназній системі, в якій беруть участь також електронотранспортні протеїни, зокрема адренодоксин і адренодоксинредуктаза.

Подальші стадії стероїдогенезу також каталізуються складною системою гідроксилювання, яка відкрита в мітохондріях клітин наднирників.

Організація циркулюючої ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Невід'ємною частиною ендокринної функціональної активності нирок є РААС.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система *(renin-angiotensin-aldosterone system)* – одна з ключових нейрогуморальних систем, що забезпечує регуляцію широкого спектра фізіологічних функцій та залучена до патогенезу багатьох захворювань людини.

Основними компонентами РААС є ренін *(renin)*, ангіотензиноген *(angiotensinogen)*, ангіотензинопереторювальний фермент (АПФ) *(angiotensin-converting enzyme)* , ангіотензин I (А I) *(angiotensin I)*, ангіотензин II (А II) *(angiotensin II)*, альдостерон *(aldosterone)*.

Основні компоненти класичної РААС і механізми її активації відкриті в 50-х роках XX століття. Компоненти РААС відносять до основних регуляторів судинного тонусу, артеріального тиску, функціонального стану серця, електролітної та кислотно-основної рівноваги, а також балансу натрію.

Перша ланка цієї системи – ренін *(renin)*, який являє собою високоспецифічний протеолітичний фермент, що синтезується зі свого попередника прореніну в клітинах юкстагломерулярного апарату нирки (ЮГА), розташованого вздовж кінцевої частини аферентних (приносних) артеріол ниркового клубочка. Ренін синтезується у вигляді активної форми протеїну, яка накопичується в секреторних гранулах юкстагломерулярного апарату (ЮГА). Звідти він транспортується до апікального

полюса клітин, а потім через лімфатичні судини нирки потрапляє у системний кровообіг.

У плазмі крові ренін взаємодіє з ангіотензиногеном – α-глобуліном, що синтезується в печінці під впливом кортикостероїдів і естрогенів, після чого надходить у кров і лімфу. Ангіотензиноген є неактивним попередником, який перетворюється на ангіотензин I під дією реніну.

У крові також постійно присутній неактивний проренін, рівень якого може служити індикатором синтетичної активності клітин ЮГА.

Секреція реніну у кровоплин активується протеолітичним шляхом через стимуляцію β-адренорецепторів, розташованих на мембранах юкстагломерулярних клітин. До фізіологічних стимуляторів секреції реніну належать:

- зменшення об'єму циркулюючої плазми крові;
- зниження перфузійного тиску в ниркових артеріях;
- зниження концентрації натрію в дистальних канальцях нефрону;
- активація симпатичної нервової системи;
- дія простагландинів (особливо Е-серії);
- перехід організму у вертикальне положення.

Отже, ренін-ангіотензинова система відіграє ключову роль у регуляції артеріального тиску, електролітного балансу та об'єму рідини в організмі

Ренін запускає перетворення ангіотензиногену в неактивний ангіотензин I (А I).

Ренін зустрічається у двох основних формах: звичайний ренін з молекулярною масою майже 40000 Да і зв'язаний, або «великий» ренін з молекулярною масою біля 60000 Да. Ці дві форми реніну виявлені в плазмі крові та екстрактах ниркової тканини. «Великий» ренін (проренін) являє собою неактивну форму при фізіологічних значеннях pH, він активується при кислих pH або за дії кислих протеїназ. Ренін вільно фільтрується нирками і майже повністю реабсорбується нирковими канальцями. Інактивується цей фермент в основному в печінці.

Точна структура реніну не встановлена. Фізіологічні ефекти самого реніну невідомі. Усі вони пов'язані лише з утворенням ангіотензину.

Ангіотензиноген – глікопротеїн (57000 Да), який синтезується в печінці та надходить у кровоплин. Активний ренін діє на циркулюючий у плазмі крові ангіотензиноген і розщеплює його пептидний зв'язок, сформований двома залишками лейцину, з утворенням декапептиду – ангіотензину I (А I) з молекулярною масою біля 1300 Да. Останній не проявляє вазопресорної активності, оскільки являє собою фізіологічно неактивний прогормон. Концентрація А I в крові залежить від рівня секреції реніну ЮГА.

Неактивний ангіотензин I за дії ангіотензинперетворювального фермента (АПФ) в легенях і плазмі крові перетворюється на активний судинозвужувальний фактор – ангіотензин II (А II).

АПФ – це цинковмісний глікопротеїн (дипептидил-карбоксипептидаза), який утворюється в поверхневій мембрані ендотеліальних клітин судин легень і нирок, активується іонами хлору й інактивує А I. Внаслідок відщеплення двох С-термінальних амінокислотних залишків А I перетворюється на стійкий біологічно активний октапептид – А II.

Ефекторна активність цього ферменту проявляється в умовах нейтрального pH. Характеризуючись низькою субстратною специфічністю, він, окрім ангіотензинових пептидів, здатний гідролізувати брадикініни, нейронектин А, нейротензин, енкефаліни, субстанцію Р і низку гормональних сполук (АКТГ, люліберин, В-ланцюг інсуліну).

А II – гормональний продукт РААС з коротким періодом напівжиття в організмі (15-20 с). Це найсильніший вазопресорний фактор, який реалізує свою дію через гладенькі м'язові волокна судинної стінки. А II проявляє потужну вазоконстрикторну дію, у нирках він викликає більш виражену констрикцію еферентних артеріол, ніж аферентних, завдяки чому сприяє підвищенню гломерулярного тиску та посиленню фільтрації рідини з крові.

Реакція судин на ангіотензин II реалізується через два підтипи специфічних рецепторів – АТ 1 і АТ 2, які є в судинах. Вона пов'язана з вивільненням іонів кальцію з ЕПС клітин гладеньких м'язів. Підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію викликає скорочення гладеньких м'язових волокон стінки артеріоли. Як правило, АТ II зв'язується з АТ 1-рецепторами, що приводить до вазоконстрикторного, проліферативного та протизапального ефектів і в цілому до розвитку склеротичних змін в тканинах і судинах. Саме через активацію АТ 1-рецепторів А II активує синтез альдостерону в клубочковій зоні кори надниркових. Стимуляція АТ 2-рецепторів приводить до прямо протилежних ефектів, однак їх експресія в організмі людини надзвичайно слабко виражена.

Надлишок ангіотензину II впливає на серце, викликаючи гіпертрофію та фіброз міокарда, сприяє гіпертензії та хронічній серцевій недостатності.

За дії АПФ у периферичних капілярах відбувається розпад А II з утворенням біологічно малоактивних продуктів. Серед них найактивніший гептапептид ангіотензин III. Рівень А III в крові людини значно нижчий, ніж А II, що свідчить про його незначну роль в організмі.

Отже, ключовим ефектором ренін-ангіотензин-альдостеронової системи є ангіотензин II, який чинить плейотропну дію, а саме:

- Стимулює секрецію альдостерону клітинами *zona glomerulosa* кори надниркових залоз.
- Сприяє реабсорбції іонів натрію та хлору, а також затримці води в нирках.
- Активує пресинаптичні α-адренорецептори симпатичних нейронів, що призводить до підвищеного вивільнення норадреналіну – потужного вазоконстриктора.
- Є потужним вазоконстриктором, значно перевищуючи за своєю вазопресорною активністю норадреналін.
- Стимулює нейрональні механізми, що регулюють сольовий апетит і відчуття спраги.

Альдостерон – основний мінералокортикоїдний гормон, який синтезується в клубочковій зоні коркової речовини наднирників, звільняється під впливом А II і калію, діє через відповідні мінералокортикоїдні рецептори *(mineralocorticoid receptors)*.

Альдостерон надходить у кров, транспортується до нирки та діє через свої рецептори на дистальні канальці мозкової речовини наднирників. На частку альдостерону припадає 70 % мінералокортикоїдної активності.

Біологічний ефект альдостерону – це регуляція водно-сольового обміну, посилення фільтрації в клубочках нирок, затримка NaCl і води, внаслідок чого відновлюється об'єм рідини, що циркулює у кровоносній системі, в тому числі зростає нирковий кровоплин, з організму із сечею виводяться калій, магній, гідроген. Це замикає негативний зворотній зв'язок і синтез реніну припиняється.

Під час гіпертрофії клубочкової зони наднирників, ендокринної патології, наявності пухлини може спостерігатися первинний гіперальдостеронізм.

Вторинний гіперальдостеронізм розвивається за умов, коли внаслідок захворювань печінки порушується метаболізм і знешкодження альдостерону, або при патологіях серцево-судинної системи, які знижують кровопостачання нирок. В обох випадках відбувається підвищення секреції реніну, що стимулює гіперпродукцію альдостерону, наслідком чого є артеріальна гіпертензія.

Хронічна дія альдостерону спричиняє проліферацію, гіпертрофію та фіброз судинної стінки й міокарда, що супроводжується структурною перебудовою (ремоделюванням) серця і судин. Це приводить до розвитку хронічної серцевої недостатності.

Первинний гіпоальдостеронізм виникає за умов ураження кори наднирників унаслідок туберкульозу, аутоімунних процесів, метастазів пухлин або раптової відміни глюкокортикоїдної терапії. У більшості випадків це супроводжується загальною недостатністю кори надниркових залоз.

Гостра недостатність може бути спричинена некрозом клубочкової зони кори наднирників, геморагіями або гострими інфекційними процесами. У дітей за певних умов (грип, менінгіт) може розвинутися блискавична форма недостатності, яка призводить до летального наслідку протягом кількох годин або доби.

Недостатність секреції альдостерону зумовлює порушення реабсорбції натрію і води, що призводить до гіповолемії, зниження артеріального тиску. Одночасно спостерігається підвищене всмоктування калію і протонів, що приводить до гіперкаліємії, метаболічного ацидозу та порушення електролітного балансу, становлячи реальну загрозу життю пацієнта.

У відповідь на підвищення артеріального тиску активуються гормони з натрійуретичним ефектом, які мають протилежну дію до альдостерону та ангіотензину II. До них належать:

- *Натрійуретичні пептиди* (НУП) – продукуються в передсердях, шлуночках серця та гіпоталамусі, підвищують екскрецію натрію, хлоридів і води, викликають вазодилатацію, підвищують проникність капілярів і гальмують секрецію реніну.
- *Адреномедулін* – за механізмом дії подібний до НУП: спричиняє вазодилатацію, зменшує резорбцію натрію та гальмує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС).
- *Дофамін* – синтезується проксимальними канальцями нирок, діє локально (паракринно), забезпечує екскрецію натрію і води, інгібує синтез альдостерону, послаблює дію ангіотензину II, сприяє вазодилатації та поліпшенню ниркового кровоплину.

У сукупності ці гормони забезпечують компенсаторне зниження артеріального тиску та підтримання гомеостазу водно-сольового обміну.

В останні роки уявлення про РААС суттєво ускладнилися. Виявлені ферменти синтезу А II з А I, минаючи АПФ. Найактивніший з них фермент хімаза, напоширеніший в серці та

судинній стінці. Тривалий час РААС розглядалася лише як циркулююча ендокринна система. Основні компоненти цієї системи (ренін, проренін, АТ ІІ, альдостерон) визначались у плазмі крові, де оцінювалась їх концентрація та активність.

З високою чи низькою активністю циркулюючої РААС пов'язують розвиток багатьох синдромів і захворювань.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система функціонує у тісному функціональному зв'язку з калікреїн-кініновою системою (ККС) – важливою ланкою судинної регуляції, яка, на відміну від РААС, знижує артеріальний тиск.

