



**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА БИОХИМИИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ**

# **БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

Учебное пособие для самостоятельной работы по подготовке к лицензионному интегрированному экзамену «Крок 1. Фармация». Часть II «Обмен сложных белков. Молекулярная биология. Биохимия межклеточных коммуникаций, тканей и биологических функций» для студентов фармацевтического факультета специальностей 7.12020101 «Фармация» и 7.12020104 «Технологии парфюмерно-косметических средств»

Запорожье  
2015



ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА БИОХИМИИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие для самостоятельной работы по подготовке к лицензионному интегрированному экзамену «Крок 1. Фармация». Часть II «Обмен сложных белков. Молекулярная биология. Биохимия межклеточных коммуникаций, тканей и биологических функций» для студентов фармацевтического факультета специальностей 7.12020101 «Фармация» и 7.12020104 «Технологии парфюмерно-косметических средств»

Студента \_\_\_\_\_  
(Ф.И.О.)

\_\_\_\_\_ группы \_\_\_\_\_ курса

Запорожье  
2015

Учебное пособие «Биологическая химия. Часть II «Обмен сложных белков. Молекулярная биология. Биохимия межклеточных коммуникаций, тканей и биологических функций»» для самостоятельной работы по подготовке к лицензионному интегрированному экзамену «Крок 1. Фармация» для студентов фармацевтического факультета специальностей 7.12020101 «Фармация» и 7.12020104 «Технологии парфюмерно-косметических средств» было рассмотрено Центральным методическим советом Запорожского государственного медицинского университета и рекомендовано в качестве официального материала (протокол № \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2015 г.).

**Составители:**

д.х.н., проф. Александрова Екатерина Вячеславовна  
к.б.н., доц. Макоед Ольга Борисовна  
к.б.н., доц. Крисанова Наталья Викторовна  
к.фарм.н., доц. Шкода Александр Станиславович  
к.фарм.н., доц. Иванченко Дмитрий Григориевич  
к.фарм.н., ст. преп. Рудько Наталья Петровна  
к.фарм.н., ст. преп. Белоконь Любовь Евгениевна  
к.фарм.н., ас. Юрченко Дарья Николаевна  
к.фарм.н., ас. Левич Сергей Вадимович  
к.фарм.н., ас. Дьячков Михаил Викторович

**Под общей редакцией д.х.н., проф. Александровой Е.В.**

**Рецензенты:**

Визир Вадим Анатольевич – проректор по научно-педагогической работе ЗГМУ, заведующий кафедрой внутренних болезней №2, д. мед.н, профессор.

Прийменко Борис Александрович – профессор кафедры органической и биоорганической химии, д.фарм.н.

## ВВЕДЕНИЕ

Концепцией развития здравоохранения Украины предусмотрено «...внедрение системы лицензионных интегрированных экзаменов в высших медицинских (фармацевтических) учебных заведениях, независимо от их подчинения, для унифицированного контроля за качеством подготовки специалистов для сферы здравоохранения». Предлагаемое учебное пособие рассчитано на студентов, которые изучают биологическую химию и готовятся к сдаче тестового экзамена «Крок-1. Фармация», ориентированного на определение умения применять приобретенные знания а также учатся в высших медицинских (фармацевтических) учебных заведениях IV уровня аккредитации подчиненных МЗ Украины.

Учебное пособие «Биологическая химия. Часть II «Обмен сложных белков. Молекулярная биология. Биохимия межклеточных коммуникаций, тканей и биологических функций»» содержит краткое изложение теоретического материала, облегчающего нахождение правильного ответа.

В сборник включены тестовые задания, предоставленные Центром тестирования при МЗ Украины, которые были (в случае необходимости) доработаны сотрудниками кафедры биохимии и лабораторной диагностики Запорожского государственного медицинского университета. Каждое тестовое задание имеет лишь один правильный или наилучший ответ, который необходимо выбрать из предложенных.

В качестве самостоятельной работы студентам предлагается привести обоснование правильного ответа, выделить ключевые слова.

Указанная работа публикуется на русском языке, что делает ее общедоступной, в первую очередь, для русскоговорящих иностранных студентов, а также отечественных студентов.

**1. ТЕМА: ХРОМОПРОТЕИНЫ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ОБМЕН ГЕМОГЛОБИНА****2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.**

Хромопротеины – это сложные белки, простетическая группа которых имеет определённую окраску. К ним относятся гемопроотеины, флавопротеины и металлопротеины.

**ГЕМОПРОТЕИНЫ**

К гемопротеинам относятся гемоглобин и его производные, миоглобин, хлорофиллсодержащие белки и некоторые ферменты (цитохромы, каталаза и пероксидаза). Все они содержат в качестве небелкового компонента структурно сходные *металло-порфирины* (железо-порфирины – в геме, цитохромах, каталазе; магний-порфирины – в хлорофилле) и различную по составу и структуре белковую часть.

Гемоглобин в качестве белкового компонента содержит глобин, а небелкового – гем – пигмент, придающий крови характерный красный цвет. Видовые различия гемоглобина обусловлены глобином, в то время как гем одинаков у всех видов гемоглобина.

Уникальная роль гемоглобина заключается в транспорте кислорода от легких к тканям и диоксида углерода от тканей к легким. Также на долю гемоглобина приходится большая часть буферной емкости плазмы, что связано со значительной концентрацией его в крови и с относительно высоким содержанием в его полипептидных цепях гистидина. Кислотность гемоглобина зависит от его формы. При физиологическом pH оксигемоглобин является более сильной кислотой, чем дезоксигемоглобин. Это обусловлено влиянием кислорода, связанного с железом, на сродство ближайших имидазольных групп гистидина к ионам водорода. Освобождаясь в тканях от кислорода, гемоглобин, приобретает большую способность к связыванию протонов, а в легких происходят обратные процессы.

Гемоглобин взрослого человека **HbA** (*от англ. adult* – взрослый) содержит 4 гема, каждый из которых «обернут» одной полипептидной цепью. Белковая часть молекулы – глобин – состоит из четырех полипептидных цепей: две *α-цепи* – по 141 аминокислотному остатку и две *β-цепи* – по 146 аминокислотных остатков (всего 574 аминокислоты).

В крови взрослого человека, кроме основного гемоглобина **HbA<sub>1</sub>**, имеется мигрирующий с меньшей скоростью при электрофорезе гемоглобин **HbA<sub>2</sub>**, состоящий из двух *α-цепей* и двух *δ-цепей*. На долю HbA<sub>2</sub> приходится около 2,5% от всего гемоглобина. Известен, кроме того, *фетальный гемоглобин* (гемоглобин новорожденных) – **HbF**, состоящий из двух *α-цепей* и двух *γ-цепей* и отличающийся от HbA<sub>1</sub> не только составом аминокислот, но и физико-химическими свойствами (сродством к кислороду, спектральными показателями, электрофоретической подвижностью, устойчивостью к щелочной денатурации и др.). Кровь новорожденного содержит до 80% HbF, но к концу первого года жизни он почти целиком заменяется на HbA (в крови взрослого человека до 1,5% HbF от общего количества гемоглобина).

Болезни гемоглобинов (более 200) называют **гемоглобинозами**. Их принято делить на *гемоглобинопатии* и *талассемии*.

У человека в общей сложности описано около 150 различных гемоглобинопатий, являющихся результатом мутаций, приводящих к замене одной аминокислоты на другую в α или β полипептидных цепях молекулы гемоглобина. В большинстве случаев происходит замена кислой аминокислоты на основную или нейтральную, поэтому образовавшийся гемоглобин отличается от нормального величиной заряда и электрофоретической подвижностью. В табл. 1 представлены составы полипептидных цепей разных типов гемоглобинов.

Замены аминокислот в аномальных гемоглобинах человека

Тип гемоглобина	Состав пептидных цепей	Нормальный остаток и его положение в цепи	Замена
A <sub>1</sub>	$\alpha_2\beta_2$		
A <sub>2</sub>	$\alpha_2\delta_2$		
C	$\alpha\beta_1$	Глу 6 в $\beta$ -цепи	Лиз
D <sub><math>\alpha</math></sub>	$\alpha\beta_2$	Глу 23 в $\alpha$ -цепи	?
D <sub><math>\beta</math></sub>	$\alpha\beta_2$	Лей 28 в $\beta$ -цепи	Глу
E	$\alpha\beta_1$	Глу 26 в $\beta$ -цепи	Лиз
F	$\alpha_2\gamma_2$		
G	$\alpha\beta_2$	Глу 43 в $\beta$ -цепи	Ала
G <sub>p</sub> H	$\alpha\beta_2$	Асп 68 в $\alpha$ -цепи	Лиз
H	$\beta_4$		
I	$\alpha\beta_2$	Лиз 16 в $\alpha$ -цепи	Асп
M	$\alpha\beta_2$	Вал 67 в $\beta$ -цепи	Глу
O	$\alpha\beta_2$	Глу 116 в $\alpha$ -цепи	Лиз
S	$\alpha\beta_2$	Глу 6 в $\beta$ -цепи	Вал

Классическим примером наследственной гемоглобинопатии является **серповидно-клеточная анемия**, широко распространенная в странах Южной Америки, Африки и Юго-Восточной Азии. Химический дефект при ней – замена в  $\beta$ -цепях молекулы гемоглобина S (**HbS**) в 6-м положении с N-конца глутаминовой кислоты на валин. Гемоглобин S после отдачи кислорода в тканях превращается в плохо растворимую дезоксиформу и начинает выпадать в осадок в виде веретенообразных кристаллоидов, названных тактоидами. Последние деформируют клетку и приводят к массивному гемолизу. При этой патологии эритроциты в условиях низкого парциального давления кислорода принимают форму серпа. Болезнь протекает остро, и дети, гомозиготные по мутантному гену, часто умирают в раннем возрасте.

Талассемии – это генетически обусловленное нарушение синтеза одной из нормальных цепей гемоглобина. Если угнетается синтез  $\beta$ -цепей, то развивается  **$\beta$ -талассемия**; при генетическом дефекте синтеза  $\alpha$ -цепей развивается  **$\alpha$ -талассемия**. При  $\beta$ -талассемии в крови наряду с HbA<sub>1</sub> появляется до 15% HbA<sub>2</sub> и резко повышается содержание HbF – до 15-60%. Болезнь характеризуется гиперплазией и разрушением костного мозга, поражением печени, селезенки, деформацией черепа и сопровождается тяжелой гемолитической анемией. Эритроциты при талассемии имеют мишеневидную форму.

### Нормальные и патологические производные гемоглобина

Из многообразия производных гемоглобина, представляющих несомненный интерес, следует, прежде всего, указать на **оксигемоглобин Hb-O<sub>2</sub>**. Присоединение одной молекулы кислорода к гему-тетрамеру облегчает присоединение следующей, поэтому кривая насыщения гемоглобина кислородом имеет сигмоидную форму, свидетельствующую о кооперативности связывания кислорода. Кооперативность обеспечивает не только связывание максимального количества кислорода в легких, но и освобождение кислорода в периферических тканях, чему способствует также наличие в них H<sup>+</sup> и CO<sub>2</sub>. В свою очередь кислород ускоряет высвобождение CO<sub>2</sub> и H<sup>+</sup> в легочной ткани. Эта аллостерическая зависимость между присоединением H<sup>+</sup>, O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> получила название **эффекта Бора**.