У нирках відбувається синтез кініногену – протеїну-попередника вазоактивних пептидів. Після надходження в кров він зазнає протеолітичної активації під дією серинових протеїназ – калікреїнів *(kallikreins)*, у результаті чого утворюються кініни – брадікінін *(bradykinin)* і калідін *(kallidin)*.

Ці біологічно активні пептиди володіють вираженим судинорозширювальним ефектом, що сприяє зниженню системного артеріального тиску, покращенню перфузії тканин і нирковому кровотоку.

Інактивація кінінів здійснюється карбоксикатепсином (кініназою ІІ) – ферментом, який одночасно метаболізує ангіотензин І до ангіотензину ІІ, тобто потенціює пресорні ефекти РААС. Отже, карбоксикатепсин *(carboxycathepsin)* виступає регулятором обох систем, забезпечуючи динамічну рівновагу між судинорозширювальними та судинозвужувальними механізмами.

Окрім того, нирки беруть участь у регуляції артеріального тиску шляхом синтезу простагландинів *(prostaglandins)* – похідних арахідонової кислоти, що утворюються внаслідок реакцій перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Простагландини, зокрема PGE_2 і PGI_2 (простациклін), діють гіпотензивно: вони інгібують вивільнення реніну, сприяють вазодилатації, зниженню реабсорбції іонів натрію в ниркових канальцях і підтриманню гідроіонного гомеостазу.

Тканинні РААС

Лише з середини 80-х років XX століття з'явились дані про існування тканинних РААС, тобто про синтез різних ланок ланцюга РААС, починаючи від прореніну і завершуючи альдостероном, локально у тканинах і органах.

Підтвердженням існування локальних РААС послужили кілька фактів: у 1985 році Campbell D.J. опублікував дослідження, в якому показав, що концентрація АТ II у венозній крові, що відтікає від різних органів, значно перевищує очікувану при кліренсних дослідженнях. З цього випливає, що АТ II може синтезуватися локально в органах. У клінічних дослідженнях звернули увагу, що деякі захворювання, розвиток і прогресування яких безпосередньо пов'язані з гіперактивністю РААС, протікають при низькій активності реніну плазми: це хронічна хвороба нирок, діабетична нефропатія, деякі форми артеріальної гіпертензії.

Ці стани тривалий час вважали парадоксами, доки не виявили їхню природу. Після виявлення гіперекспресії генів різних компонентів РААС безпосередньо в органах і тканинах остаточно підтвердилась можливість локального синтезу АТ II та інших компонентів РААС. Отже, до початку XXI століття встановлено, що різні структурні ланки РААС незалежно від циркулюючої системи локально синтезуються в тканинах різних органів: нирок, серця, мозку, судинній стінці, жировій тканині, підшлунковій залозі. Саме ці факти великою мірою пояснюють патогенетичну роль РААС в ураженні органів-мішеней.

Найдемонстративнішою моделлю, яка підтверджує цю гіпотезу, є цукровий діабет і його ускладнення. Установлено, що ЦД 1 і 2 типу характеризується синдромом гіпоренінемічного гіпоальдостеронізму.

Одним із джерел високої концентрації А II є нирки. Місцем синтезу локально-ниркового А II є збірні трубки нефрона. Високі концентрації циркулюючого А II стимулюють синтез прореніну у збірних трубках нирок, який сприяє звільненню локального А II в інтерстеціальну тканину нирок. Оскільки А II за механізмом зворотнього зв'язку слугує інгібітором синтезу ниркового реніну, то гіпоренінемічний стан при ЦД можна

пояснити активністю А ІІ. Цим пояснюється «парадокс цукрового діабету», описаний Price D.A.

У фізіологічних умовах активність ниркового А ІІ визначає стан внутрішньоклубочкової гемодинаміки, процеси фільтрації, роботу ниркових канальців. У патофізіологічних умовах активація ниркового А ІІ і його взаємодія з АТ1-рецепторами еферентних артеріол призводить до спазму цих судин, розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії, яка при тривалій дії на тканини клубочків призводить до їх склерозу. Взаємодія А ІІ з АТ1-рецепторами в канальцях та інтерстиції нирок активує синтез прозапальних медіаторів, цитокінів, хемокінів, факторів росту, які в сукупності провокують розвиток гломерулосклерозу, фіброзу і, як наслідок, хронічної ниркової недостатності (ХНН).

У 90-их роках минулого століття активно заговорили про існування локальної РААС в окулярній системі людини. Найінтенсивніша експресія компонентів РААС в окулярній системі спостерігається при ЦД. Більше того, інтраокулярна концентрація різних компонентів РААС корелює з важкістю діабетичної ретинопатії.

Міокард містить майже повний спектр компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Локальне продукування А ІІ в серці – вже встановлений факт.

Ангіотензиноген експресується у всіх відділах серця. Ренін, який виявляється в кардіоміоцитах, не має кардіального походження і міститься в основному в тучних клітинах, які інфільтрують серце після інфаркту міокарду. АПФ продукується фібробластами й ендотеліальними клітинами коронарних судин. АТ 1-рецептори до А ІІ виявлені в кардіоміоцитах, фібробластах, симпатичних нервових закінченнях серця. Кардіоміоцити містять рецептори до альдостерону (MR) і синтазу альдостерону (CYP11B2), що свідчить про можливість кардіального синтезу альдостерону і його локальної дії. Механізм дії А ІІ, опосередкований АТ 1-рецепторами в серцевому м'язі, такий же, як і в інших тканинах: стимуляція гіпертрофії кардіоміоцитів, проліферації фібробластів, окисного стресу, викиду норадреналіну з симпатичних нервових

закінчень. Усі ці процеси призводять до гіпертрофії лівого шлуночка і фіброзу серцевого м'яза. Стимулом для активації кардіальної РААС слугує механічний розтяг міокарда при артеріальній гіпертензії, збільшення об'єму циркулюючої крові, серцева недостатність.

У 1999 р. Tahmasebi M. зі співавт. установили існування РААС у підшлунковій залозі. Спочатку компоненти РААС були виявлені тільки в екзокринних протоках підшлункової залози, що вказувало на їхню участь у регуляції зовнішньосекреторної функції залози. У 2002 році Lam & Leung із застосуванням імуногістохімічних методик довели локалізацію компонентів РААС у β-клітинах острівців Лангерганса людини. Доведено, що гіперфункція локальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи є ключовим патогенетичним механізмом у розвитку різноманітних порушень екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози, таких як панкреатит, кістозний фіброз та цукровий діабет.

Діабетогенна роль РААС опосередковується впливом ангіотензину II на два основні механізми розвитку цукрового діабету: інсулінову секрецію та інсулінорезистентність.

У жировій тканині людини виявлені всі компоненти РААС: ангіотензиноген (1988 рік), АПФ, А II, АТ 1-рецептори (1993 рік), рецептори прореніну (2007 рік), АПФ-2 (2008 рік). Водночас експресія компонентів РААС найяскравіше виражена у вісцеральній, а не в підшкірній жировій тканині. Припускають, що компоненти РААС, утворені в жировій тканині, здійснюють як системний вплив шляхом виходу в кровоплин і поповнення циркулюючої РААС, так і проявляють локальну дію безпосе-редньо на жирову тканину.

Системний внесок РААС жирової тканини підтверджується в 1,5-2 рази вищими концентраціями в плазмі крові реніну, АПФ, А II, альдостерону в людей з ожирінням порівняно з худими. Це частково визначає розвиток так званого кардіометаболічного синдрому, в тому числі ожиріння, артеріальної гіпертензії та серцево-судинної патології.

Жирова тканина має власну ренін-ангіотензин-альдо-стеронову систему, що функціонує локально в режимі паракрин-

ної та аутокринної регуляції. Основні її ефекти спрямовані на контроль росту та диференціації адипоцитів, а також на модуляцію запальних і окисно-стресових процесів.

Згідно з гіпотезою Sharma A.M. і співавт., ангіотензин II, що секретується інсулінорезистентними гіпертрофованими адипоцитами, зв'язується з AT1-рецепторами і пригнічує диференціацію преадипоцитів.

Унаслідок цього нові жирові клітини не утворюються, і надлишкові ліпіди не можуть бути депоновані у жировій тканині. Вони редистрибуціюються до інших органів, зокрема м'язової тканини, печінки та підшлункової залози, де ліпотоксичність сприяє посиленню інсулінорезистентності. Цей механізм відіграє важливу роль у патогенезі вісцерального ожиріння та метаболічного синдрому.

Крім того, локальна активація РААС у жировій тканині сприяє хронічному субклінічному запаленню й окисному стресу, що ще більше поглиблює метаболічні порушення та підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу й серцево-судинних захворювань.

Блокада AT1-рецепторів у жировій тканині, навпаки, приводить до збільшення кількості невеликих інсуліночутливих адипоцитів, здатних накопичувати ліпіди, внаслідок чого інфільтрація ліпідами вісцеральних органів і м'язів знижується.

Інший фактор РААС – альдостерон – також безпосередньо пов'язаний із розвитком метаболічного синдрому та інсулінорезистентності. Альдостерон сам по собі не синтезується в жировій тканині, але експресія його MR-рецепторів у цій тканині виражена досить сильно. Таким чином альдостерон може здійснювати вплив на адипоцити. Експериментально показано, що в культурі тканини бурого жиру альдостерон викликав дозозалежне пригнічення захоплення глюкози, тобто знижував чутливість жирової тканини до інсуліну, активував синтез прозапальних цитокінів і лептину.

Клінічно виявлено достовірний кореляційний взаємозв'язок між концентрацією альдостерону і ризиком розвитку метаболічного синдрому.

Альдостерон потенціює інсулінорезистентність периферичних тканин шляхом індукції оксидативного стресу, зменшення афінності інсулінових рецепторів та інгібування активності глюкозних транспортерів.

Отже, РААС відіграє універсальну роль у розвитку найсерйозніших захворювань людства – ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету та його ускладнень, серцево-судинних патологій. Найважливішу роль в ураженні органів-мішеней відіграє гіперактивність тканинних РААС, компоненти якої синтезуються безпосередньо в органах – серці, нирках, підшлунковій залозі, очах, жировій тканині.

Метаболічна функція нирок

- *Глюконеогенез*

У нирках, як і в печінці, відбувається глюконеогенез *(gluconeogenesis)*. Тож, окрім реабсорбції глюкози з первинної сечі, нирки отримують глюкозу метаболічним шляхом.

Основним субстратом виступає глутамін. Окрім того, можуть використовуватись інші амінокислоти, а також лактат, гліцерол і фруктоза, що надходять з крові. Як і в печінці, процес глюконеогенезу індукується кортизолом. Оскільки нирки одночасно використовують глюкозу, то загальний баланс глюкози залишається незмінним.

Ключовий фермент глюконеогенезу – ниркова піруваткарбоксилаза *(renal pyruvate carboxylase)*, максимальна активність якого, на відміну від печінкового, проявляється в кислому середовищі. Тому активація піруваткарбоксилази та інтенсивне перетворення лактату й пірувату на глюкозу в нирках спостерігається за умов ацидозу.

Цей механізм важливий під час ацидозу, пов’язаного з голодуванням. В умовах тривалого голодування нирки здатні забезпечувати до 50 % ендогенної продукції глюкози шляхом глюконеогенезу. Ацидоз, спричинений накопиченням кетонових тіл, виступає як стимул для цього процесу, сприяючи відновленню pH крові та забезпеченню субстратом енергетичного обміну.

При алкалозі нирковий глюконеогенез зазнає інгібування через зниження активності піруваткарбоксилази. Одночасно відбувається зменшення екскреції протонів, активація гліколітичного шляху з акумуляцією пірувату та лактату.

- *Утворення активної форми вітаміну D_3 – 1,25-диокси-холекальциферолу.*

В нирках за участі мікросомальних ферментів відбувається фінальна стадія гідроксилювання 25-гідроксихолекальциферолу в положенні 1 з утворенням біологічно активної форми вітаміну D_3 – 1,25-дигідроксихолекальциферолу. Процес синтезу провітаміну D_3 починається в шкірі з холестерину під дією ультрафіолетового випромінювання, після чого він зазнає послідовного гідроксилювання в печінці (у положенні 25) та нирках (у положенні 1). Таким чином, нирки, беручи участь в утворенні кальцитріолу, здійснюють вагомий вплив на гомеостаз фосфатів та кальцію в організмі, зокрема на мінералізацію кісткової тканини.

Саме тому під час хронічної ниркової недостатності (ХНН) розвивається остеомаляція чи остеодистрофія, що напряму пов’язано з порушенням обміну фосфору та кальцію. Прогресуюча втрата маси діючих нефронів внаслідок хронічної хвороби нирок призводить до зниження здатності нирки екскретувати фосфати. А підвищення рівня фосфатів у сироватці слугує сигналом для запуску компенсаторних механізмів підтримання гомеостазу.

Так, фактор росту фібробластів 23 (FGF23, гормон фосфатонін), який синтезується остеоцитами й остеобластами у відповідь на гіперфосфатемію, знижує реабсорбцію фосфору в проксимальних канальцях і пригнічує активність 1α-гідроксилази, яка трансформує 25(OH)D на 1,25(OH)2D, зменшуючи D-залежну абсорбцію фосфору в кишечнику. Завдяки цьому компенсаторному механізму рівень фосфору сироватки тривалий час залишається в межах норми, а свідченням надлишкового фосфатного навантаження є підвищення фракційної екскреції фосфору з сечею.

Прогресуюча деструкція проксимальних канальців під час ХНН, які є місцем синтезу кальцитріолу, сприяє його дефіциту з подальшою гіпокальціємією. За даних умов відбувається додаткова супресія 1α-гідроксилази ацидозом, деякими сполуками, що накопичуються під час уремії (ксантин, сечова кислота), зниження запасів попередників кальцитріолу (холекальциферолу, ергокальциферолу) тощо.

Швидкість відновлення втрат кальцію здійснюється за рахунок резорбції кісткової тканини, яка слугує легкодоступним резервуаром кальцію в організмі, під впливом паратиреоїдного гормону (ПТГ), що стимулює остеобласти, і в другу чергу, – за рахунок активації 1α-гідроксилази, підвищення синтезу D-гормону і збільшення кишкової абсорбції кальцію. Для виведення надлишкового фосфору, який вивільняється з кісткової тканини та всмоктується в кишечнику паралельно з кальцієм, ПТГ проявляє фосфатонічні властивості, знижуючи реабсорбцію фосфору у проксимальних канальцях.

- *Регуляція еритропоезу*

У нирках виробляється нирковий еритропоетичний фактор (еритропоетин) – гормон, який за хімічною природою є глікопротеїном і здійснює вплив на стовбурові клітини червоного кісткового мозку. Еритропоетин спрямовує розвиток цих клітин по шляху еритропоезу, тим самим стимулюючи утворення еритроцитів. Швидкість синтезу еритропоетину в нирках є киснезалежною. Зниження парціального тиску кисню в нирковій тканині призводить до активації продукції еритропоетину, який стимулює проліферацію та диференціацію еритроїдних клітин у кістковому мозку, підвищуючи вміст еритроцитів у крові та покращуючи кисневий гомеостаз. Порушення функції нирок може призвести до зниження синтезу еритропоетину і, як наслідок, розвитку ренальної анемії *(renal anemia)*.

- *Біосинтез протеїнів*

Нирки проявляють значну синтетичну активність щодо протеїнів, які експортуються в інші тканини. Зокрема, в нирковій тканині відбувається синтез окремих компонентів каскаду коагуляції, системи комплементу, фібринолітичної системи, а також ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

- *Катаболізм протеїнів*

Нирки здійснюють катаболізм низькомолекулярних білків (5-6 кДа) і пептидів, що піддаються гломерулярній фільтрації, включаючи гормони та інші біологічно активні регулятори.

У клітинах епітелію ниркових канальців ці сполуки під дією лізосомальних протеаз *(lysosomal proteases)* гідролізуються до амінокислот, які згодом транспортуються у кров'яне русло для реутилізації клітинами інших тканин.

У нирках локалізовані деякі ферменти орнітинового циклу, зокрема, аргініносукцинатсинтетаза *(argininosuccinate synthetase)* й аргініносукцинатліаза *(argininosuccinate lyase)*. Тому цитрулін з ентероцитів може надходити в нирки і перетворюватись на аргінін, який прямує в гепатоцити, де потім гідролізується аргіназою *(arginase)*. Активність ферментів циклу сечовини, розсіяних по органах, вкрай низька порівняно з ферментами, локалізованими в гепатоцитах.

У нирках також виявлені ферменти розщеплення пептидів і метаболізму амінокислот – L- та D-оксидази амінокислот, амінооксидази, глутаміназа.

Глутамін, який є основною траспортною формою аміаку, з кровотоком надходить у кишечник і нирки. У нирках за дії глутамінази глутамін гідролізується, і утворений аміак у формі іонів амонію (NH_4^+) виводиться з сечею:

$$\text{глутамін} + H_2O \rightarrow \text{глутамат} + NH_3$$

Зауважимо, що 90 % аміаку виводиться через нирки. Один із ключових механізмів регуляції кислотно-основної рівноваги в організмі реалізується через дію глутамінази у проксимальних канальцях нирок.

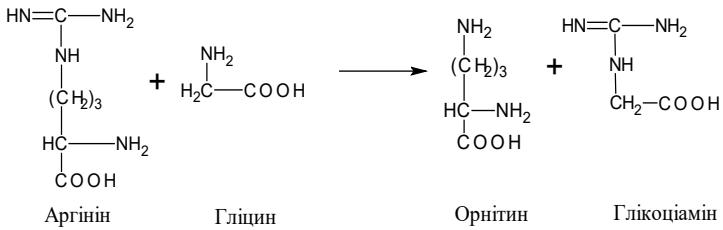
- Під час ацидозу активність ферменту глутамінази значно зростає. Вона каталізує деамінування глутаміну з утворенням глутамату і аміаку (NH_3).
- Аміак у канальцях зв'язується з протонами (H^+) з утворенням іонів амонію (NH_4^+), які далі екскретуються із сечею у вигляді амонійних солей.
- Такий механізм забезпечує буферизацію кислотних еквівалентів без значних утрат катіонів натрію та калію,

які в іншому випадку могли би бути використані для нейтралізації аніонів.

- За умов алкалозу, навпаки, активність глутамінази знижується, зменшуючи аміоногенез і сприяючи збереженню основ.
- У середньому за добу з організму виводиться приблизно 0,5 г солей амонію.

Нирки також беруть участь у синтезі креатину – важливої азотистої сполуки, яка є джерелом швидкої енергії у вигляді креатинфосфату у м'язах. Процес синтезу креатину включає дві основні стадії:

- 1-ша стадія відбувається в нирках: з амінокислот аргініну та гліцину утворюється глікоціамін (гуанідинацетат). Ця реакція каталізується ферментом гліцинамідинтрансферазою.



- 2-га стадія синтезу проходить у печінці, де під дією S-аденозилметіоніну (SAM) глікоціамін метилюється до креатину.

Креатин після утворення транспортується з кров'ю до м'язів, де накопичується у вигляді креатинфосфату, що бере участь у швидкому ресинтезі АТФ під час скорочення м'язів.

Результати біохімічних, фармакологічних та імунологічних досліджень доводять наявність у нирках, зокрема в епітеліальних клітинах канальців різної локалізації, ГАМК (гамма-аміномасляна кислота) та ферментів її метаболізму. Роль ГАМК у нирках до кінця невідома. Першим було припущення, що ГАМК може мати значення для процесів клітинного дихання й утилізації глутамату під час утворення аміаку.

ГАМК наявна в сечовому міхурі, хоча в значно меншій кількості, ніж у нирках. У клітинах гладеньких м‘язів сечового міхура виявлена гальмівна дія ГАМК на процеси скорочення м‘язів, що супроводжується активацією натрієвих каналів.

Особливості метаболізму в нирках

- *Значні затрати АТФ*

Нирки відіграють критично важливу роль у підтриманні гомеостазу завдяки інтенсивним процесам реабсорбції, секреції, біосинтезу, регуляції кислотно-основного балансу й енергетичного обміну.

Основна частина енергії у вигляді АТФ у нирковій тканині витрачається на:

- ✓ активний транспорт іонів та молекул у процесах реабсорбції та секреції у нефронах (переважно у проксимальних канальцях).
- ✓ синтез білків, необхідних для ферментативних систем, транспортерів і клітинних структур.

- *Джерела енергії – окислювальне фосфорилювання.*

Основним шляхом отримання АТФ у клітинах нирок є окислювальне фосфорилювання в мітохондріях. Через це ниркова тканина має високий рівень аеробного метаболізму та значну потребу в кисні. Нирки становлять лише ~0,5% маси тіла, але споживають до 10% загального об’єму кисню, що надходить до організму.

- *Основні метаболічні субстрати для енергогенезу в нирках:* жирні кислоти, кетонові тіла, глюкоза
- *Особливості метаболізму нирок*

- ✓ Висока швидкість біосинтезу білків, необхідних для функціонування численних транспортерів і ферментів.
- ✓ Інтенсивна протеолітична активність, пов’язана з утилізацією й оновленням білків.
- ✓ Здатність до амоніогенезу (утворення аміаку з глутаміну в умовах ацидозу).

- ✓ Глюконеогенез – утворення глюкози з нецукрових попередників, особливо активний у періоди голодування або метаболічного стресу.

Основні ниркові розлади

Біохімічні маркери ниркових розладів.

Найпоширеніший тип ниркового розладу – пієлонефрит, який може бути хронічним і гострим.

Пієлонефрит – це неспецифічний інфекційно-запальний процес, що характеризується первинним ураженням тубуло-інтерстиціальної тканини нирок. Патологічні зміни – це запалення ниркової миски (пієліт), чашечок і паренхіми нирки з переважним залученням інтерстицію, що в подальшому може призвести до склерозу ниркової паренхіми.

Гострий пієлонефрит – це інфекція верхніх сечових шляхів, зокрема ниркової паренхіми та нирок.

Гострий пієлонефрит зазвичай вражає одну специфічну ділянку нирки, залишаючи іншу частину структури нирок недоторканою.

Хронічний пієлонефрит – це тривале запалення нирок, яке періодично загострюється та затихає. На місці запалення утворюється рубцева тканина, що поступово призводить до ураження всіх частин ниркових клітин (нефронів) і зморщення нирки. Часто хронічний пієлонефрит є наслідком не вилікуваного гострого запалення нирок.

Для хронічного пієлонефриту характерні: розростання рубців, скупчення лімфоцитів і гістіоцитів у тканині між канальцями, а також розширені канальці, деякі з яких заповнені речовиною, схожою на колоїд.

На пізніх стадіях уражаються також ниркові клубочки та судини. Канальці перестають функціонувати та замінюються рубцевою тканиною. Зовні нирка стає нерівною, зменшується в розмірах і виглядає зморщеною через поширене розростання рубців (чого немає при гострому пієлонефриті).

Розрізняють чотири стадії розвитку хронічного пієлонефриту, під час яких ураження ниркових канальців прогресує сильніше, ніж ураження клубочків.