Связывание CO<sub>2</sub> (образование **карб-гемоглобина**) происходит за счет терминальных  $\alpha$ -аминогрупп с образованием карбамата и высвобождением протонов:



Помимо кислорода и CO<sub>2</sub>, гемоглобин легко соединяется и с другими газами, в частности с оксидом углерода (II), окислами азота и др. При отравлении оксидом углерода (II) последний прочно связывается с гемоглобином, образуя очень устойчивый крайне

медленно диссоциирующий комплекс – **карбоксигемоглобин (Hb-CO)**, неспособный переносить кислород, что приводит к возникновению тяжелой гипоксии, выраженной одышки, цианоза, тахикардии.

При отравлении нитритами, оксидами азота, парами нитробензола и другими окислителями часть гемоглобина окисляется в **метгемоглобин (Hb-OH)** – при этом  $Fe^{2+}$  гема переходит в  $Fe^{3+}$ . Метгемоглобин также неспособен к переносу кислорода. Вместе с тем, он очень эффективно связывает цианиды, поэтому некоторые метгемоглобинообразователи (амил- и пропил-нитриты, нитрит натрия, метиленовый синий, хромосмон) используются как антидотные средства при поражении синильной кислотой и её производными.

Низкая метгемоглобинемия у здоровых людей (в среднем  $0,83 \pm 0,42\%$  от содержания общего гемоглобина) объясняется постоянным восстановлением метгемоглобина в оксигемоглобин специальной **метгемоглобин-редуктазной системой**, включающей 2 подсистемы: основную – **НАД-Н-метгемоглобинредуктаза** (примерно 70% восстановительной активности) и вспомогательную – **НАДФ-Н-метгемоглобинредуктаза** (5-6% восстановительной активности). Остальное количество метгемоглобина восстанавливается в оксигемоглобин с помощью **глутатиона** (9-12%) и **аскорбиновой кислоты** (12-16%). Вспомогательными компонентами метгемоглобин-редуктазной системы являются ферменты каталаза, супероксиддисмутаза и глутатион-пероксидаза.

### Синтез гема

Синтез протопорфирина наиболее активно протекает в **гепатоцитах** и в **эритроцитах**. На первом этапе (в митохондриях) из глицина и активной формы янтарной кислоты под действием  **$\delta$ -аминолевулинатсинтазы** (кофермент **пиридоксаль-фосфат**) образуется  **$\delta$ -аминолевулиновая кислота**. Активность данного фермента регулируется по принципу отрицательной обратной связи конечным продуктом синтеза – гемом, накопление которого приводит к снижению ферментативной активности.

Следующие этапы синтеза проходят в цитозоле: циклизация двух молекул  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты дает замещенный пиррол – **порфобилиноген**, конденсация четырёх молекул которого при помощи **уропорфириноген-1-синтазы** приводит к образованию двух тетрапирролов – **уропорфириногена I** и **уропорфириногена III**. Причём, для синтеза уropорфириногена III, из которого в дальнейшем в несколько стадий (через образование копро- и протопорфириногенов) и синтезируется гем, необходима **уропорфириноген-III-косинтаза**.

В заключительной стадии (вновь в митохондриях) **протопорфирин IX** при участии фермента **феррохелатазы** (гем-синтазы) присоединяет катион железа, источником которого является железосодержащий белок ферритин, образуя **гем**.

Какой-либо **ферментативный дефект в синтезе гема**, возникающий на разных его этапах, является причиной соответствующих форм **порфирий**, проявляющихся острыми неврологическими нарушениями или кожными проявлениями. В зависимости от органной локализации ферментативного дефекта, порфирии делят на **печёночные** и **эритропоэтические**.

Острые печёночные порфирии включают три классические формы: **острую перемежающуюся порфирию**, **наследственную копропорфирию** и **вариегатную порфирию**. Всем им свойственны обострения с нейропсихической симптоматикой (судороги, нарушение зрения) и периферической невропатией, а также рвотой, абдоминальными коликами и острой болью в животе, запорами. Моча красного цвета, с мочой экскретируется большое количество предшественников порфирина –  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена. Четвертая форма печёночной порфирии – **поздняя кожная порфирия**, возможно, также является наследственной, хотя может быть связана и с поражением гепатоцитов; при ней острые неврологические проявления не наблюдаются.



К эритропоэтическим порфириям относят *врождённую эритропоэтическую порфирию* и *эритропоэтическую протопорфирию*.

### Распад гемоглобина в тканях и его нарушения

В организме здорового человека с массой тела 70 кг каждый час разрушается более  $10^8$  эритроцитов, что составляет, примерно, 6 г гемоглобина в сутки. Белковая часть гемоглобина разрушается до аминокислот. Катионы железа гема, соединяясь с транспортным белком *трансферрином*, пополняют запасы железа в составе белка печени *ферритина*, а порфириновое кольцо гема разрушается до **желчных пигментов** (*вердоглобин, биливердин, билирубины* и *пигменты, образующиеся из билирубина в кишечнике*).

Распад гемоглобина начинается, преимущественно, в клетках Купфера (печень) и клетках ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) селезёнки. Формирование промежуточных метаболитов распада гемоглобина (вердоглобин, биливердин, билирубин IXa) происходит в печени и в селезенке, а конъюгация билирубина – только в гепатоцитах (схема 1).

Превращение *свободного (непрямого) билирубина*, образующегося при разрушении эритроцитов и распаде гемоглобина в органах РЭС, в *связанный (конъюгированный или прямой) билирубин* в гепатоците осуществляется в три этапа:

I этап — отщепление альбумина и захват непрямого билирубина печеночной клеткой;

II этап — образование водорастворимого билирубин-диглюкуронида путем конъюгации билирубина с 2 молекулами УДФ-глюкуроновой кислоты;

Активность УДФ-глюкуронилтрансферазы, обеспечивающей конъюгацию билирубина, снижена у новорожденных что, на фоне повышенного гемолиза из-за замены их HbF на HbA взрослых, приводит к возникновению физиологической желтухи новорожденных или патологической желтухи (при резус-конфликте, недоношенности и т.п.);

III этап — выделение образовавшегося связанного (прямого) билирубина из печеночной клетки в желчные протоки.

Содержание общего билирубина в норме – не более **20,5 мкмоль/л**.

Дальнейший метаболизм билирубина связан с поступлением его в желчные пути и кишечник (схема 2), где под воздействием микрофлоры происходит постепенное восстановление билирубина до *мезобилиногена*.

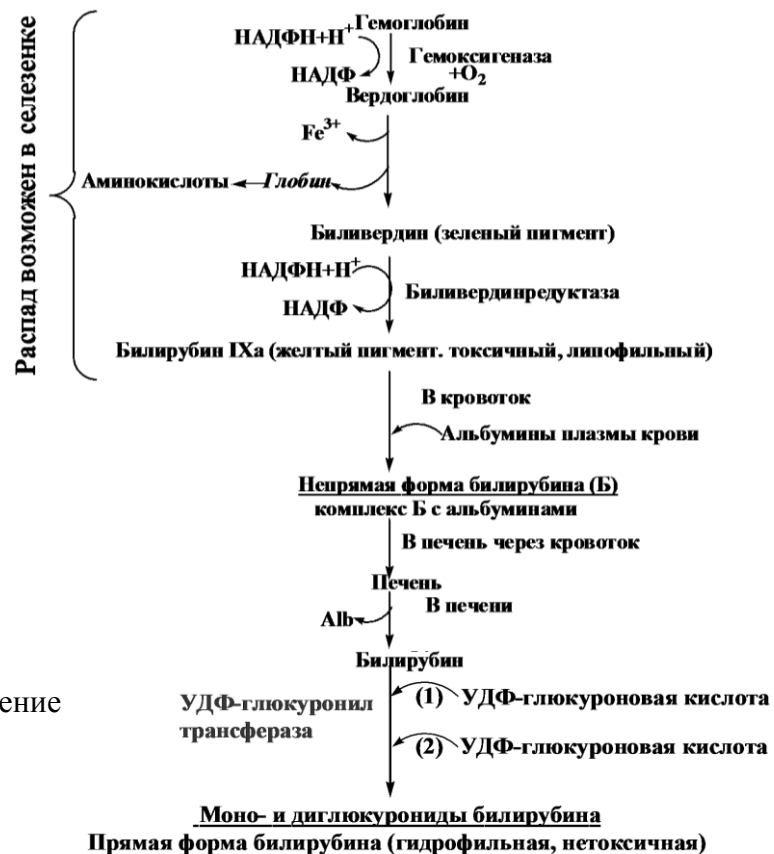


Схема 1. Распад гемоглобина, образование и конъюгации билирубина

Часть мезобилиногена всасывается в кишечнике (*уробилиноген*) и по системе воротной вены вновь попадает в печень, где в норме происходит практически полное его разрушение до *пирролов*. Основное количество мезобилиногена поступает в толстую кишку и восстанавливается до *стеркобилиногена*, который в нижних отделах толстой кишки (в основном в прямой) окисляется до *стеркобилина* и выделяется с калом, определяя его окраску у здоровых людей. Небольшая часть стеркобилиногена через геморроидальные вены попадает в кровь и выводится с мочой.

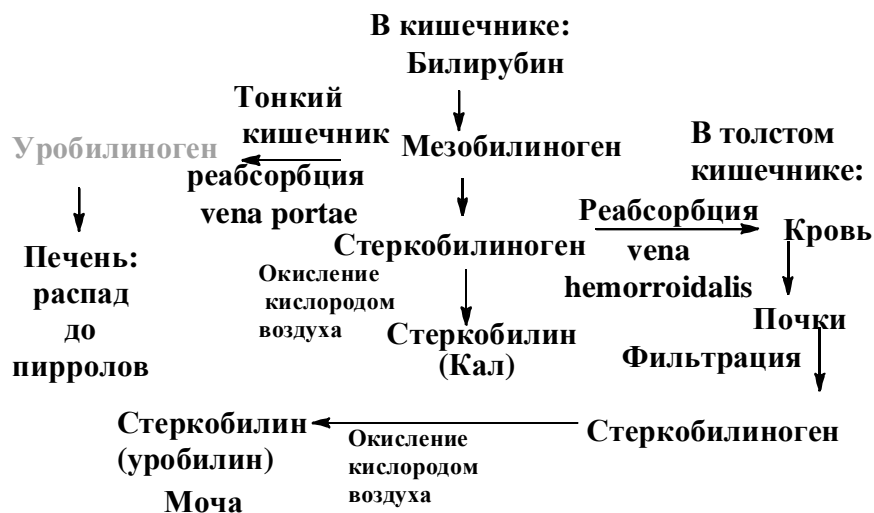


Схема 2. Метаболизм билирубина в желчных путях и кишечнике

### Механизм возникновения и клиничко-лабораторные критерии диагностики желтух

Нарушение распада гемоглобина проявляется целым рядом отличающихся по своей природе *нарушений пигментного обмена*, оценка которых имеет решающее значение в дифференциальной диагностике желтух (паренхиматозной, механической и гемолитической).