І стадія: Клубочки ще збережені, але збірні канальці рівномірно зменшуються, а між канальцями спостерігається поширене скупчення лімфоцитів і гістіоцитів.

ІІ стадія: Починається склерозування окремих клубочків, атрофія канальців стає більш вираженою, зменшується запалення між канальцями, але розростається рубцева тканина.

ІІІ стадія: Гине значна кількість клубочків, більшість канальців сильно розширені та вистелені низьким епітелієм.

IV стадія: Гине більшість клубочків, рубцева тканина стає щільною, з малою кількістю судин. Нирка значно зменшується і перетворюється на щільні рубці з невеликими острівцями функціонуючої ниркової тканини.

Основними біохімічними маркерами функціональних порушень нирок є креатинін кліренс-тест, сечовина, сечова кислота, азотемія.

Креатинін *(creatinine)* – продукт розпаду креатинфосфату *(creatine phosphate)* в м'язах. Потрапляючи у кров, креатинін виводиться з організму шляхом фільтрації через нирки. Оскільки утворення креатиніну в організмі відбувається постійно в певній кількості, то будь-які коливання рівня його вмісту в крові свідчать про порушення функції нирок.

Креатинін найближчий до ідеальної ендогенної речовини для вимірювання швидкості клубочкової фільтрації. Тому рівень креатиніну найчастіше використовується як показник функції нирок.

Аналіз кліренсу креатиніну полягає в співставленні рівнів його вмісту у крові та сечі. Окрім того, даний аналіз допомагає визначити об'єми ниркової фільтрації. Поняття кліренсу креатиніну й оцінки швидкості клубочкової фільтрації нерозривно пов'язані.

Рівень кліренсу креатиніну дає можливість лікарям розрахувати швидкість клубочкової фільтрації з використанням стандартних формул, використовуючи такі показники як вік, стать, маса тіла, ріст тощо.

Креатинін плазми являє собою майже винятково продукт метаболізму креатину та фосфокреатину в скелетних м'язах, хоча надмірне споживання готового м'яса (що містить креатинін, утворений з креатину нагріванням під час приготування їжі) або надмірне споживання білкових та креатинових добавок для підвищення спортивної продуктивності, також може дещо вплинути на його рівень. Креатинін вільно фільтрується у клубочках і не реабсорбується, але до 15 % активно секретується канальцями. Проте за умов підвищеної ниркової недостатності екскреція креатиніну через шлунково-кишковий тракт зростає. Низькі значення креатиніну в сироватці крові можуть бути також зумовлені м'язовою дистрофією.

Ще одним біохімічним тестом для оцінки функціональної активності нирок є сечовина. За умов нормального потоку крові в нирках та функції нирок близько 40 % відфільтрованої сечовини повторно абсорбується; коли швидкість потоку крові зменшується, пасивна реабсорбція сечовини збільшується. Тому підвищений рівень сечовини у крові свідчить про захворюванні нирок.

Азотемія *(azotemia)* – це стан, який характеризується аномально високим рівнем азоту продуктів білкового обміну (сечовина, креатинін, а також інші азотовмісні сполуки) в крові. Це значно пов'язано з недостатньою або дисфункціональною фільтрацією крові з боку нирок.

Сечова кислота *(uric acid)* – кінцевий продукт обміну пуринів, утворюється в реакції ферментативного окислення ксантину за дії ксантиноксидази *(ксантиноксидази)*.

Підвищення даного показника в крові до аномально високого рівня викликає гіперурикемію *(hyperuricemia)*. Причини гіперурикемії можна розділити на три функціональні типи: збільшення виробництва сечової кислоти; зниження екскреції сечової кислоти та змішаний тип.

Ще одним видом нефропатій є сечокам'яна хвороба (уролітіаз). Захворювання відносять до групи дисметаболічних нефропатій, причинами яких можуть бути застій сечі, інфекції сечостатевої системи, набуті чи успадковані порушення обміну речовин, ендокринні чи онкологічні захворювання, променева

терапія, прийом деяких лікарських препаратів (фторхінолонів, можлива реакція на блокатори рецепторів до ангіотензину), цукровий діабет, гіпер- або гіповітаміноз тощо.

Конкременти можна розділити на ті, що утворилися внаслідок інфекції (інфекційні), й неінфекційні, а також конкременти, що виникли внаслідок генетичних порушень, і конкременти, що утворилися як побічне явище прийому ліків (лікарські).

Розрізняють оксалатну, уратну, цистинову, фосфатну, карбонатну дисметаболічні нефропатії. Ці ж нефропатії можуть зустрічатися в різних комбінаціях, що ускладнює перебіг захворювання. Найчастіше у клінічній практиці зустрічаються кальцієві, представлені солями фосфатної та щавелевої кислот (фосфати й оксалати), і уратні конкременти (солі сечової кислоти).

У більшості пацієнтів спостерігається сечовий синдром з лейкоцитурією або еритроцитурією. Також у сечі можна виявити білок і циліндри, що є показником пошкодження гломерулярного фільтра. Прогресування захворювання проявляється у вигляді розвитку інтерстиціального нефриту, що в подальшому призводить до склерозу і атрофії паренхіми нирки. А це ускладнює перебіг захворювання та сприяє прогресивному погіршенню функції нирок з розвитком хронічної ниркової недостатності.

Незважаючи на різноманітний склад сечових каменів, механізми їх утворення спільні. Оскільки найчастіше утворюються кальцієві камені, то одним із основних факторів, що сприяють їх формуванню, є гіперкальциурія *(hypercalciuria)*. Причини її утворення:

- збільшення кишкового всмоктування при стабільній кістковій масі;
- навіть незначне перевищення кісткової резорбції над синтезом;
- підвищення клубочкової фільтрації і/або зменшення канальцевої реабсорбції.

Зазначимо, що кишечник, кісткова тканина та нирки в метаболізмі кальцію виступають як єдиний орган, тому зміна в одному з них призводить до реакції з боку інших.

Системне порушення мінерального обміну як ускладнення хронічної хвороби нирок

Широко розповсюдженим ускладненням хронічної хвороби нирок є системне порушення мінерального обміну, що проявляється одним або комбінацією кількох станів: відхиленнями метаболізму фосфатів, фактора росту фібробластів 23 (FGF23), кальцію, паратиреоїдного гормону (ПТГ), лужної фосфатази, вітаміну D, порушеннями відновлення кістки, її мінералізації, об'єму, лінійного росту та міцності, кальцифікацією судин чи м'яких тканин.

Зміни кісток виявляються у 25 % хворих на хронічну уремію. Частота кісткової патології коливається в широких межах: від 0 до 85 % через 2 роки від початку лікування.

Виявлено, що ренальна остеодистрофія носить метаболічний характер, і основа її патогенезу – порушення фосфорно-кальцієвого обміну, найбільш ранній і стійкий прояв якого – гіпокальціємія *(hypocalcemia)*.

Прогресуюча втрата маси діючих нефронів внаслідок хронічної хвороби нирок призводить до зниження здатності нирки екскретувати фосфати. У свою чергу підвищення рівня фосфатів у сироватці слугує сигналом для включення компенсаторних механізмів, покликаних підтримувати оптимальний гомеостаз. Так, фактор росту фібробластів 23 (FGF23, гормон фосфатонін), який синтезується остеоцитами і остеобластами у відповідь на гіперфосфатемію, знижує реабсорбцію фосфору у проксимальних канальцях і пригнічує активність 1α-гідроксилази, яка трансформує 25(OH)D на 1,25(OH)2D, зменшуючи D-залежну абсорбцію фосфору в кишечнику. Завдяки цьому компенсаторному механізму рівень фосфору сироватки тривалий час залишається в межах норми, а свідченням надлишкового фосфатного навантаження є підвищення фракційної екскреції фосфору з сечею.

Оскільки постійно підвищений рівень FGF23 необхідний для підтримання нормального сироваткового фосфору, неминуче пролонгується пригнічення синтезу кальцитріолу, що призводить до зниження абсорбції кальцію та розвитку гіпокальціємії.

Отже, початковою подією розвитку мінерально-кісткового порушення поряд із підвищенням рівня сироваткового фосфору та зниженням синтезу кальцитріолу вважається підвищення продукування FGF23.

Дефіцит кальцитріолу з подальшою гіпокальціємією виникає не лише внаслідок інгібуючого впливу FGF23 на активність 1α-гідроксилази, але також зумовлений прогресуючою деструкцією проксимальних канальців, які є місцем синтезу кальцитріолу, додатковою супресією 1α-гідроксилази ацидозом, деякими сполуками, що накопичуються під час уремії (ксантин, сечова кислота), зниженням запасів попередників кальцитріолу (холекальциферолу, ергокальциферолу) через нутрітивні проблеми тощо.

Гіпокальціємія в свою чергу запускає ще один важливий механізм компенсації – підвищує секрецію паратиреоїдного гормону (ПТГ) головними клітинами паращитоподібних залоз. Підтримання рівня кальцію сироватки у вузьких межах вкрай важливо для нормального функціонування всіх систем організму, перш за все серцево-судинної, та передачі сигналу в нейроно-м'язових синапсах.

Швидкість відновлення утрат кальцію здійснюється за рахунок резорбції кісткової тканини, яка слугує легкодоступним резервуаром кальцію в організмі, під впливом ПТГ, що стимулює остеобласти, і в другу чергу – за рахунок активації 1α-гідроксилази, підвищення синтезу D-гормону та збільшення кишкової абсорбції кальцію. Для виведення надлишкового фосфору, який вивільняється з кісткової тканини та всмоктується в кишечнику паралельно з кальцієм, ПТГ проявляє фосфатонічні властивості і подібно до FGF23 знижує реабсорбцію фосфору в проксимальних канальцях.

Фосфорне навантаження, яке зростає з прогресуючою втратою ниркової паренхіми призводить до зростаючої гіперплазії паращитоподібної залози з гіперсекрецією ПТГ і формуванням аденоми. З іншого боку, постійне підвищення швидкості обміну та ремоделювання кістки веде до порушення її архітектоніки, зниження мінералізації та міцності, що підвищує ризик і частоту переломів.

У людей без патології нирок FGF23 інгібує секрецію ПТГ, проте в пацієнтів з хронічною нирковою хворобою цього не відбувається внаслідок дефіциту фактора Klotho, що експресується в ниркових канальцях і паращитоподібній залозі та забезпечує взаємодію FGF23 з рецепторами.

Усім пацієнтам з хронічною хворобою нирок, починаючи з 3 стадії, необхідно контролювати лабораторні показники рівня фосфору, кальцію, ПТГ, активності лужної фосфатази 1С.

Основним джерелом фосфатів є білок. При перевищенні цільового діапазону сироваткового фосфору споживання фосфору з їжею слід обмежити до 800-1000 мг/день з корекцією на харчову потребу білка. На додіалізних стадіях хронічної хвороби нирок доцільно використання вегетаріанської дієти разом з кетоаналогами амінокислот, що дозволяє максимально знизити споживання фосфатів за рахунок меншої біодоступності з рослинного білка.

Запитання та завдання для самоконтролю

1. У чому полягає екскреторна функція нирок?
2. У чому суть клубочкової фільтрації?
3. Назвіть біохімічний склад первинної сечі.
4. Розкрийте біохімічний механізм фільтрації крові у порожнині клубочка нирки.
5. Які фактори визначають швидкість клубочкової фільтрації?
6. Що означає ефективний фільтраційний тиск?
7. Поясніть енергетику процесу ультрафільтрації.
8. Яким способом оцінюють фільтраційну здатність нирок?
9. Поясніть біохімічну суть реабсорбції.
10. Поясніть енергетику процесу реабсорбції.
11. У чому важливість реабсорбції іонів натрію?

12. Який механізм реабсорбції води?
13. У чому особливість реабсорбції глюкози?
14. Розкрийте біохімічну суть канальцевої вибіркової секреції.
15. Як відбувається секреція протонів?
16. Як здійснюється екскреція аміаку?
17. Поясніть гормональну регуляцію сечоутворення.
18. Назвіть основні функції нирок і розкрийте їх суть.
19. Які біохімічні компоненти входять до складу ультрафільтрату?
20. Що означає поняття фільтраційного кліренсу?
21. Які шляхи мембранного транспорту забезпечують реабсорбцію?
22. Наведіть конкретні приклади речовин, які реабсорбуються, та вкажіть шляхи їх реабсорбції.
23. Укажіть хімічний склад сечі.
24. У чому полягає гомеостатична функція нирок?
25. Як реалізується гомеостатична функція нирок?
26. Наведіть характеристику гормонів мозкового шару наднирників.
27. Наведіть характеристику гормонів кори наднирників.
28. Поясніть процес синтезу стероїдних гормонів.
29. Поясніть організацію циркулюючої РААС.
30. Наведіть характеристику реніну як першої ланки РААС.
31. З'ясуйте взаємозв'язок РААС з каллікреїн-кініновою системою.
32. Яка роль тканинних РААС?
33. Поясніть біологічний ефект альдостерону.
34. У чому полягає біологічний ефект ангіотензину II?
35. Назвіть особливості протікання глюконеогенезу в нирках.
36. Яка роль нирок в утворенні активної форми вітаміну D_3 – 1,25-диоксихолекальциферолу й участь його у фосфатнокальцієвому обміні?
37. Яка роль нирок у регуляції еритропоезу?
38. Які метаболічні перетворення білків і пептидів відбуваються у нирках? Розкрийте особливості метаболічних процесів у нирках.
39. Як здійснюється регуляція метаболізму в нирках?

40. У чому проявляється системне порушення мінерального обміну за умов хронічної хвороби нирок?
41. Що складає основу патогенезу ренальної остеодистрофії.
42. Поясніть біохімічний механізм розвитку гіперфосфатемії та гіпокальціємії за умов прогресуючої втрати маси нефронів.
43. Розкрийте біохімічну суть компенсаторних механізмів, які запускаються у відповідь на розвиток гіперфосфатемії.
44. Які біохімічні показники потрібно контролювати хворим на хронічну хворобу нирок?

Тестові завдання для самоконтролю

Основна функція нирок:
а) синтез білків крові
б) екскреторна
в) ендокринна
г) гомеостатична
д) утворення сечовини

Заповніть пропуски: через нирки проходить великий об'єм крові – 1500 л на добу. З цього об'єму відфільтровується … первинної сечі.
а) 2,5 л
б) 180 л
в) 280 л
г) 300 л
д) 4 л

Заповніть пропуски: у клубочках ниркових тілець з плазми крові в процесі … утворюється первинна сеча, ізоосмотична з плазмою крові.
а) ультрафільтрації
б) реабсорбції
в) секреції

Первинна сеча концентрується приблизно в … разів порівняно з вихідним об'ємом за рахунок зворотної фільтрації води.
а) 5
б) 8
в) 10
г) 100
д) 200

Чи може відбуватися глюконеогенез у нирках?
а) ні
б) так

Об'єм плазми крові, який за одиницю часу може бути очищений від конкретної речовини, називається:
а) концентрування і селективний транспорт
б) нирковий кліренс
в) ультрафільтрація
г) реабсорбція

Показник, за яким визначають швидкість ниркової екскреції окремих речовин з крові, – це:
а) нирковий кліренс
б) інтенсивність ультрафільтрації
в) величина реабсорбції

Як правило, сеча має pH:
а) 5,8
б) 7,8
в) 4,5
г) 8,2

Основним джерелом аміаку в нирках є:
а) глутамін
б) аланін
в) аспартат
г) гліцин

Аміак дифундує через клітинні мембрани в порожнину канальця нирок, де з'єднується з протонами, утворюючи … У цій формі він може реабсорбуватися мембранами клітин ниркових трубочок і екскретуватися в сечу.
а) іон амонію
б) сечовину
в) сечову кислоту

При певних змінах обміну речовин виведення аміаку може змінюватися. Вирішальним фактором є pH крові. Якщо pH зсувається в бік закислення (ацидоз), то виведення іонів амонію …
а) посилюється
б) пригнічується

При певних змінах обміну речовин виведення аміаку може змінюватися. Вирішальним фактором є pH крові. При зсуві pH у лужний бік (алкалоз) виведення аміаку:
а) посилюється
б) пригнічується

Який процес забезпечує перехід електролітів і низькомолекулярних компонентів плазми крові до первинної сечі?
а) ультрафільтрації
б) реабсорбції
в) секреції

Нирки надзвичайно ефективно реабсорбують іони натрію з первинної сечі (близько 97 %). Цей важливий процес стимулюється …?..., а інгібується …?.... .
а) альдостерон, натрійуретичний пептид
б) натрійуретичний пептид, альдостерон

Основним субстратом для глюконеогенезу в нирках є:
а) лактат
б) глутамін
в) гліцерол
г) фруктоза

Яку функцію нирок відображає регуляція нирками іонної та кислотно-основної рівноваги внутрішнього середовища організму?
а) екскреторна
б) гомеостатична
в) метаболічна
г) ендокринна

Процес, під час якого з капіляра в капсулу клубочка переходить рідка частина плазми крові з розчиненими в ній низькомолекулярними речовинами, а в порожнині капіляра залишаються білки й інші макромолекули, називається:
а) ультрафільтрацією
б) реабсорбцією
в) секрецією

Чи може пройти через фільтр і потрапити в сечу аномальний білок, у якого порівняно з нормальною білковою молекулою змінені структура, форма, заряд молекули?
а) так
б) ні

«Безбілковим фільтратом плазми крові» називають:
а) первинну сечу
б) вторинну сечу

Рух речовин з порожнини канальця нирки у кров – це:
а) ультрафільтація
б) реабсорбція
в) секреція

У комплексі з іонами натрію шляхом вторинного активного транспорту реабсорбуються:
а) глюкоза
б) амінокислоти
в) кетонові тіла
г) білки

Під час …?... в нирках особливо зростає активність ферментів амоніогенезу, зокрема глутамінази та глутаматдегідрогенази:
1) глутамін —› глутамат + H_2O+NH_3 (фермент глутаміназа)
2) глутамат —› α-кетоглутарат+ NH_3 (фермент глутамат-дегідрогеназа).
а) ацидозу
б) алкалозу

Укажіть правильне твердження:
а) Неактивний ангіотензин I за дії ангіотензин-перетворювального фермента (АПФ) у легенях і плазмі крові перетворюється на активний судинозвужувальний фактор – альдостерон.
б) Ренін запускає перетворення ангіотензиногену в неактивний ангіотензин I.
в) Ангіотензин II – це перша ланка РААС, що синтезується зі свого попередника у клітинах юкстагломерулярного апарату нирки (ЮГА).

Неактивний ангіотензин I за дії ангіотензино-перетворювального фермента (АПФ) в легенях і плазмі крові перетворюється на активний судинозвужувальний фактор:
а) ангіотензин II (А II)
б) ренін
в) альдостерон
г) ангіотензин III

Заповніть пропуски: **перша ланка РААС – ...?..., який являє собою високоспецифічний протеолітичний фермент, що синтезується у клітинах юкстагломерулярного апарату нирки (ЮГА):**
а) ренін
б) ангіотензин II (А II)
в) альдостерон
г) ангіотензин III
д) ангіотензин I

26. Центральною ланкою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи є …, який здійснює множинні фізіологічні ефекти, включаючи стимуляцію секреції альдостерону в клубочковій зоні надниркових залоз, посилення реабсорбції іонів натрію та хлору, а також води, активацію симпатичних нейронів з подальшим вивільненням норадреналіну (потужного вазопресора), пряму вазоконстрикторну дію, яка значно перевищує ефект норадреналіну, та стимуляцію нейрональних механізмів, що контролюють сольовий апетит і спрагу.
а) ангіотензин I
б) ангіотензин II
в) ренін
г) альдостерон

27. Заповніть пропуски: …?... – це основний мінералокортикоїдний гормон, який синтезується у клубочковій зоні коркової речовини наднирників, звільняється під впливом А II і калію, діє через відповідні мінералокортикоїдні рецептори.
а) альдостерон
б) адреналін
в) вазопресин

ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ ТА СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

Що є структурно-функціональної одиницею нирок?
а) нейрон
б) нефрон
в) саркомер
г) міоцит
д) петля Генлі

Питома вага сечі зазвичай коливається в діапазоні:
а) 0,25-0,62 г/мл
б) 0,65-0,84 г/мл
в) 1,015-1,022 кг/л
г) 1,18-1,28 г/мл
д) 1,75-2,25 кг/л

Питома вага сечі підвищується при:
а) олігоурії
б) поліурії
в) нецукровому діабеті
г) всіх перелічених патологіях

За фізіологічних умов у людини, яка харчується змішаною їжею, сеча має pH:
а) 2,8-4,0
б) 5,3-6,5
в) 1,6-2,6
г) 7,0-7,5
д) 1,0-9,0

До неорганічних компонентів сечі належать:
а) Cl^-
б) SO_4^{2-}
в) K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}
г) NH_4^+,HPO_4^{2-}
д) все перелічене вірно

До органічних складових сечі належать:
а) сечовина
б) сечова кислота
в) креатинін, креатин
г) амінокислоти та їх похідні
д) все перелічене вірно

До патологічних компонентів сечі належить:
а) глюкоза
б) креатинін
в) сечова кислота
г) сечовина
д) гіпурова кислота

Протеїнурія – це поява в сечі...
а) ацетону
б) протеїну
в) глюкози
г) крові
д) білірубіну

Кетонурія – це поява в сечі...
а) ацетону
б) протеїну
в) глюкози
г) крові
д) білірубіну

Гематурія – це поява в сечі...
а) ацетону
б) протеїну
в) глюкози
г) крові
д) білірубіну

Реабсорбцію води у ниркових канальцях прискорює гормон:
а) адреналін
б) вазопресин
в) інсулін
г) тироксин
д) глюкагон

Проміжним метаболітом синтезу креатиніну, що утворюється в нирках, є:
а) креатин
б) креатинін
в) креатинфосфат
г) гуанідинацетат

Виведення глюкози із сечею не залежить від:
а) швидкості гліколізу
б) швидкості клубочкової фільтрації
в) інтенсивності всмоктування глюкози у кишечнику
г) канальцевої реабсорбції

Назвіть ензим початкового етапу синтезу креатину, який переносить амідинову групу аргініну на гліцин:
а) гліцинамідінотрансфераза
б) аланінамінотрансфераза
в) креатинфосфокіназа
г) глюкокіназа
д) гуанідинацетатметилтрансфераза

За участю якого ензиму в ниркових канальцях відбувається дисоціація вугільної кислоти?
а) карбоангідрази
б) КФК
в) АСТ
г) АЛТ
д) ЛДГ

Нирки беруть участь в утворенні гормонів:
а) кальцитріолу, еритропоетину
б) паратгормону
в) тироксину
г) інсуліну

Нирковий поріг для глюкози:
а) 6 ммоль/л
б) 10 ммоль/л
в) 0,10 ммоль/л
г) 15 ммоль/л

Механізм перетворення ангіотензиногену на декапептид ангіотензин-І – це:
а) частковий протеоліз
б) ковалентна модифікація
в) гідроксилювання
г) переамінування
д) фосфорилювання