**Паренхиматозная (печеночная) желтуха** возникает при поражении печёночной паренхимы у больных гепатитами, циррозом, раком и другими заболеваниями печени. При этом происходит нарушение захвата свободного билирубина печеночной клеткой и связывания его с глюкуроновой кислотой, что ведет к увеличению в плазме крови *свободного (непрямого) билирубина*. Нарушение выделения билирубин-диглюкуронида (прямого билирубина) из печеночной клетки в желчные капилляры, приводит к регургитации желчи обратно в синусоиды и в общий кровоток и, соответственно, к увеличению содержания в крови *связанного (прямого) билирубина*.

Нарушение функции гепатоцитов сопровождается также утратой их способности захватывать и метаболизировать всосавшийся в кишечнике *мезобилиноген (уробилиноген)*, который в больших количествах попадает в общий кровоток и выделяется с мочой в виде *уробилина*.

Таким образом, при паренхиматозной желтухе в крови увеличено содержание как *свободного (непрямого)*, так и *связанного (прямого) билирубина*. Последний, являясь хорошо растворимым в воде соединением, легко проходит почечный барьер и появляется в моче, обуславливая ее темную окраску («цвет темного пива»). В моче также в больших количествах присутствует *уробилин*. В кале содержание *стеркобилина* может быть несколько уменьшено в связи с нарушением выделения гепатоцитами желчи.

Кроме того, гибель гепатоцитов приводит к повышению концентрации в крови трансаминаз, прежде всего аланинаминотрансферазы (АЛТ).

**Механическая (обтурационная, подпечёночная) желтуха** развивается при обтурации внепеченочных желчевыводящих путей камнем или сдавлении общего желчного протока опухолью (рак головки поджелудочной железы, метастазы рака в лимфатические узлы ворот печени). В результате этого блокируется выделение желчи в кишечник и, соответственно, не образуется *уробилиноген (мезобилиноген и стеркобилиноген)*. В связи с этим *уробилин* в моче и *стеркобилин* в кале полностью отсутствуют (стеаторея – омыленный и *ахоличный* (обесцвеченный) кал). В крови значительно нарастает уровень *связанного (прямого) билирубина*, поскольку его образование печеночной клеткой длительное время не нарушено. Соответственно, в моче появляется большое количество связанного билирубина и

моча приобретает темный цвет («цвет пива»).

Подтверждением диагноза является повышение концентрации в крови щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы.

При **гемолитической (надпечёночной) желтухе** происходит образование в клетках РЭС избыточного количества свободного (непрямого) билирубина, который не успевает полностью метаболизироваться в печени, хотя функция гепатоцитов не нарушена, и они работают с повышенной нагрузкой. В результате в крови увеличивается содержание **свободного (непрямого) билирубина**, который не проходит почечный барьер и не попадает в мочу. Поскольку количество **связанного (прямого) билирубина**, выделяемого печенью в кишечник (и, соответственно, **стеркобилиногена**) также существенно увеличивается, в моче значительно повышен уровень **уробилина**, попадающего в общий кровоток через геморроидальные вены.

В отличие от паренхиматозной и обтурационной желтух, активность всех выше указанных ферментов в крови в данном случае не изменяется.

Основные лабораторные признаки паренхиматозной, механической и гемолитической желтух представлены в таблице 2.

Таблица 2

Изменение показателей желчных пигментов в крови, моче и кале при различных типах желтух

Лабораторные признаки	Виды желтух		
	Паренхиматозная	Механическая	Гемолитическая
Билирубин в крови	Прямой и не прямой повышены	Прямой повышен	Не прямой повышен
Билирубин в моче	Имеется	Имеется	Отсутствует
Уробилин в моче	Имеется (мезобилиноген)	Отсутствует	Имеется (стеркобилиноген)
Стеркобилин в кале	Имеется, но может быть снижен	Отсутствует	Имеется

**3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.** В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	В норме газообмен между альвеолярным воздухом и кровью проходит за счет градиента концентрации кислорода. Какое производное гемоглобина образуется при этом? А. Гемохромоген В. Карбоксигемоглобин С. Оксигемоглобин D. Карбгемоглобин E. Метгемоглобин	

№	Тест:	Пояснения:
2.	<p>Анализ крови обнаружил, что эритроциты имеют форму полумесяца. Концентрация гемоглобина составляет 72 г/л, количество эритроцитов – <math>4 \times 10^{12}</math>. Какие биохимические изменения в первичной структуре гемоглобина привели к появлению такой формы эритроцитов?</p> <p>А. замена глутаминовой кислоты на валин                      В. замена валина на серин                      С. замена лейцина на лизин                      D. замена аспарагина на глицин                      E. замена гистидина на серин</p>	
3.	<p>В состав желчи входят желчные кислоты и пигменты. Какой из перечисленных ниже пигментов относится к желчным?</p> <p>А. Гемоглобин                      В. Стеркобилин                      С. Билирубин                      D. Мелатонин                      E. Уробилин</p>	
4.	<p>Больной 29 лет поступил в клинику с отравлением угарным газом. Объективно: признаки тяжелой гипоксии, выраженная одышка, цианоз, тахикардия. Какие изменения гемоглобина имеют место при отравлении угарным газом?</p> <p>А. Образование карбоксигемоглобина                      В. Образование метгемоглобина                      С. Образование карбгемоглобина                      D. Инактивация оксигемоглобина                      E. Образование сульфгемоглобина</p>	
5	<p>У больного с циррозом печени, на фоне хронического алкоголизма появились: асцит, желтуха, зуд, отеки нижних конечностей, одышка. Какой вид желтухи наблюдается у больного?</p> <p>А. Механическая                      В. Обтурационная                      С. Надпеченочная                      D. Паренхиматозная                      E. Гемолитическая</p>	

№	Тест:	Пояснения:
6.	<p>Больной жалуется на головную боль, раздражительность, быструю утомляемость, боль в правом подреберье, зуд кожи. При обследовании установлено: желтушный цвет кожи и слизистых оболочек, увеличение печени, болезненность при пальпации, АД – 80/40 мм рт. ст., ЧСС – 46 уд./мин. В крови выявлено: уровень прямого билирубина – 34 мкмоль/л, уровень непрямого – 35,2 мкмоль/л, в моче – желчные кислоты, прямой билирубин, уробилиноген; содержание стеркобилиногена в кале уменьшено. Какой вид желтухи у больного?</p> <p>А. Паренхиматозная  В. Гемолитическая  С. Физиологическая  D. Обтурационная  E. Надпеченочная</p>	
7.	<p>Цианиды являются сильными ядами для организма человека. Какое соединение связывает их наилучшим образом?</p> <p>А. Метгемоглобин  В. Оксигемоглобин  С. Гем  D. Карбгемоглобин  E. Карбоксигемоглобин</p>	
8.	<p>Какое заболевание может вызвать развитие надпеченочной желтухи?</p> <p>А. Панкреатит  В. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки  С. Цирроз печени  D. Вирусный гепатит В  E. Гемолитическая болезнь новорожденных</p>	

№	Тест:	Пояснения:
9.	<p>Больной, страдающий хроническим калькулезным холециститом, предъявляет жалобы на резкие боли в правом подреберье, зуд и желтушность кожных покровов, множественные мелкоточечные кровоизлияния, омыленный и обесцвеченный кал (стеаторея). Какой тип желтухи наблюдается у больного:</p> <p>A. Гемолитическая                      B. Печеночная                      C. Механическая                      D. Паренхиматозная                      E. Надпеченочная</p>	
10.	<p>Образование в крови метгемоглобина происходит под действием:</p> <p>A. Сильных окислителей                      B. Стресса                      C. Угарного газа                      D. Болевого синдрома                      E. Радиации</p>	
11.	<p>Некоторые белки в организме человека проявляют буферные свойства. За счет содержания какой аминокислоты проявляет свои буферные свойства в крови гемоглобин?</p> <p>A. Аланина                      B. Валина                      C. Гистидина                      D. Изолейцина                      E. Треонина</p>	
12.	<p>Известно, что непрямой билирубин, который образуется при распаде тема, обезвреживается в печени. Какое органическое соединение принимает участие в детоксикации билирубина в гепатоцитах?</p> <p>A. Глицин                      B. УДФ-глюкуроновая кислота                      C. Мочевина                      D. Молочная кислота                      E. Мевалоновая кислота</p>	

№	Тест:	Пояснения:
13.	<p>У ребенка после употребления ранних овощей, которые оказались насыщенными нитритами, возникла гемическая гипоксия. Накоплением какого соединения в крови это обусловлено?</p> <p>А. Карбоксигемоглобина            В. Карбгемоглобина            С. Дезоксигемоглобина            D. Метгемоглобина            E. Оксигемоглобина</p>	
14.	<p>У мужчины боль в правом подреберье, кал ахоличный. Обесцвечивание каловых масс у данного пациента обусловлено отсутствием в них:</p> <p>А. Гемоглобина            В. Скатола            С. Стеркобилина            D. Билирубина            E. Желчных кислот</p>	
15.	<p>У больного желтухой установлено: повышение в плазме крови содержания непрямого билирубина, в кале и моче – высокое содержание стеркобилина, уровень прямого билирубина в пределах нормы. Какой вид желтухи имеет место у больного?</p> <p>А. Желтуха младенцев            В. Болезнь Жильбера            С. Гемолитическая            D. Механическая            E. Паренхиматозная</p>	
16.	<p>У резус-положительного ребенка, рожденного от резус-отрицательной женщины (беременность II) наблюдаются желтая окраска кожи, патологические рефлексы, судороги. Содержание непрямого билирубина в крови увеличено. Желтуха какого типа наблюдается у ребенка?</p> <p>А Механическая            В Печёночная, с нарушением захвата билирубина            С Печёночная, с нарушением экскреции билирубина            D Гемолитическая            E Печёночная, с нарушением конъюгации билирубина</p>	

№	Тест:	Пояснения:
17.	<p>Дисбактериоз кишечника, при длительном лечением антибиотиками тетрациклинового ряда, сопровождается нарушением обмена желчных пигментов. Какой процесс, происходящий под действием нормальной микрофлоры, при этом угнетается?</p> <p>А Окисление стеркобилиногена до стеркобилина                      В Восстановления стеркобилиногена до стеркобилина                      С Окисление уробилиногена до стеркобилиногена                      D Восстановление билирубина до стеркобилиногена                      E Окисление билирубина до стеркобилиногена</p>	
18.	<p>В процессе катаболизма гемоглобина освобождается железо, которое поступает в костный мозг и снова используется для синтеза гемоглобина. В комплексе с каким транспортным белком переносится железо?</p> <p>А. Транскобаламином                      В. Церулоплазмином                      С. Трасферрином                      D. Гаптоглобулином                      E. Альбумином</p>	
19.	<p>У новорожденного, родившегося от третьей беременности резус-отрицательной матери, наблюдается желтуха, которая нарастает со временем, симптомы раздражения ЦНС, анемия. Какой вид желтухи у новорожденного?</p> <p>А. Паразитарная                      В. Токсическая                      С. Гемолитическая                      D. Обтурационная                      E. Паренхиматозная</p>	
20.	<p>У мужчины 42-х лет с жалобами на острую боль в животе, судороги, нарушение зрения. У его родственников наблюдаются подобные симптомы. Моча красного цвета. Госпитализирован с диагнозом: острая перемежающаяся порфирия. Нарушение синтеза какого вещества может быть причиной заболевания?</p> <p>А. Гема                      В. Желчных кислот                      С. Простагландинов                      D. Коллагена                      E. Инсулина</p>	