За допомогою яких механізмів нирки беруть участь у регуляції кислотно-основної рівноваги?
а) регенерації іонів бікарбонату
б) виведення іонів водню
в) амоніогенезу, ацидогенезу
г) утворення нелетких кислот
д) реабсорбції іонів бікарбонату

У хворого питома вага сечі від 1,001 до 1,003. Виділення сечі коливається від 5 до 20 л на добу. Вміст глюкози у крові 5,0 ммоль/л, у сечі глюкоза відсутня. Можлива причина:
а) підвищення секреції кортизолу
б) зниження секреції вазопресину (нецукровий діабет)
в) підвищення секреції вазопресину
г) зниження секреції інсуліну
д) підвищення секреції інсуліну

Амоніогенез – це:
а) утворення аміаку та його екскреція у вигляді амонійних солей
б) синтез іону амонію
в) спосіб синтезу аміаку
г) синтез глутамату

Що є субстратом глутамінази у процесі амоніогенезу?
а) тирозин
б) глутамін
в) глутамат
г) гліцин
д) гістидин

Виберіть правильне твердження, яке відображає залежність активності глутамінази від pH середовища:
а) фермент глутаміназа активується у лужному середовищі
б) фермент глутаміназа активний тільки при нейтральних значеннях pH
в) фермент глутаміназа активується у кислому середовищі
г) pH середовища не впливає на ферментативну активність глутамінази

Виберіть правильне твердження:
а) при алкалозі екскреція катіону амонію з сечею вища, ніж при ацидозі
б) при ацидозі інгібується ферментативна активність глутамінази
в) при алкалозі екскреція катіону амонію з сечею нижча, ніж при ацидозі
г) при алкалозі підвищується ферментативна активність глутамінази

Виберіть правильну послідовність метаболізму креатину:
а) аргінін + гліцин → гуанідинацетат → креатин → креатин-фосфат → креатинін
б) аргінін + гліцин → креатин → креатинін
в) аргінін + глутамін → креатинін → креатин
г) аргінін + гліцин → креатинін → креатин
д) креатин → гуанідінацетат → креатинін

Поліурія – це:
а) збільшення добової кількості сечі
б) зменшення добової кількості сечі
в) припинення виділення сечі
г) зміна співвідношення денного та нічного діурезу в сторону останнього
д) виділення сечі з однаковою густиною

Ніктурія – це:
а) збільшення добової кількості сечі
б) зменшення добової кількості сечі
в) припинення виділення сечі
г) зміна співвідношення денного та нічного діурезу в сторону останнього
д) виділення сечі з однаковою густиною

Олігурія – це:
а) збільшення добової кількості сечі
б) зменшення добової кількості сечі
в) припинення виділення сечі
г) зміна співвідношення денного та нічного діурезу в сторону останнього
д) виділення сечі з однаковою густиною

При порушенні процесів реабсорбції в ниркових канальцях в сечі виявляється:
а) сечовина
б) білок
в) холестерол
г) білірубін
д) глюкоза

Під впливом альдостерону відбувається:
а) підвищення реабсорбції води в нирках
б) збільшення реабсорбції натрію
в) збільшення виведення води нирками
г) збільшення виведення калію

Зниження кількості виділення креатиніну з сечею за добу спостерігається при:
а) голодуванні
б) важкій фізичній роботі
в) нирковій недостатності
г) порушеннях функцій печінки

Наслідком порушенням фільтраційної здатності нирок є поява в сечі:
а) білірубіну
б) альбуміну
в) глюкози
г) уратів

До гормонів, які регулюють реабсорбцію води в канальцях нирок, належить:
а) окситоцин
б) адреналін
в) кортизол
г) інсулін
д) вазопресин

Урати утворюються в сечових шляхах при високій концентрації:
а) сечової кислоти
б) сечовини
в) білірубіну
г) щавлевої кислоти
д) індикану

Для оцінки кліренсу нирок можна визначити концентрацію у крові/сечі:
а) сечовини
б) глюкозаміну
в) білірубіну
г) креатину
д) креатиніну

У пацієнта спостерігається підвищений рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові. Який процес у нирках, найімовірніше, порушений?
а) канальцева реабсорбція
б) клубочкова фільтрація
в) канальцева секреція
г) утворення активної форми вітаміну D_3

Під час аналізу сечі виявлено значну кількість глюкози, хоча рівень глюкози у крові в межах норми. Який процес у нирках може бути порушений?
а) клубочкова фільтрація
б) канальцева реабсорбція глюкози
в) канальцева секреція глюкози
г) синтез еритропоетину

У пацієнта діагностовано гіпертонічну хворобу. Яка з перелічених біологічно активних речовин, що синтезуються в нирках або впливають на них, відіграє ключову роль у регуляції артеріального тиску?
а) еритропоетин
б) 1,25-дигідроксихолекальциферол
в) ренін
г) сечовина

При обстеженні у пацієнта виявлено знижений рівень еритроцитів у крові (анемія) та хронічне захворювання нирок. Дефіцит синтезу якої речовини в нирках може бути причиною анемії?
а) ренін
б) ангіотензин II
в) альдостерон
г) еритропоетин

У пацієнта спостерігається підвищена екскреція білка з сечею (протеїнурія). Порушення якого бар'єру в нирках є найбільш імовірною причиною цього стану?
а) мембрани епітеліальних клітин канальців

б) клубочкового фільтра
в) стінок кровоносних судин нирок
г) базальної мембрани капсули Боумена

Який гормон стимулює реабсорбцію іонів натрію та хлору в дистальних канальцях нирок, сприяючи затримці води в організмі?
а) передсердний натрійуретичний пептид
б) антидіуретичний гормон (вазопресин)
в) альдостерон
г) паратгормон

У пацієнта діагностовано ниркову недостатність, що призвело до порушення кислотно-основного балансу (ацидозу). Який процес у нирках, спрямований на регуляцію pH крові, найімовірніше, порушений?
а) фільтрація бікарбонату
б) реабсорбція глюкози
в) секреція іонів водню
г) синтез сечовини

Яка речовина, що утворюється в нирках, є активною формою вітаміну D_3 і відіграє важливу роль у регуляції обміну кальцію та фосфатів?
а) холекальциферол
б) 25-гідроксихолекальциферол
в) 1,25-дигідроксихолекальциферол
г) ергокальциферол

У пацієнта спостерігається зниження артеріального тиску. Який гормон, що вивільняється нирками у відповідь на це, запускає каскад реакцій, спрямованих на підвищення тиску?
а) еритропоетин
б) альдостерон
в) ренін
г) вазопресин

Який процес у нирках забезпечує виведення з організму лікарських препаратів та інших чужорідних речовин?
а) клубочкова фільтрація (для низькомолекулярних)
б) канальцева реабсорбція
в) канальцева секреція (активний транспорт)
г) пасивна дифузія води

У пацієнта після тривалого приймання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) виявлено зниження швидкості клубочкової фільтрації. Який механізм дії НПЗП може бути причиною цього?
а) підвищення синтезу простагландинів, що розширюють аферентні артеріоли
б) пригнічення синтезу простагландинів, що підтримують тонус аферентних артеріол
в) стимуляція синтезу ангіотензину II
г) зниження секреції реніну

Під час аналізу сечі виявлено підвищений рівень кетонових тіл. Який метаболічний стан може призвести до цього та стимулювати глюконеогенез у нирках?
а) гіпергідратація
б) алкалоз
в) голодування
г) гіперінсулінемія

У пацієнта з хронічною нирковою недостатністю розвинулася гіперкаліємія (підвищений рівень калію в крові). Який процес у нирках, що відповідає за виведення калію, найімовірніше, порушений?
а) реабсорбція калію в проксимальних канальцях
б) секреція калію в дистальних канальцях
в) фільтрація калію у клубочках
г) зв'язування калію з протеїнами плазми

Який гормон безпосередньо впливає на проникність збірних трубочок нирок для води, регулюючи так об'єм сечі?
а) альдостерон
б) ангіотензин II
в) антидіуретичний гормон (вазопресин)
г) передсердний натрійуретичний пептид

При аналізі крові у пацієнта виявлено низький рівень бікарбонату (метаболічний ацидоз). Який процес у нирках відіграє ключову роль у відновленні нормального рівня бікарбонату в крові?
а) екскреція бікарбонату з сечею
б) реабсорбція бікарбонату в проксимальних канальцях
в) секреція іонів амонію
г) фільтрація бікарбонату в клубочках

У пацієнта з неконтрольованим цукровим діабетом спостерігається поліурія (збільшене сечовиділення). Який механізм складає основу цього симптому, пов'язаний з функцією нирок?
а) зниження реабсорбції води через дефіцит вазопресину
б) підвищена фільтрація глюкози, що перевищує транспортний максимум реабсорбції води
в) зниження клубочкової фільтрації
г) підвищена секреція натрійуретичних пептидів

Який метаболіт азотистого обміну в нормі є основним шляхом виведення азоту з організму та синтезується в печінці?
а) сечова кислота
б) креатинін
в) аміак
г) сечовина

У пацієнта виявлено підвищений рівень сечової кислоти в крові (гіперурикемія) й ознаки ураження нирок. Який процес у нирках може бути порушений, призводячи до затримки сечової кислоти?
а) фільтрація сечової кислоти

б) реабсорбція сечової кислоти
в) секреція сечової кислоти
г) синтез сечової кислоти в нирках

Який пептид, що синтезується в передсердях серця у відповідь на збільшення об'єму крові, призводить до збільшення виведення натрію та води нирками?
а) ангіотензин II
б) альдостерон
в) антидіуретичний гормон
г) передсердний натрійуретичний пептид

У пацієнта з тривалою нирковою недостатністю спостерігається остеодистрофія (ураження кісток). Порушення синтезу якої речовини в нирках може бути однією з причин цього ускладнення?
а) еритропоетин
б) ренін
в) 1,25-дигідроксихолекальциферол
г) ангіотензин II

Установіть відповідність між речовиною та її основним шляхом виведення нирками.

Речовина	Шлях виведення
Сечовина	Секреція
Глюкоза	Фільтрація
Креатинін	Реабсорбція
Іони H^+	Фільтрація без реабсорбції

Установіть відповідність між біохімічним показником і функцією нирок, яку він оцінює.

Показник	Функція нирок
Сечовина	Концентраційна
Осмомолярність сечі	Екскреторна
Рівень еритропоетину	Ендокринна
Креатинін у плазмі крові	Фільтраційна

Установіть відповідність між лабораторним тестом і його клінічним значенням при оцінці функціонального стану нирок.

Лабораторний тест	Значення
Проба Зимницького	Оцінка клубочкової фільтрації
Кліренс креатиніну	Добова зміна концентрації сечі
Добова протеїнурія	Оцінка втрат протеїну
Рівень сечової кислоти	Метаболізм пуринів

Установіть відповідність між нирковою патологією та характерним показником.

Патологія	Клініко-біохімічний показник
Гостра ниркова недостатність	Гематурія, протеїнурія
Хронічна ниркова недостатність	Різке підвищення креатиніну
Гломерулонефрит	Зниження ШКФ
Цукровий діабет (нефропатія)	Мікроальбумінурія

Установіть відповідність між сегментом нефрону та біохімічним процесом.

Сегмент нефрону	Біохімічний процес
Проксимальний каналець	Активна реабсорбція глюкози
Петля Генле	Концентрація сечі
Дистальний каналець	Регуляція pH
Збірна трубочка	Вплив антидіуретичного гормону

Установіть відповідність між гормоном і його біологічною дією на нирки.

Гормон	Біологічна дія
Альдостерон	Реабсорбція Ca^{2+}
Паратгормон	Реабсорбція Na^{+}
Натрійуретичний пептид	Реабсорбція води
Антидіуретичний гормон	Зменшення реабсорбції Na^{+}

Установіть відповідність між порушенням функції нирок і наслідками.

Порушення	Наслідок
Зниження фільтрації	Затримка іонів H^+
Порушення реабсорбції	Азотемія
Зниження секреції	Глюкозурія
Порушення концентрації	Ізостенурія

Установіть відповідність між біохімічним показником та його референсними значеннями (приблизно).

Показник	Референтні значення (в середньому)
Креатинін (плазма)	2,5–8,3 ммоль/л
Сечовина	60–110 мкмоль/л
Сечова кислота	~90–120 мл/хв
Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)	150–420 мкмоль/л

Установіть відповідність між біохімічним аналізом і досліджуваним біологічним матеріалом.

Аналіз	Біологічний матеріал для дослідження
Креатинін	Кров, сеча
Альбумінурія	Сеча
Осмолярність	Кров + сеча
Швидкість клубочнової фільтрації (розрахунок)	Сеча

Сталість внутрішнього середовища досягається процесами виділення надлишку води, електролітів і кінцевих метаболітів. Основний регулюючий орган у цих процесах – нирки, які утворюють великий об'єм фільтрату плазми та вибірково зберігають розчинні речовини і воду.

- ✓ Назвіть процеси, які охоплює сечоутворення, та в яких структурах нефрону вони відбуваються.

- ✓ Яка кількість первинної сечі утворюється за добу та ультрафільтрату за 1 хвилину, яка кількість сечі виділяється за добу у здорової людини?
- ✓ Поясніть термінологію (анурія, олігурія, поліурія, ніктурія) та назвіть патологічні стани які вони характеризують.

Для забезпечення життєдіяльності організму та нормальних процесів метаболізму велике значення має сталість pH крові. Відомо, що нирки відіграють важливу роль у підтримці кислотно-основної рівноваги крові.

- ✓ Обґрунтуйте роль нирок у регуляції кислотно-основної рівноваги.
- ✓ Назвіть референсні величини pH крові.
- ✓ Поясніть терміни «ацидогенез» і «амоніогенез» та їх механізми.

Хворому, що страждає на хронічну ниркову недостатність і лікується протягом 5 років (але в останній час ліки не дають позитивного результату), лікар призначив діаліз, який для нього життєво необхідний.

- ✓ Що таке «діаліз» і що складає його основу?
- ✓ Які симптоми хронічної ниркової недостатності усуває діаліз, а які наслідки ХНН діаліз не відновлює?

Під час дослідження електролітного складу сироватки крові встановили, що вміст натрію – 175 ммоль/л (норма 135-155 ммоль/л), калію – 4,0 ммоль/л (норма 3,5-5,5 ммоль/л), кальцію – 2,5 ммоль/л (норма 2,25-2,7 ммоль/л).

- ✓ Прокоментуйте результати аналізу.
- ✓ Як за цих умов змінюється осмотичний тиск крові?
- ✓ Які клінічні симптоми характерні для цього порушення?

У пацієнта після тривалого прийому діуретиків спостерігається прискорене серцебиття та порушення серцевого ритму.

- ✓ Яке порушення електролітного балансу характерне для такого стану?

- ✓ Що є причиною цього порушення?
- ✓ Який гормон відповідає за регуляцію цього електроліту у крові?

У жінки з хронічною нирковою недостатністю підвищено артеріальний тиск, при цьому у крові виявлено високий рівень реніну.

- ✓ Чим зумовлено підвищення концентрації реніну за цих умов?
- ✓ Яка регуляторна система активується і який її метаболіт викликає звуження судин?
- ✓ Як змінюється рівень натрію та калію у крові при цьому?

Пацієнт із захворюванням нирок скаржиться на крихкість кісток. Уміст кальцію в крові – 1,98 ммоль/л.

1. Як інтерпретувати лабораторні показники?
2. Яка причина розвитку вказаного порушення?
3. Який гормон бере участь у регуляції кальцієвого обміну в нирках та в чому полягає його біологічна роль?

У хворого з нирковою патологією діурез складає 450 мл/добу. У крові виявлено: сечовина – 11,2 ммоль/л, креатинін – 215 мкмоль/л.

- ✓ Як трактувати отримані результати лабораторного дослідження?
- ✓ Яка функція нирок порушена?
- ✓ Який додатковий показник використовують для оцінки цієї функції?

У пацієнта з хворобою нирок: сечовина – 5,8 ммоль/л, креатинін – 82 мкмоль/л, глюкоза в крові – 5,2 ммоль/л, глюкоза в сечі – 2,2%.

- ✓ Як пояснити результати аналізу?
- ✓ Яка функція нирок порушена?
- ✓ В якому відділі нефрона виникає це порушення?

У хворого з ураженням нирок рівень загального білка в крові – 52 г/л, альбуміну – 26 г/л.

- ✓ Як інтерпретувати ці лабораторні показники? Який патологічний стан вони відображають? У чому причина цього стану?
- ✓ Який основний клінічний прояв спостерігається при цьому і що його зумовлює?
- ✓ Як змінюється дія та токсичність аспірину в умовах зниженого вмісту альбумінів у крові?

Протягом доби з їжею в організм людини надійшло 68 г білка. За цей же час із сечею виведено 13,5 г азоту. Визначте характер азотного балансу та його біохімічне значення.

- ✓ Яка кількість азоту міститься у 68 г білка?
- ✓ Що таке азотний баланс і в яких ситуаціях він буває позитивним або негативним?
- ✓ Які процеси визначають зміну азотного балансу в організмі?

У здорової людини за добу із сечею виводиться 18 г загального азоту. Якщо при цьому виділення сечовини складає 32 г на добу, обчисліть відсоткову частку азоту сечовини від загальної кількості азоту. Оцініть діагностичне значення цього показника.

- ✓ Скільки грамів азоту міститься у 32 г сечовини?
- ✓ Яке клініко-біохімічне значення має визначення азоту сечовини в добовій сечі?
- ✓ За яких патологічних станів відбувається зміна частки сечовини в загальному азоті сечі?

У крові людини вміст глюкози становить 13,5 ммоль/л, при цьому нирковий поріг для глюкози – 10 ммоль/л. Об'єм циркулюючої крові – 5 л. Розрахуйте, скільки грамів глюкози може бути виведено із сечею за добу. Назвіть типи глюкозурій та їх можливі причини.

- ✓ Як розрахувати масу глюкози, яка перевищує нирковий поріг?

- ✓ Які механізми забезпечують реабсорбцію глюкози в ниркових канальцях?
- ✓ Які відмінності між аліментарною, нирковою та діабетичною глюкозурією?

Пацієнт, дотримуючись порад лікаря, зменшив споживання м'яса та риби, натомість збільшив частку овочів і фруктів у раціоні. Як така зміна харчування впливає на кислотність сечі? Чи зміниться рівень сечовини в сечі?

- ✓ Як рослинна їжа впливає на pH сечі?
- ✓ Як протеїнове навантаження пов'язане з рівнем сечовини в сечі?
- ✓ Чому сеча стає менш кислою за переважно вегетаріанського харчування?

Після внутрішньовенного введення сахарози спостерігається посилене сечовиділення. Обґрунтуйте механізм такого ефекту. Чи спричинить пероральне вживання сахарози подібну реакцію?

- ✓ Чому сахароза викликає осмотичний діурез при парентеральному введенні?
- ✓ У чому відмінність між внутрішньовенним та пероральним шляхом уведення сахарози?
- ✓ Які механізми реабсорбції в ниркових канальцях забезпечують фільтрацію цукрів?

У пацієнта з'явилася глюкоза в сечі, хоча рівень вживання вуглеводів не змінився. Також виявлено підвищення рівня амонійних солей у сечі. Вкажіть імовірну причину цих змін і запропонуйте додаткові обстеження.

- ✓ Який зв'язок між глюкозурією та ацидозом?
- ✓ Чому при ацидозі активується амоніогенез у нирках?
- ✓ Яке захворювання може проявлятися глюкозурією без зміни харчування?

У деяких лижників після тривалого фізичного навантаження на холоді виявлено протеїн у сечі. Чому в здорових осіб може виникати транзиторна протеїнурія?

- ✓ Які механізми можуть призводити до зворотної (фізіологічної) протеїнурії?
- ✓ Як холод та фізичне навантаження впливають на ниркову гемодинаміку?
- ✓ Які види протеїнурій відрізняють за механізмом виникнення?

В аналізі сечі пацієнта виявлено глюкозу, хоча рівень глюкози у крові – в межах норми. Чи можлива глюкозурія без гіперглікемії? Як перевірити достовірність результатів?

- ✓ Які ниркові порушення можуть спричинити глюкозурію при нормоглікемії?
- ✓ Що таке нирковий поріг для глюкози?
- ✓ Які ще речовини можуть давати хибнопозитивну реакцію на глюкозу в сечі?

Пацієнтка 40 років звернулась зі скаргами на набряки обличчя та нижніх кінцівок. Аналіз сечі показав протеїн – 4,2 г/добу, гіпоальбумінемія – 28 г/л.

- ✓ Який синдром найбільш ймовірний у цієї пацієнтки?
- ✓ Який тип ураження нефрону найбільш вірогідний?
- ✓ Чим небезпечна стійка гіпопротеїнемія?
- ✓ Як зміниться осмотичний тиск плазми?

Чоловік 60 років з хронічною нирковою недостатністю має креатинін плазми 0,3 ммоль/л, ШКФ за Кокрофтом-Голтом – 35 мл/хв.

- ✓ Як класифікують ступінь зниження ШКФ?
- ✓ Які біохімічні наслідки можна очікувати при такому ШКФ?
- ✓ Які речовини накопичуються у крові при зниженні фільтрації?
- ✓ Який діагностичний показник найінформативніший для оцінки функції клубочків?

Пацієнт із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності має підвищений вміст лактату в плазмі крові, pH крові – 7,15, гідрокарбонат – знижений.

- ✓ Який тип ацидозу в цього пацієнта?
- ✓ Чому лактат накопичується при хронічній нирковій недостатності?
- ✓ Як нирки беруть участь у кислотно-основному балансі?
- ✓ Які існують методи корекції ацидозу при уремії?

Чоловік 30 років, бодібілдер. У нього підвищений рівень креатиніну в крові – 140 мкмоль/л, функція нирок не порушена.

- ✓ Поясніть чи завжди підвищення креатиніну свідчить про патологію.
- ✓ Які фактори можуть впливати на рівень креатиніну?
- ✓ Який інший показник можна використати для точнішої оцінки ШКФ?
- ✓ Як перевірити реальну функцію нирок у цьому випадку?

Пацієнт після тривалого шоку має знижений діурез, підвищений вміст креатиніну та сечовини, натрій у сечі – 60 ммоль/л.

- ✓ На Вашу думку, який тип ниркової недостатності найімовірніший?
- ✓ Як відрізнити преренальну від ренальної недостатності за лабораторією?
- ✓ Чому натрій у сечі підвищений при ураженні канальців?
- ✓ Як змінюється фракційна екскреція натрію при гострому канальцевому некрозі?

Пацієнт з нецукровим діабетом має гіпотонічну сечу: густина – 1,002, осмолярність – 150 мОсм/л. Добовий діурез – 6 л.

- ✓ Поясніть чим зумовлений високий діурез.
- ✓ Який гормон відіграє ключову роль у цій патології?
- ✓ Як зміниться склад плазми крові при тривалому водовиведенні?

Пацієнт споживає багато протеїну. Концентрація сечовини в сечі – 450 ммоль/л, діурез – 2 л.