№	Тест:	Пояснения:
21.	<p>У больного обнаружено опухоль головки поджелудочной железы, что сопровождается нарушением проходимости общего желчного протока. Содержание какого вещества будет увеличиваться в крови при этом?</p> <p>А. Инсулина  В. Адреналина  С. Билирубина  D. Гемоглобина  E. Мочевины</p>	
22.	<p>У больного 43-х лет закупорка общего желчного протока. Появление в моче какого из перечисленных веществ наблюдается при этих условиях?</p> <p>А. Билирубина  В. Креатинина  С. Кетоновых тел  D. Мочевой кислоты  E. Глюкозы</p>	
23.	<p>У новорожденного ребенка вследствие резус-конфликта возникла гемолитическая желтуха. Содержание какого желчного пигмента будет наиболее повышено в крови этого ребенка?</p> <p>А. Непрямого билирубина  В. Стеркобилиногена  С. Уробилиногена  D. Прямого билирубина  E. Желчных кислот</p>	
24.	<p>При нарушении эксплуатации печного отопления люди часто отравляются угарным газом. К образованию какого соединения в крови приводит отравление угарным газом?</p> <p>А. Карбгемоглобина  В. Оксигемоглобина  С. Карбоксигемоглобина  D. Метгемоглобина  E. Дезоксигемоглобина</p>	



## ЗАНЯТИЯ № 22 и 23

**1. ТЕМА:** НУКЛЕОПРОТЕИНЫ. БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ**2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.**

Нуклеопротеины состоят из белков и нуклеиновых кислот (простетические группы). В природе обнаружено 2 типа нуклеопротеинов, отличающихся друг от друга по составу, размерам и физико-химическим свойствам, – дезоксирибонуклеопротеины (ДНП) и рибонуклеопротеины (РНП). Термин «нуклеопротеины» связан с названием ядра клетки, однако ДНП и РНП содержатся и в других субклеточных структурах. Доказано, что ДНП преимущественно локализованы в ядре, а РНП – в цитоплазме. Однако ДНП открыты в митохондриях, а в ядрах и ядрышках обнаружены высокомолекулярные РНП. У РНП углевод представлен рибозой, у ДНП – дезоксирибозой.

ДНК имеет двухцепочечное строение и хранит наследственную информацию. С нуклеопротеинами (нуклеиновыми кислотами) непосредственно связаны такие биологические процессы, как митоз, мейоз, эмбриональный и злокачественный рост и др.

В состав хроматина входят ДНК, гистоны (белки с высоким содержанием положительно заряженных аминокислот – лизина и аргинина) и так называемые негистоновые белки. Предполагается, что аминокислотные радикалы лизина и аргинина гистонов взаимодействуют с кислотными группами молекулы ДНК.

**Структура нуклеиновых кислот и нуклеотидов**

Нуклеиновые кислоты представляют собой линейные полимеры нуклеозидмонофосфатов, то есть полинуклеотиды (рис.1). **Первичная структура** нуклеиновых кислот определяется как последовательность нуклеотидных остатков в полимерной цепи.

**Нуклеотиды** построены из трех компонентов: азотистого основания (пуринового – **аденин**, **гуанин** или пиримидинового – **цитозин**, **тимин** – в составе ДНК или **урацил** – в составе РНК), пентозы ( **$\beta$ -D-рибофуранозы** – в составе РНК или  **$\beta$ -D-2-дезоксирибо-уранозы** – в составе ДНК) и остатка фосфорной кислоты (рис.1). Внутри нуклеотида азотистое основание и пентоза связаны между собой N-гликозидной связью (образуя соответствующий **нуклеозид** – аденозин, гуанозин, уридин, цитидин и т.д.), а фосфорная кислота с пентозой – сложноэфирной связью. Название нуклеотидов соответствует наименованию входящего в его состав азотистого основания (адениловая/дезоксиадениловая кислота, гуаниловая/дезоксигуаниловая кислота, цитидиловая/дезоксицитидиловая кислота, тимидиловая кислота – только в ДНК, уридиловая кислота – только в РНК).

Нуклеотиды (кроме того, что они являются мономерами нуклеиновых кислот) и их производные имеют и важное самостоятельное значение:

- принимают участие в энергетическом (АТФ, АДФ, АМФ), липидном (ЦТФ) и углеводном метаболизме (УТФ);
- выполняют роль вторичных посредников в гормональной регуляции – циклические нуклеотиды (ц-АМФ, ц-ГМФ);
- выполняют роль аллостерических регуляторов активности ферментов (ц-АМФ);
- являются коферментами (простетическими группами) ферментов-оксидоредуктаз – производные нуклеотидов (НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>, ФАД, ФМН и их восстановленные формы).

Помимо пяти перечисленных главных азотистых оснований, в составе нуклеиновых кислот обнаружены так называемые **минорные пуриновые** (N<sup>6</sup>-метиладенин, N<sup>2</sup>-метилгуанин, ксантин, гипоксантин, 7-метилгуанин) и **пиримидиновые** (5-метил- и 5-оксиметилцитозин, дигидроурацил, псевдоурацил, 1-метилурацил, оротовая кислота, 5-карбоксивурацил, 4-тиоурацил) основания.

Нуклеотиды в ДНК и РНК связаны в цепь 3',5'-фосфодиэфирными связями (рис.1). Один из концов полинуклеотидной цепи заканчивается свободным фосфатом (P- или 5-конец), а другой – неэстерифицированной ОН-группой у С<sub>3</sub>-пентозы (3-конец).

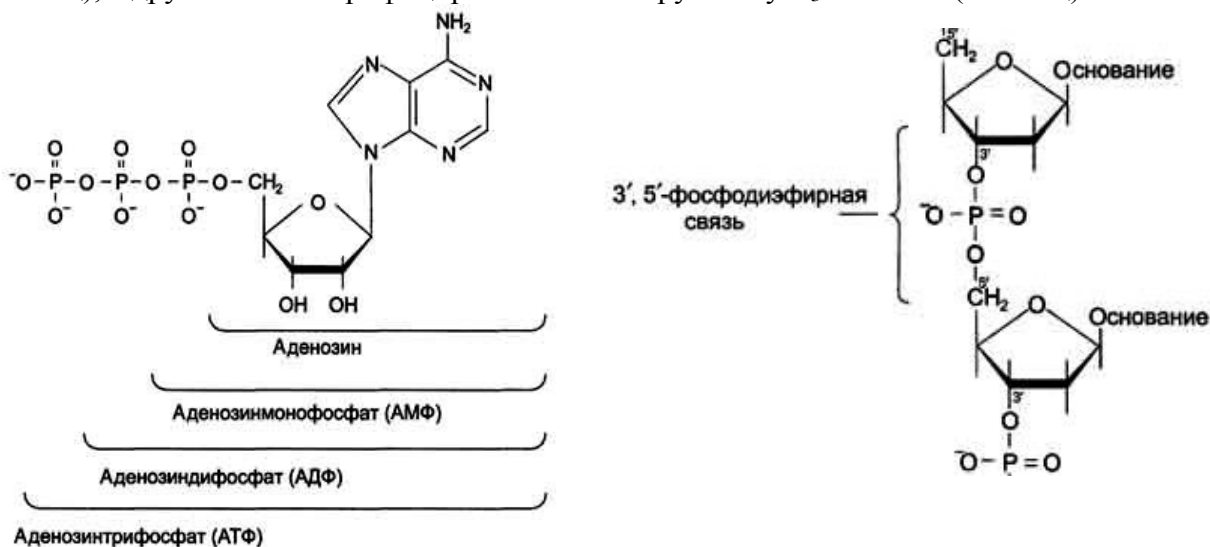


Рис.1. Состав нуклеотидов и первичная структура нуклеиновых кислот.

Как и многие другие биополимеры, нуклеиновые кислоты имеют **вторичную структуру**, под которой понимают их пространственную организацию. Молекула ДНК представляет собой правозакрученную спираль, состоящую из двух полинуклеотидных цепей с антипараллельным ходом. Это означает, что 3-концу одной цепи соответствует 5-конец другой цепи и наоборот (рис. 2). Остатки азотистых оснований направлены внутрь спирали.



Рис.2. Вторичная структура ДНК.

На один виток спирали В-конформации приходится 10 пар оснований. Цепи молекулы ДНК не идентичны, однако первичная структура одной цепи предопределяет нуклеотидную последовательность другой, так как они **комплементарны** друг другу. Физико-химическую основу комплементарности предопределяют водородные связи, которые могут образоваться только между аденином одной цепи и тимином другой – две водородные связи и аналогично между гуанином и цитозином – три водородные связи (рис.3).

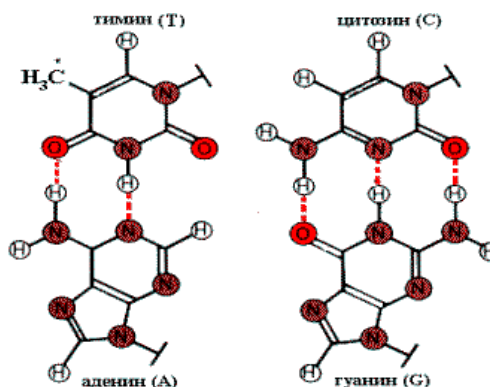


Рис.3. Водородные связи комплементарных азотистых оснований

Синтез нуклеиновых кислот постоянно нуждается в присутствии готовых исходных субстратов – мононуклеозидтрифосфатов. Однако нуклеотиды, нуклеозиды и свободные азотистые основания, появляющиеся при катаболизме экзогенных нуклеиновых кислот, для ресинтеза собственных ДНК и РНК тканями практически не используются, поскольку 95% от их количества разрушается до конечных продуктов: мочевой кислоты (аденин, гуанин), β-аланина (урацил, цитозин), β-гидроксимасляной кислоты (тимин), углекислого газа, мочевины и других соединений (исключение – нуклеозид дезокситимидин полностью используется тканями человека для формирования d-ТТФ, необходимого для синтеза ДНК). Поэтому основной метаболический путь образования нуклеозидтрифосфатов – **синтез de novo** из более простых веществ, таких как аминокислоты, рибозо-5-фосфат, углекислый газ, специальные производные тетрагидрофолиевой кислоты (ТТФК).

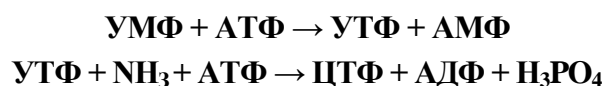
### Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов (синтез de novo)

На начальных этапах синтеза пиримидинов происходит конденсация аспарагиновой кислоты (аспартата) с карбоамилфосфатом с образованием карбоамиласпартата, который, циклизуясь путём дегидратации, превращается в дигидрооротовую кислоту. В дальнейшем дигидрооротовая кислота дегидрируется, образуя оротовую кислоту. Взаимодействие последней с 5-фосфорибозил-1-пирофосфатом (ФРПФ) приводит к образованию мононуклеотида оротидин-5'-монофосфата, который под действием оротидин-5'-фосфат декарбоксилазы превращается в уридин-5-монофосфат (рис.4).



Рис. 4. Синтез уридин-5-монофосфата

Из УМФ при участии специальной киназы образуется уридинтрифосфат, аминирование которого даёт цитидинтрифосфат. Их образование происходит согласно реакциям:



Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов происходит в ядре клетки и в цитоплазме, где находятся соответствующие ферменты, катализирующие отдельные реакции синтеза.

## Биосинтез пуриновых нуклеотидов

Процесс биосинтеза пуриновых мононуклеотидов состоит из двух этапов:

1) **синтез инозинмонофосфата (ИМФ)** из рибозо-5-фосфата, источником которого является пентозофосфатный путь катаболизма глюкозы. Кроме этого, в синтезе ИМФ участвуют 3 аминокислоты (аспарагиновая кислота, глицин, глутамин), тетрагидрофолиевая кислота (в виде формил-ТГФК и метенил-ТГФК) и углекислый газ (рис. 5);

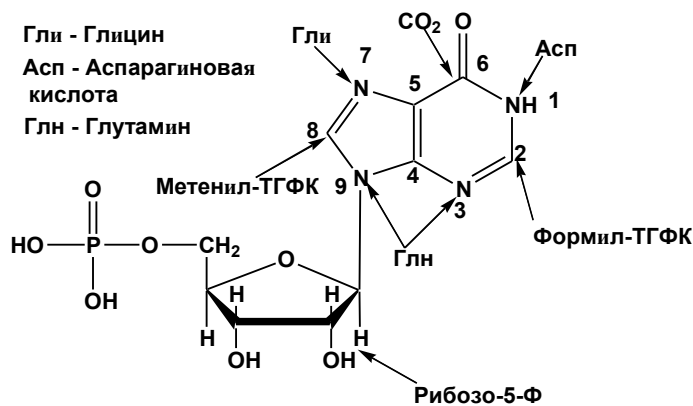


Рис. 5. Соединения, участвующие в синтезе ИМФ.

2) **превращение ИМФ** в пуриновые нуклеотиды: АМФ или ГМФ.

ИМФ превращается в АМФ путем конденсации с аспаратом (реакция 1, рис.6). Реакция сопровождается использованием энергии, донором которой является ГТФ. В ходе реакции образуется аденилосукцинат, который расщепляется с образованием АМФ и fumaric acid (реакция 3, рис. 6).

### Рис. 6. Синтез АМФ и ГМФ из инозинмонофосфата

ИМФ превращается в ГМФ благодаря двум последовательным реакциям – окисление ИМФ с образованием ксантозинмонофосфата (реакция 2, рис.6) и аминирование последнего (донор аминогруппы – глутамин, источник энергии – АТФ, реакция 4, рис. 6).

## Распад нуклеотидов в тканях человека

На рисунке 7 изображен метаболический путь деградации пуриновых нуклеозидов: дезаминирование аденозина с образованием инозина (1) и фосфорилиз последнего до гипоксантина (2). Ксантинооксидаза катализирует превращение гипоксантина через ксантин (3) в мочевую кислоту (4) – конечный продукт для организма человека. Этот фермент является флавопротеином, который содержит кофакторы  $\text{Mo}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{2+}$ . Деградация гуанозина представлена тремя реакциями: из гуанозина образуется гуанин (5), который включается в гидролитическое дезаминирование с образованием ксантина (6), затем ксантин превращается в мочевую кислоту (4).

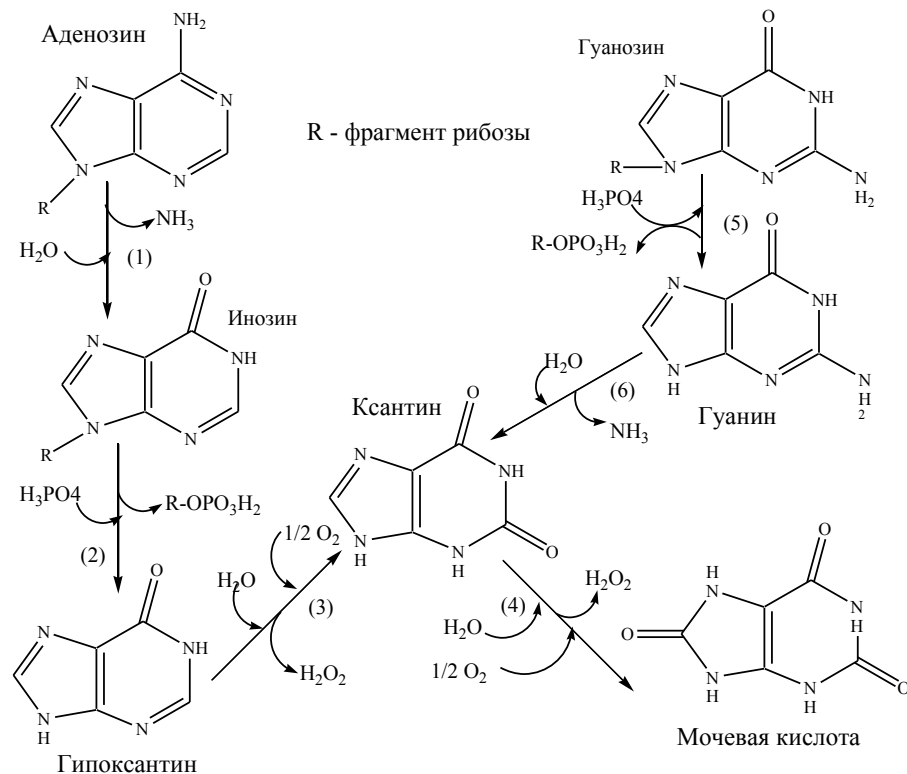


Рис. 7. Распад пуриновых нуклеозидов в организме человека

Распад пиримидиновых нуклеозидов в тканях приведен на рисунке 8. Последовательное превращение цитидина в уридин, уридина и тимидина в азотистые основания урацил и тимин являются первыми реакциями этого метаболического пути. Урацил и тимин при действии ферментов: специальной НАДФ-Н-зависимой редуктазы и гидролазы превращаются соответственно в карбамоил-производные пропионовой и изомаляной кислот. В тканях человека эти производные включаются в реакции дезаминирования и декарбоксилирования, в результате чего образуются бета-аланин (конечный продукт для цитидина и уридина) и бета-аминоизобутират (конечный продукт для тимидина), которые могут полностью разрушиться до углекислого газа, воды и мочевины. Возможно также их использование для синтеза важных веществ: например, в скелетных мышцах из бета-аланина синтезируются ансерин и карнозин, которые необходимы мышце для регуляции амплитуды мышечного сокращения.

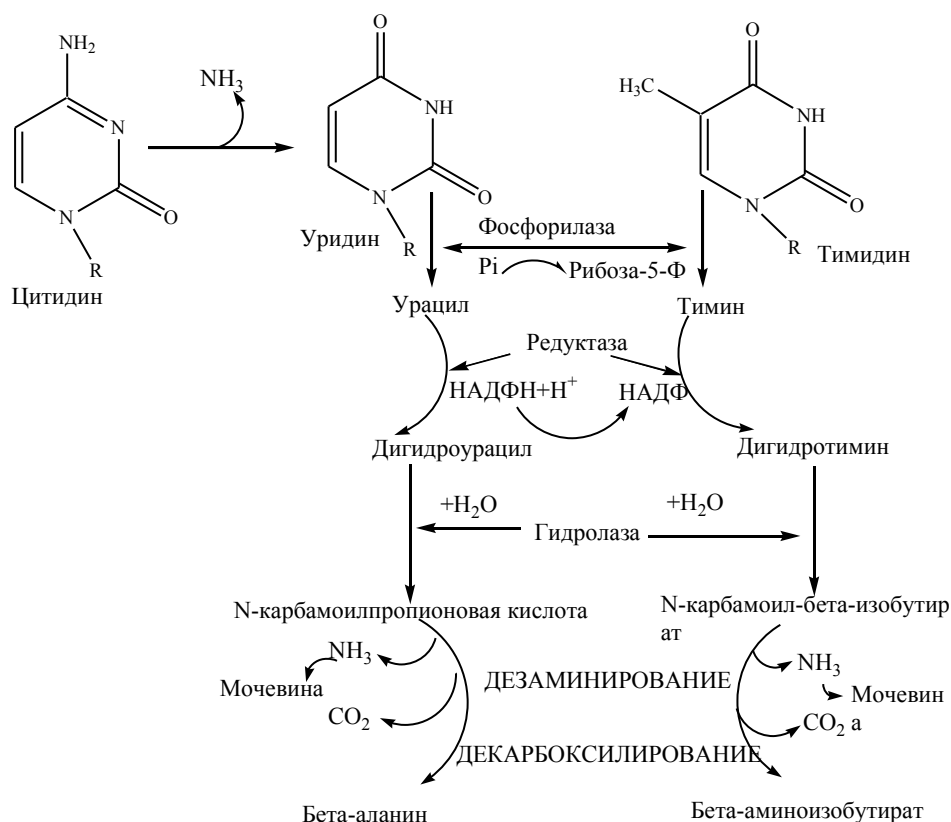


Рис. 8. Распад пириимидиновых нуклеозидов в организме человека

### Причины развития гиперурикемии

Количество мочевой кислоты в плазме крови зависит от скорости синтеза пуриновых нуклеотидов и скорости их распада. Нормальные концентрации мочевой кислоты в плазме крови должны быть в пределах не более 0,42 ммоль/л (для мужчин) и не более 0,3 ммоль/л (для женщин). Мочевая кислота и ее соли (ураты натрия) фильтруются в мочу (нормальное содержание уратов в моче – 400-600 мг/сутки).

При гиперурикемии уровень уратов является критическим для их растворимости в биологических жидкостях организма, что приводит к кристаллизации уратов в мягких тканях и суставах с образованием отложений – тофусов. Тофусы стимулируют воспаление и эрозии суставов, развитие артрита. Выше описанные симптомы сопровождают заболевание подагрой.

Увеличение концентрации мочевой кислоты в крови может возникать не только при подагре. Гиперурикемия сопровождается ряд генетических заболеваний (синдром Леша-Нихана, болезнь Гирке и др.). Также она наблюдается при заболеваниях почек с нарушением их мочеобразующей функции, при болезнях, ассоциированных со значительным распадом нуклеиновых кислот в тканях (лейкемии, лучевые поражения).

### Механизм действия аллопуринола на реакции обмена пуриновых нуклеотидов в тканях при лечении подагры

Аллопуринол является препаратом, который блокирует активность ксантиноксидазы, что приводит к снижению продукции мочевой кислоты. Аллопуринол является структурным аналогом ксантина, что способствует его присоединению к активному центру фермента. При этом аллопуринол трансформируется в оксипуринол, который полностью блокирует активность ксантиноксидазы. Таким образом, действие аллопуринола на фермент может быть классифицировано как суицидальное конкурентное ингибирование активности фермента. Кроме того, аллопуринол конкурирует с гипоксантином в реакции, которую катализирует гипоксантингуанинфосфорибозилпирофосфат-трансфераза, что способствует снижению концентрации ФРПФ – метаболита синтеза *de novo* пуриновых нуклеотидов.