- ✓ Пригадайте скільки сечовини виводиться за добу.
- ✓ Яка роль сечовини у діагностиці ниркової функції?
- ✓ Чому при надлишку протеїну зростає рівень сечовини?
- ✓ Чи завжди підвищений вміст сечовини у крові свідчить про ураження нирок?

Пацієнт втратив велику кількість рідини при кишковій інфекції. Концентрація натрію в сечі – 12 ммоль/л, у плазмі – 145 ммоль/л.

- ✓ Обгрунтуйте, як організм реагує на дегідратацію з боку нирок.
- ✓ Які гормони регулюють натрійурез у цій ситуації?
- ✓ Чому натрій у сечі знижений?
- ✓ Як змінюється осмолярність сечі?

Пацієнтка 35 років звернулася із симптомами слабкості та набряків. Для оцінки функції нирок зібрано добову сечу. У пацієнтки концентрація креатиніну в сироватці становить 0,1 ммоль/л, у сечі – 8,0 ммоль/л. Об'єм сечі, зібраної за 24 години, – 1,2 л.

- ✓ Обчисліть кліренс креатиніну (в мл/хв) для оцінки швидкості клубочкової фільтрації.

У чоловіка 65 років з артеріальною гіпертензією спостерігається підвищення рівня креатиніну. Концентрація креатиніну в сироватці крові становить 120 мкмоль/л.

- ✓ Використовуючи формулу Кокрофта-Голта, обчисліть швидкість клубочкової фільтрації для чоловіка 65 років із масою тіла 70 кг.

Пацієнтка з підозрою на уремію пройшла аналіз сечі. Концентрація сечовини в сечі – 400 ммоль/л. Добовий діурез – 1,5 л.

- ✓ Розрахуйте добову екскрецію сечовини в ммоль і зробіть перерахунок у грамах (1 ммоль сечовини ≈ 0,06 г).

У пацієнта з цукровим діабетом II типу виявлено глюкозу в сечі. Концентрація глюкози в сечі – 30 ммоль/л. Концентрація в плазмі – 10 ммоль/л. Діурез – 1000 мл/добу.

- ✓ Обчисліть кліренс глюкози (в мл/хв). Чи перевищено нирковий поріг?

У пацієнта в результатах аналізів зазначено: концентрація креатиніну в сечі – 10 ммоль/л, концентрація креатиніну в плазмі – 0,1 ммоль/л, концентрація натрію в сечі – 80 ммоль/л, концентрація натрію в плазмі – 140 ммоль/л.

- ✓ Використовуючи вказані значення, розрахуйте фракційну екскрецію натрію (у %).

Пацієнт споживає багато води протягом дня, скаржиться на часте сечовипускання. Добовий діурез – 2,0 л. Сумарна кількість розчинених речовин у сечі – 60 г.

- ✓ Визначте орієнтовну відносну густину сечі (норма 1,005–1,030), враховуючи: 30 г речовин на 1 л підвищують густину на 0,010.

У пацієнта з нефротичним синдромом виявлено протеїнурію. Концентрація протеїну в сечі – 0,3 г/л. Добовий діурез – 1200 мл.

- ✓ Розрахуйте добову втрату протеїну з сечею. Чи відповідає вона критеріям нефротичного діапазону (>3 г/добу)?

У пацієнта з підозрою на хронічну ниркову недостатність концентрація сечовини в сечі – 500 ммоль/л, концентрація в плазмі – 5,0 ммоль/л, добовий діурез – 2 л.

- ✓ Обчисліть кліренс сечовини (в мл/хв) для оцінки ниркової функції.

Пацієнт в умовах стаціонару отримує: вода – 1200 мл, чай – 300 мл, суп – 500 мл. Втрати за добу становлять: сеча – 1500 мл, кал – 200 мл, невідчутні втрати через шкіру і легені – 700 мл.

- ✓ Розрахуйте водний баланс (позитивний, негативний чи рівноважний).

У пацієнта з подагрою виміряна концентрація сечової кислоти в сечі, що становить 3,5 ммоль/л, добовий діурез – 1600 мл.

- ✓ Визначте загальну кількість сечової кислоти, що виводиться за добу, у ммоль.

Література

1. Копильчук Г.П. Функціональна біохімія: підручник. Чернівці: Чернівецький нац. ун-т. 2018. 341 с.
2. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини. Тернопіль. «Укрмедкнига». 2001. 736 с.
3. Тарасенко Л.М., Григоренко В.К., Непорада К.С. Функціональна біохімія: підручник (видання друге) / За ред. Л. М. Тарасенко. Вінниця: Нова Книга, 2007. 384 с.
4. Функціональна біохімія: підручник / Н.О. Сибірна, Г.Я. Гачкова, І.В. Бродяк, К.А. Сибірна, М.Р. Хохла, М.В. Сабадашка; за ред. Н. О. Сибірної. Львів: ЛНУ ім. І. Франка. 2018. 643 с.
5. Newsholme E., Leech T. Functional Biochemistry in Health and Disease: 2nd edition. Publisher «Wiley». 2010. 560 p.
6. Бойків Д.П., Бондарчук Т.І., Іванків О.Л. та ін. Біохімічні показники в нормі і при патології: навчальний довідник / За ред. О.Я. Солярова. К.: Медицина, 2007. 320 с.
7. Harris J.R. Subcellular Biochemistry: Cholesterol Binding and Cholesterol Transport Proteins: Structure and Function in Health and Disease. Publisher «Springer». 2012. 632 p.
8. Conte F., van Buuringen N., Voermans N.C., Lefeber D.J. Galactose in human metabolism, glycosylation and congenital metabolic diseases: Time for a closer look. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2021 Aug; 1865(8):129898. doi: 10.1016/j.bbagen.2021.129898.
9. Hannou S.A., Haslam D.E., McKeown N.M., Herman M.A. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2018 Feb 1; 128(2):545-555. doi: 10.1172/JCI96702.
10. Kontush A., Lindahl M., Lhomme M., Calabresi L., Chapman M.J., Davidson W.S. Structure of HDL: particle subclasses and molecular components. *Handb Exp Pharmacol.* 2015; 224:3-51. doi: 10.1007/978-3-319-09665-0_1.
11. Wang Y., Yutuc E., Griffiths W.J. Cholesterol metabolism pathways - are the intermediates more important than the products? *FEBS J.* 2021 Jun; 288(12):3727-3745. doi: 10.1111/febs.15727.

12. Cigliola V., Allagnat F., Berchtold L.A., Lamprianou S., Haefliger J.A., Meda P. Role of Connexins and Pannexins in the Pancreas. *Pancreas.* 2015 Nov; 44(8):1234-44. doi: 10.1097/MPA.0000000000000378.
13. Sun Y., Lu X., Danser A.HJ. Megalin: a Novel Determinant of Renin-Angiotensin System Activity in the Kidney? *Curr Hypertens Rep.* 2020 Mar 14;22(4):30. doi: 10.1007/s11906-020-01037-1.
14. Норми лабораторних досліджень: https://www.dnk-lab.com.ua/uk/normi-biohimichnih-analiziv/
15. Mandato C., Di Nuzzi A., Vajro P. Nutrition and Liver Disease. *Nutrients.* 2017; 10(1):9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793237/
16. Gautheron J., Gores G.J., Rodrigues C.M.P. Lytic cell death in metabolic liver disease. *J Hepatol.* 2020 73(2):394-408. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7371520/

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА 3
БІОХІМІЯ КРОВІ 4
Загальна характеристика крові. Основні фізико-хімічні параметри крові 4
Функції крові 4
Основні фізико-хімічні показники 5
Осмотичний тиск плазми 6
Онкотичний тиск 6
Ізойонія 7
Протеїни плазми крові 8
Ензими плазми крові 12
Протеїнази й антипротеїнази 13
Небілкові азотисті речовини крові 13
С-реактивний протеїн як маркер запалення в організмі 14
Біохімія клітин крові 15
Еритроцити 15
Швидкість осідання еритроцитів 16
Гемоглобін як основний протеїн еритроцитів 17
Неензиматичне глікування гемоглобіну та його роль в діагностиці цукрового діабету 24
Біохімія еритроцитів 26
Прооксидантно-антиоксидантна система еритроцитів 26
Розпад гемоглобіну. Жовчеві пігменти 29
Види жовтяниць 31
Обмін заліза 32
Роль гаптоглобіну в обміні заліза 33
Синтез гему 36
Лейкоцити 37
Тромбоцити – без'ядерні клітини 40
Кислотно-основна рівновага 40
Буферні системи 42
Система гемостазу 44

Запитання та завдання для самоконтролю 50
Тестові завдання для самоконтролю 51
ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ
ТА СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ 69

БІОХІМІЯ ПЕЧІНКИ 104
Хімічний склад печінки 104
Різновиди клітин печінки 104
Функції печінки 106
Обмін вуглеводів у печінці 109
Утилізація фруктози печінкою 114
Утилізація галактози печінкою 116
Вплив етанолу на метаболізм вуглеводів 117
Обмін ліпідів у печінці 118
Транспортні форми ліпідів 120
Механізм утворення ЛДНГ 121
Кетонові тіла 122
Синтез фосфоліпідів у печінці 123
Синтез холестеролу 124
Жирове переродження печінки 125
Обмін азоту в печінці 126
Біохімічна трансформація 129
Мікросомальне окислення 130
Каталітичний цикл цитохрому Р450 131
Знешкодження нормальних метаболітів 134
Індикаторні ензими печінки 136
Біохімічні показники функціонального стану печінки 137
Метаболічні гепатопатології 138
Гепатостеатоз 138
Метаболізм алкоголю в печінці 138
Токсичні пошкодження печінки ксенобіотиками 141
Метаболічні порушення в печінці як основа
для розвитку жовчокам’яної хвороби 142

Жовчокам'яна хвороба як підґрунтя для розвитку
метаболічного синдрому 147
Запитання та завдання для самоконтролю 148
Тестові завдання для самоконтролю 151
ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ ТА СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ 163

БІОХІМІЯ НИРОК 202
Функції нирок 202
Екскреторна функція нирок 203
Ультрафільтрація 203
Реабсорбція 206
Секреція 209
Сеча 210
Гормональна регуляція сечоутворення 212
Гомеостатична функція нирок 214
Ендокринна функція нирок 216
Організація циркулюючої
ренін-ангіотензин-альдостеро-нової системи 221
Тканинні РААС 228
Метаболічна функція нирок 232
Глюконеогенез 232
Утворення активної форми вітаміну D3 233
Регуляція еритропоезу 234
Біосинтез протеїнів 234
Катаболізм протеїнів 235
Особливості метаболізму в нирках 237
Основні ниркові розлади 238
Системне порушення мінерального обміну
як ускладнення хронічної хвороби нирок 242
Запитання та завдання для самоконтролю 244
Тестові завдання для самоконтролю 246
ПРАКТИЧНІ ЗАВДАННЯ ТА СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ ... 252
Література 275

Навчальне видання

Галина Петрівна **Копильчук**
Іванна Михайлівна **Николайчук**

ФУНКЦІОНАЛЬНА БІОХІМІЯ
Біохімія крові та гомеостатичних органів

Підручник

Технічна редакторка Мельник Ульяна

Електронне видання.

Підписано до друку 05.06.2025. Формат 60x84/16.
Умов.-друк. арк. 15,4. Обл.-вид. арк. 16,5. Зам. Н-043.
Видавництво Чернівецького національного університету
імені Юрія Федьковича.
58002, Чернівці, вул. Коцюбинського, 2.
e-mail: ruta@chnu.edu.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 891 від 08.04.2002



ISBN 978-966-423-970-4