**3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.** В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	<p>В состав нуклеопротеинов входит значительное количество белков, которые имеют основные свойства. Какие белки выполняют структурную функцию в составе хроматина?</p> <p>A. Проламины и глутелины            B. Протамины и гистоны            C. Интерфероны и муцин            D. Альбумины и глобулины            E. Гемоглобин и миоглобин</p>	
2.	<p>Биосинтез пуринового кольца происходит на рибозо-5-фосфате путем постепенного наращивания атомов азота и углерода, а также замыкания колец. Какой процесс является источником рибозофосфата?</p> <p>A. Гликогенолиз            B. Гликолиз            C. Пентозофосфатный цикл            D. Глюконеогенез            E. Гликогеногенез</p>	
3.	<p>Человек 50 лет обратился к врачу с жалобами на боли в мелких суставах ног и рук. Впервые они появились в суставах ног больного в ночное время. При обследовании обнаружили: суставы увеличены, имеют вид утолщенных узлов, в сыворотке крови увеличено содержание уратов. Какая наиболее вероятная причина болезни?</p> <p>A. Нарушение обмена углеводов            B. Нарушение обмена пуринов            C. Нарушение обмена аминокислот            D. Нарушение обмена пиримидинов            E. Нарушение обмена липидов</p>	
4.	<p>В биохимической лаборатории в исследуемом гидролизате были обнаружены азотистые основания пуринового и пиримидинового ряда, пентозы, остатки фосфорной кислоты. К какому классу органических соединений относится исходное вещество?</p> <p>A. Гликопротеины            B. Фосфопротеины            C. Гетерополисахариды            D. Нуклеопротеины            E. Липопротеины</p>	

№	Тест:	Пояснения:
5	<p>Структурными единицами нуклеиновых кислот являются нуклеозиды. С остатком какого соединения связаны азотистые основания N-гликозидной связью в нуклеозидах?</p> <p>А. D-рибозы или 2-дезоксид-рибозы                      В. D-глюкозы или D-маннозы                      С. L-рамнозы или D-дигитоксозы                      D. D-галактозы или D-галактозамина                      E. D-фруктозы или L-арабинозы</p>	
6.	<p>В состав хроматина входят гистоновые белки, которые имеют положительный заряд. Какая из перечисленных аминокислот в большом количестве входит в состав гистоновых белков и несет на себе положительный заряд?</p> <p>А. Лизин                      В. Аланин                      С. Серин                      D. Валин                      E. Треонин</p>	
7.	<p>Аденин–Тимин, Гуанин–Цитозин – пары комплементарных оснований, обеспечивающих существование двойной спирали молекулы ДНК. Укажите тип связи, образующейся между комплементарными основаниями:</p> <p>А. Водородная                      В. Ковалентная <math>\pi</math>-связь                      С. Ковалентная <math>\sigma</math>-связь                      D. Ионная                      E. Семиполярная</p>	
8.	<p>Суставы больного увеличены в размерах, имеют вид утолщённых деформированных узлов. При анализе крови обнаружено повышенное содержание мочевой кислоты и её солей. Нарушение обмена каких веществ является причиной такого состояния?</p> <p>А. Фосфолипидов                      В. Порфиринов                      С. Холестерина                      D. Пуринов                      E. Пиримидинов</p>	

№	Тест:	Пояснения:
9.	<p>Больной 56-ти лет жалуется на боли в суставах костей рук, в основном в ночное время, ограничение движений. Объективно: имеет место деформирующая, болезненная припухлость пораженных суставов. В крови и моче обнаружено повышенное содержание мочевой кислоты. Какое заболевание у больного?</p> <p>А. Подагра  В. Пеллагра  С. Алкаптонурия  D. Тирозиноз  E. Фенилкетонурия</p>	
10.	<p>У больного в моче выявили повышенное содержание мочевой кислоты. Врач назначил аллопуринол. Укажите биохимический механизм действия этого препарата:</p> <p>А. Ингибирование ксантиноксидазы  В. Ингибирование дезаминазы  С. Активация циклооксигеназы  D. Активация нуклеозидазы  E. Активация фосфоорилазы</p>	
11	<p>Пациенту с ишемической болезнью сердца назначен рибоксин (инозин), который является промежуточным метаболитом синтеза:</p> <p>А. Металлопротеинов  В. Пуриновых нуклеотидов  С. Кетонных тел  D. Липопротеинов  E. Гликопротеинов</p>	
12	<p>У ребенка наблюдается задержка роста и умственного развития. С мочой выделяется большое количество оротовой кислоты. Для лечения этой болезни нужно постоянно употреблять:</p> <p>А. Аланин  В. Гуанин  С. Уридин  D. Аденин  E. Глутамин</p>	

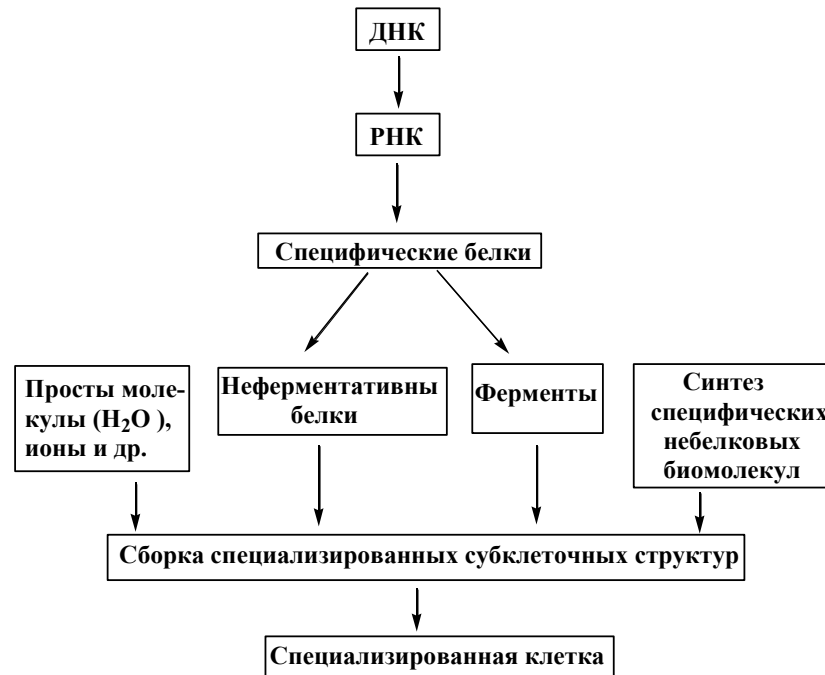
№	Тест:	Пояснения:
13	У больной наблюдается повышение содержания мочевой кислоты в крови и моче, отложение солей мочевой кислоты в суставах и хрящах. Для какого заболевания это характерно? А. Остеохондроза В. Рахита С. Подагры D. Цинги E. Остеопороза	

**4. ЛИТЕРАТУРА.** см страницу 142.

## ЗАНЯТИЯ № 24 и 25

**1. ТЕМА: БИОСИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И БЕЛКОВ****2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.**

Процесс переноса наследственной информации является ключевым для развития и нормальной жизнедеятельности клеток организма. Упрощенно его можно изобразить с помощью такой схемы:



Следует отметить, что все виды переноса генетической информации базируются на *матричном* механизме синтеза новых молекул. Это означает, что для синтеза новой ДНК или РНК необходимы соответствующие матрицы – «образцы», согласно которым формируется новая молекула. Точность копирования обеспечивается правилом *комплементарности* азотистых оснований, согласно которым происходит специфическое образование *водородных* связей между А и Т в ДНК (либо с У в РНК) и между Г и Ц. Матричный синтез позволяет очень быстро, экономно и с большой точностью воспроизвести генетическую информацию, которая свойственна данной клетке.

Существует три основных вида переноса генетической информации: репликация, транскрипция и трансляция.

**Репликация ДНК**

*Репликация* – это копирование, «самовоспроизведение» ДНК – *комплементарный синтез ДНК на матрице ДНК*. Репликация происходит только во время деления клеток. Молекула ДНК расплетается и на ее одиночных цепях образуются точные копии исходной ДНК, т.е. синтезированные ДНК схожи между собой и материнской ДНК.

Для репликации ДНК необходимо присутствие:

- 1) четырех видов дезоксирибонуклеозид-5'-трифосфатов;
- 2) матрицы в виде двухцепочечной ДНК;
- 3) затравки (праймера);
- 4) ферментов и регуляторных факторов;
- 5) ионов металлов ( $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ).

Увеличение цепочки ДНК происходит в направлении от 5' до 3'-конца. Фермент, который катализирует эту реакцию – *ДНК-зависимая ДНК-полимераза*.

*Репликации у прокариотов* начинается с небольшого участка – *ориджина* (origin), где происходит инициация процесса, главным моментом которой является расхождение цепочек ДНК. Далее по ходу репликации такой *репликационный пузырь* разрастается в противоположных направлениях. На каждом боку пузыря существует так называемая «*репликационная вилка*», в

основании которой и происходит синтез ДНК. Участок ДНК, где не происходит репликация, и который начинается из одной точки, называют *репликоном*.

*Репликация ДНК у эукариотов* состоит из трех основных стадий: инициации, элонгации и терминации. В клетках эукариотов находятся разнообразные расплетающие ферменты и регуляторные факторы, *ДНК-полимеразы*, *ДНК-лигазы* (принимают участие в сшивании фрагментов Оказаки и репарационных процессах).

Существует пять типов эукариотических ДНК-полимераз:

*Полимераза  $\alpha$*  исполняет роль *праймазы* и не проявляет экзонуклеазной активности.

*Полимераза  $\beta$* , основная роль которой заключается в заполнении однонуклеотидных пропелшин при репарации.

*Полимераза  $\gamma$*  - репликативная ДНК-полимераза митохондрий.

*Полимеразы  $\delta$  и  $\epsilon$*  - основные ДНК-полимеразы эукариотов, которые кроме репликативного синтеза ДНК производят заполнение длинных многонуклеотидных пропелшин как при соединении соседних фрагментов Оказаки, так и при репарационных процессах.

*Метилирование ДНК*. После репликации ДНК происходит ее метилирование – важная ковалентная модификация, необходимая для регуляции активности генов. Субстратом метилирования ДНК является цитозин (метильная группа присоединяется к пятому атому кольца с образованием 5-метилцитозина).

*Репарация поврежденной ДНК*. Под влиянием химических, физических и других факторов внешней среды в молекулах ДНК могут образовываться поврежденные участки, что, главным образом, связано с нарушением процессов репликации, разрывом молекул ДНК, выпадением азотистых оснований или нарушением комплементарности. В процессе эволюции в клетках живых организмов образовались определенные механизмы репарации (восстановления) поврежденной ДНК. В клетке существует система репарационных ферментов (*ДНК-лигазы*, *ДНК-полимераза  $\beta$*  и др.), функция которых заключается в устранении повреждений в генетическом материале.

Таким образом, вследствие репликации из одной молекулы образуются две новые целиком одинаковые молекулы ДНК: одна из которых остается в материнской клетке, а другая переходит в дочернюю. Возможна также репликация отдельных фрагментов ДНК, которая называется амплификацией.

### Транскрипция

*Транскрипция* (переписывание) – это перенос генетической информации между различными классами нуклеиновых кислот. В отличие от репликации происходит копирование не всей молекулы ДНК, а только ее отдельных фрагментов (*цистронов*). Во время транскрипции образуются различные виды РНК (мРНК, тРНК, рРНК), которые принимают участие в биосинтезе белка. Цистроны ДНК содержат информацию о структуре всех типов РНК и о структуре всех белков организма.

Различают транскрипцию прямую (от ДНК к РНК) и обратную (от РНК к ДНК). Обратная транскрипция впервые была обнаружена для РНК-содержащих вирусов и обеспечивается специальным ферментом – *обратной транскриптазой*, или *ревертазой*.

Процесс транскрипции состоит из трех фаз: *инициации* (начало синтеза мРНК), *элонгации* (удлинение) и *терминации* (окончание). Стадия инициации начинается с присоединения к промотору фермента *ДНК-зависимой РНК-полимеразы*. У прокариотов существует одна РНК-полимераза, которая состоит из 5 различных белковых субъединиц. У эукариотов есть три РНК-полимеразы (I, II и III). Это белки, которые отличаются друг от друга специфичностью транскрипции. РНК-полимераза I отвечает за транскрипцию генов рРНК, РНК-полимераза II – за синтез мРНК, а РНК-полимераза III – за синтез тРНК и 5S-рРНК. Эти ферменты катализируют наращивание полинуклеотидной цепи только в направлении  $5' \rightarrow 3'$ .

Во время транскрипции образуются все типы РНК (мРНК, рРНК и тРНК). Все пре-РНК представляют собой линейный цепочки, которые не замыкаются в кольцо. Они намного длиннее, чем цитоплазматические РНК, поэтому в ядре подвергаются *процессингу* (дозреванию).

### Трансляция

*Трансляция* производится между разными классами макромолекул – генетическая информация передается от мРНК к белку, т. е. происходит перевод информации с «языка» нуклеотидной последовательности нуклеиновых кислот на «язык» аминокислотной последовательности белка. Трансляция может быть только прямой.

**Этапы биосинтеза белка**

1. *Активация аминокислот, соединение их с тРНК и перенос к рибосомам*. Этот процесс происходит в одну стадию, но для удобства его разбивают на два этапа:

а) Активация аминокислот – образование аминоациладенилатов. Они активируются по карбоксильной группе благодаря энергии АТФ, в присутствии солей  $Mg^{2+}$  с помощью специальных ферментов *аминоацил-тРНК-синтетаз*.

б) Перенос аминоациладенилатов к месту синтеза белка – к рибосомам. Этот перенос осуществляется тРНК. Каждая тРНК связывается с одной стороны комплементарно с мРНК (с помощью «антикодона»), а со второй – с определенной аминокислотой. Разновидностей тРНК столько, сколько аминокислот, т. е. каждая из 20 аминокислот имеет свою тРНК, а некоторые и больше.

2. *Процесс трансляции в рибосомах.* Трансляция состоит из трех этапов: инициации (начало синтеза полипептидной цепи), элонгации (ее удлинение) и терминации (завершение синтеза).

а) *Инициация трансляции.*

Для инициации синтеза белка, кроме рибосом и разнообразных РНК, необходимы также факторы инициации IF-1, IF-2 и IF-3 (белковые соединения), соли магния, ГТФ и иницирующая аминокислота, соединенная с соответствующей тРНК. Иницирующей аминокислотой у прокариотов является *N-формилметионин*, а у эукариотов – *метионин*. Поэтому начальным кодом на мРНК будет *AUG*. В случае присоединения метионина к иницирующей транспортной РНК, он подвергается реакции трансформирования при участии фермента трансформилазы, который переносит формильную группу от донора *N-формилтетрагидрофолата* к аминогруппе метионинового остатка.

б) *Стадия элонгации процесса трансляции.*

При окончании стадии инициации в П-участке находится иницирующая тРНК<sup>фмет</sup>. При этом А-участок свободен, но нем уже располагается следующий кодон мРНК. На первом этапе элонгации происходит поступление другой аминокислоты, например, тРНК<sup>фен</sup> к А-участку рибосомы и комплементарное ее соединение с кодоном мРНК. В этом процессе принимают участие факторы элонгации и ГТФ. На втором этапе элонгации образуется пептидная связь в А-участке, где находится аминоацил-тРНК<sup>фен</sup>. В А-участок из П-участка перемещается остаток *N-формилметионина* от тРНК<sup>фмет</sup>, который его переносит на аминогруппу фенилаланил-тРНК<sup>фен</sup> и образуется первая пептидная связь. В этом процессе принимает участие фермент *пептидилтрансфераза*. При этом образуется дипептидил-тРНК<sup>фен</sup>. Далее (третий этап) происходит процесс *транслокации* – перемещение рибосомы на один кодон относительно мРНК и дипептидил-тРНК<sup>фен</sup>. Вследствие этого перемещения дипептидил-тРНК<sup>фен</sup> попадает в зону пептидильного центра рибосомы, но остается соединенной с другим кодоном мРНК, а тРНК<sup>фмет</sup> без *N-формилметионина* выталкивается с рибосомы. При транслокации принимает участие внерибосомальный белок – фактор элонгации – *G*, который называется *транслоказой*. Следующее удлинение полипептидной цепи происходит за счет повторения этих этапов.

в) *Стадия терминации.*

Элонгация завершается тогда, когда в А-участке появляется один из трех терминирующих триплетов: *UAG*, *UGA*, *UAA*. Присутствие их в любом участке мРНК обрывает белковый синтез. В зоне этих триплетов с участием факторов терминации происходит гидролитическое расщепление связи между полипептидом и последней тРНК. Освобождается синтезированный белок, который оставляет рибосому. При этом рибосома диссоциирует на субъединицы.

Вторичная и третичная структура белка формируется в процессе трансляции по мере удлинения полипептидной цепи. Трехмерную конформацию белок окончательно приобретает уже после своего отсоединения.

3. *Посттрансляционные изменения белков.* Результатом процесса трансляции не всегда есть образование функционально активного белка. Во многих случаях необходимы последующие трансформации (превращения). Например, инсулин образуется из своего предшественника проинсулина путем ограниченного протеолиза с отщеплением от него пептида. Ассоциация протомеров с образованием четвертичной структуры происходит уже после окончания синтеза полипептидов.

### Ингибиторы биосинтеза белков

Ингибиторами биосинтеза белков могут быть разнообразные вещества, в том числе антибиотики, токсины, антиметаболиты структурных единиц нуклеиновых кислот и т. д. Они широко используются в биохимических исследованиях как инструменты для раскрытия механизма отдельных этапов биосинтеза белка, поскольку выяснилось, что среди них можно подобрать такие, которые избирательно тормозят специфические фазы белкового синтеза.

Антибиотики – это вещества, которые синтезируются микроорганизмами, плесенью, грибами, высшими растениями, тканями животных в процессе их жизнедеятельности, а также полученные синтетическим путем. Свойственная им бактериостатическая и бактерицидная активность имеет различный механизм. Так, существуют антибиотики, которые взаимодействуя с ДНК, нарушают ее матричные функции и угнетают репликацию или транскрипцию либо оба данных процесса. Противоопухолевые антибиотики практически одинаково взаимодействуют с ДНК как опухолевых, так и нормальных клеток, поскольку не отличаются избирательностью действия.

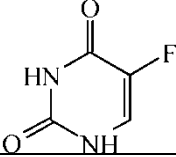
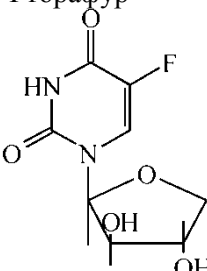
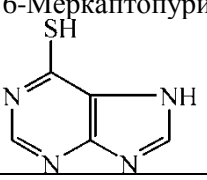
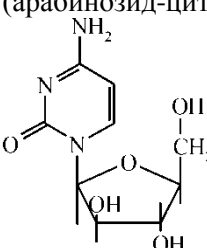
Все ингибиторы матричного биосинтеза белка распределяют по механизму их действия на такие группы: ингибиторы репликации, транскрипции, процессинга и транспорта РНК, трансляции и т. д. (табл.3).

Таблица 3

## Ингибиторы матричного синтеза белков

Название	Механизм действия
<b>I. Антибиотики</b>	
<i>а) ингибиторы репликации</i>	
Митомоцин С	Образует ковалентные сшивки между двумя комплементарными цепочками ДНК, что приводит к нарушению процесса репликации. Проявляет антиканцерогенное действие, блокируя деление опухолевых клеток.
<i>б) ингибиторы транскрипции</i>	
Актиномицин D	Тормозит синтез всех типов РНК, соединяясь нековалентно с гуанином ДНК. Характеризуется сильной противоопухолевой и антибактериальной активностью. Используется только в биохимических исследованиях из-за высокой токсичности.
Олигомицин, дактиномицин	Действуют аналогично актиномицину, используются в медицине как противоопухолевые препараты.
Рифамицины	Угнетают РНК-полимеразу на стадии инициации процесса транскрипции. Используются как противотуберкулезные, антибактериальные и противовирусные препараты. Наиболее чувствительна к ним бактериальная РНК-полимераза.
<i>в) ингибиторы трансляции</i>	
Пуромицины	По структуре напоминают конечный акцепторный участок АМФ тРНК <sup>тир</sup> и легко взаимодействуют с А-участком пептидил-тРНК <sup>тир</sup> с образованием пептидилпуромицинов., что приводит к торможению элонгации пептидной цепочки и к ее обрыву. Вследствие высокой токсичности используется только в биохимических исследованиях.
Стрептомицин, неомицин, канамицин	Соединяются с одним из белковых факторов 30S-субъединицей рибосомы, нарушая тем самым правильное считывание мРНК. Синтез белка при этом останавливается или образуется дефектный белок, неспособный функционировать.
Тетрациклин	Блокирует соединение мРНК и аминоацил-тРНК с 30S-субъединицей рибосомы, т. е. фазу инициации и элонгации биосинтеза белка. Применяется как противомикробное средство.
Эритромицин, олеандомицин	Соединяются с 50S-субъединицей рибосом, тормозят транслокацию рибосом по мРНК, угнетают активность транслоказы. По спектру антимикробного действия близки к пенициллинам.
Левомецетин (хлорамфеникол), линкомицин, спарсомицин	Соединяются с 50S-субъединицей рибосом, тормозят пептидилтрансферазную активность, препятствуя образованию пептидных связей. Являются антибиотиками широкого спектра действия.
Пенициллин, циклосерин, полимиксин	Влияют на процесс образования бактериальных мембран и на поддержания их целостности (тормозят синтез гексапептидов, входящих в состав клеточной стенки).



Название	Механизм действия
<b>2. Токсины, яды</b>	
α-Аманитин – грибной яд бледной поганки	Тормозит РНК-полимеразу II, которая принимает участие в транскрипции мРНК эукариотов.
Дифтерийный токсин	Инактивирует один из факторов элонгации и, вследствие этого, тормозит синтез белка у эукариотов.
<b>3. Интерфероны</b>	
Интерферон – противовирусное средство	Синтез интерферонов индуцируется некоторыми компонентами вирусов. Интерферон, в свою очередь, стимулирует синтез протеинкиназы, которая катализирует фосфорилирование фактора инициации IF-2, поэтому останавливается синтез белка в клетке, что приводит к ее гибели вместе с вирусом. Интерферон защищает от некоторых вирусных заболеваний и угнетает рост злокачественных опухолей.
<b>4. Вирусы</b>	
Вирусы гриппа, оспы, полиомиелита и др.	После проникновения в клетку отключается синтез РНК и белков клетки-хозяина, на фоне активации синтеза вирусных нуклеиновых кислот.
<b>5. Антиметаболиты (аналоги) структурных единиц нуклеиновых кислот</b>	
Фторурацил 	Входит в состав антиметаболитов пиримидина. Противоопухолевая активность заключается в превращении препарата в раковых клетках в 5-фтор-2-дезоксифторуридин-5-монофосфат, который выступает конкурентным ингибитором фермента тимидинсинтетазы, что приводит к торможению синтеза ДНК.
Фторафур 	Аналогичен фторурацилу.
6-Меркаптопурин 	Является антиметаболитом пуринов. По структуре подобен аденину и гипоксантину. Благодаря этому активно вмешивается в пуриновый обмен и вызывает нарушение синтеза нуклеиновых кислот.
Цитарабин (арабинозид-цитозин) 	Арабинозид-цитозин является нуклеозидом, в котором присутствует моносахарид арабиноза (не встречается в природных нуклеозидах и нуклеиновых кислот). Небольшое отличие в строении позволяет ему тормозить синтез ДНК.

**3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.** В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	<p>В хранении и передаче генетической информации участвуют три основных процесса: репликация, транскрипция, трансляция. Какие внутриклеточные мембранные структуры участвуют в 2-х из этих процессов?</p> <p>А. Лизосомы                      В. Комплекс Гольджи                      С. Гликокалекс                      D. Цитоскелет                      E. Ядро</p>	
2.	<p>При бактериальной интоксикации используют антибиотики (стрептомицин, неомицин, канамицин). На какие этапы синтеза белка микробной клетки они влияют?</p> <p>А. Транскрипцию                      В. Репликацию                      С. Трансляцию                      D. Процессинг                      E. Транспорт РНК</p>	
3.	<p>Мужчине 58 лет произведена операция по поводу рака простаты. Спустя 3 месяца ему проведен курс лучевой и химиотерапии. В комплекс лекарственных препаратов входил 5-фтордезоксифуридин – ингибитор тимидилатсинтазы. Синтез какого вещества блокируется этим препаратом?</p> <p>А. Белка                      В. рДНК                      С. ДНК                      D. тДНК                      E. иДНК</p>	
4.	<p>С помощью какого фермента осуществляется путь синтеза разных генов с матричных РНК на ДНК в генной инженерии (этот фермент катализирует процесс, открытый у РНК-содержащих вирусов)?</p> <p>А. Экзонуклеазы                      В. Хеликазы                      С. ДНК лигазы                      D. Эндонуклеазы                      E. Ревертазы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
5.	<p>В состав хроматина входят гистоновые белки, которые имеют положительный заряд. Какая из перечисленных аминокислот в большом количестве входит в состав гистоновых белков и несет на себе положительный заряд?</p> <p>A. Лизин B. Аланин C. Серин D. Валин E. Треонин</p>	
6.	<p>Синтез белка у прокариотов осуществляется на рибосомах после этапа активации аминокислот и поступления их в рибосому с помощью тРНК. Какая аминокислота является первой в биосинтезе белка?</p> <p>A. Формилметионин B. Серин C. Цистеин D. Глицин E. Валин</p>	
7.	<p>Больному назначили противоопухолевый антибиотик, угнетающий синтез нуклеиновых кислот в клетках. Какой из перечисленных антибиотиков обладает таким механизмом действия?</p> <p>A. Актиномицин B. Тетрациклин C. Линкомицин D. Эритромицин E. Нистатин</p>	
8.	<p>Аденин – Тимин, Гуанин – Цитозин – пары комплементарных оснований, обеспечивающих существование двойной спирали молекулы ДНК. Укажите тип связи, образующейся между комплементарными основаниями:</p> <p>A. Водородная B. Ковалентная <math>\pi</math>-связь C. Ковалентная <math>\sigma</math>-связь D. Ионная E. Семиполярная</p>	
9.	<p>На отстающей полинуклеотидной цепи «репликативной вилки» ДНК-полимераза образует фрагменты Оказаки. Назовите фермент, который сшивает эти фрагменты в единую цепь:</p> <p>A. Праймаза B. ДНК-лигаза C. ДНК-полимераза D. Экзонуклеаза E. РНК-полимераза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
10.	<p>Стрептомицин и другие аминогликозиды, связываясь с 30 S-субъединицей рибосом, предупреждают присоединение формилметионил-тРНК. Какой процесс нарушается вследствие этого эффекта?</p> <p>A. Терминация транскрипции                      B. Инициация трансляции                      C. Инициация репликации                      D. Терминация трансляции                      E. Инициация транскрипции</p>	
11.	<p>Больному туберкулезом легких назначен рифампицин, который угнетает фермент РНК-полимеразу на стадии инициации процесса:</p> <p>A. Трансляции                      B. Репликации                      C. Транскрипции                      D. Репарации                      E. Амплификации</p>	
12.	<p>Наследственная информация определяется нуклеотидной последовательностью в ДНК. Укажите, какой процесс непосредственно обеспечивает реализацию наследственной информации в полипептидную цепь:</p> <p>A. Репликация                      B. Трансформация                      C. Транслокация                      D. Трансляция                      E. Транскрипция</p>	
13.	<p>Из 64 триплетов, которые кодируют аминокислоты, инициаторным является один кодон, который кодирует аминокислоту метионин. Укажите этот триплет:</p> <p>A. УЦГ                      B. АУГ                      C. ГГУ                      D. ГАЦ                      E. ЦАУ</p>	
14.	<p>При вирусных инфекциях в организме синтезируется защитный белок - интерферон. Одним из механизмов противовирусного действия интерферона является:</p> <p>A. Ингибирование транскрипции                      B. Ингибирование репликации                      C. Ингибирование биосинтеза белков                      D. Стимуляция процессинга                      E. Стимуляция биосинтеза белка</p>	

№	Тест:	Пояснения:
15.	<p>Большая группа антибиотиков, которые используются в медицине, тормозят синтез нуклеиновых кислот и белков. Какие процессы из нижеперечисленных ингибирует актиномицин?</p> <p>А Инициация транскрипции у прокариотов</p> <p>В Транскрипция у прокариотов и эукариотов</p> <p>С Инициация трансляции у прокариотов</p> <p>Д Пептидилтрансферазная реакция процесса трансляции</p> <p>Е Элонгация полипептидной цепи у прокариотов и эукариотов</p>	
16.	<p>Одним из видов передачи наследственной информации есть репликация. Укажите, какие ферменты во время репликации принимают участие в процессе соединения отдельных фрагментов?</p> <p>А ДНК-лигаза</p> <p>В ДНК-полимераза-1</p> <p>С ДНК-полимераза-2</p> <p>Д ДНК-полимераза-3</p> <p>Е Рибонуклеаза Н</p>	
17.	<p>Фармпрепарат рифампицин используется, как противотуберкулезный и противобактериальный. На какие биохимические процессы он влияет?</p> <p>А Ингибирует ДНК-лигазу</p> <p>В Блокирует активность аминоацил-тРНК синтетазы</p> <p>С Ингибирует ДНК-полимеразу</p> <p>Д Ингибирует РНК-полимеразу на стадии инициации</p> <p>Е Блокирует действие белковых факторов синтеза белка</p>	
18.	<p>РНК вируса СПИДа, проникла вглубь лейкоцита и с помощью фермента ревертазы служит причиной синтеза в клетке вирусной ДНК. В основе этого процесса лежит:</p> <p>А. Репрессия оперона</p> <p>В. Депрессия оперона</p> <p>С. Обратная трансляция</p> <p>Д. Конвариантная репликация</p> <p>Е. Обратная транскрипция</p>	

№	Тест:	Пояснения:
19.	<p>Развитие методов выделения генов и соединения их в новых комбинациях стало новым биохимическим достижением генетических исследований. Для соединения цепей ДНК, которые выделены из разных организмов, применяют:</p> <p>A. Рестрикционную эндонуклеазу                      B. Лиазу                      C. Синтазу                      D. Геликазу                      E. Трансферазу</p>	
20.	<p>Большая группа антибиотиков, которые используются в медицине, ингибирует синтез нуклеиновых кислот и белков. Какой конкретный процесс или реакцию тормозит эритромицин?</p> <p>A. Транслокацию рибосом на мРНК у прокариотов и эукариотов                      B. Инициацию транскрипции у прокариотов                      C. Пептидилтрансферазную реакцию процесса трансляции у прокариотов                      D. Связывание аминоацил-тРНК в А-центре рибосомы прокариотов.                      E. Транскрипцию у прокариотов и эукариотов</p>	
21.	<p>Онкобольшому назначили фторурацил, который является конкурентным ингибитором тимидинсинтазы. С угнетением какого процесса связано его действие?</p> <p>A Синтеза липидов                      B Распада углеводов                      C Синтеза пуриновых нуклеотидов                      D Распада пуриновых нуклеотидов                      E Синтеза пиримидиновых нуклеотидов</p>	
22.	<p>В процессе транскрипции в ядре клетки осуществляется биосинтез комплементарного РНК-транскрипта на матрице ДНК. Какой фермент катализирует этот процесс?</p> <p>A. Праймаза                      B. ДНК-зависимая РНК-полимераза                      C. ДНК-лигаза                      D. ДНК-полимераза                      E. ДНКаза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
23.	<p>Онкогенные вирусы для перенесения своей информации с РНК на ДНК используют обратную транскрипцию. Укажите, с помощью какого фермента образуется гибридная РНК-ДНК .</p> <p>A. ДНК-синтетаза  B. РНК-полимераза  C. Транскриптаза  D. Ревертаза  E. Рибонуклеаза</p>	
24.	<p>Противоопухолевый препарат Sz фторурацил выступает конкурентным ингибитором ферментов, которые принимают участие в синтезе ДНК. Укажите, какой фермент блокируется в этом процессе.</p> <p>A. Гуанозинсинтетаза  B. Урацилсинтетаза  C. Аденинсинтетаза  D. Тимидинсинтетаза  E. Цитозинсинтетаза</p>	
25.	<p>Больному со злокачественной опухолью назначили химиотерапию цитостатиками. Какой механизм действия этих препаратов?</p> <p>A. Ингибирует синтез тимидинмонофосфата  B. Блокирует действие MAO (моноаминооксидазы)  C. Ингибирует протеолитические ферменты  D. Ингибирует ферменты по аллостерическому механизму  E. Вызывает денатурацию ферментов</p>	
26.	<p>В условиях продолжительной интоксикации животных тетрахлорметаном было выявлено существенное снижение активности аминоксил-тРНК-синтетаз в гепатоцитах. Какой метаболический процесс нарушается в этом случае?</p> <p>A Биосинтез белков  B Транскрипция РНК  C Репликация ДНК  D Посттрансляционная модификация пептидов  E Посттранскрипционная модификация РНК</p>	

№	Тест:	Пояснения:
27.	<p>Задержка деления клеток злокачественных опухолей происходит под влиянием препаратов, которые блокируют синтез дТМФ, ингибируя тимидилатсинтазу. Выберите соединение, которое может влиять таким образом:</p> <p>A. 5-Фторурацил            B. Тимин            C. Гипоксантин            D. Дигидрооротат            E. Аденилосукцинат</p>	
28.	<p>На втором этапе элонгации образуется пептидная связь в А-участке, где находится вторая аминокислотная т-РНК. В А-участок из П-участка переносится N-формилметионин. Укажите, с помощью какого фермента образуется первая пептидная связь?</p> <p>A. Пептидилтрансфераза            B. Транслоказа            C. РНК-полимераза            D. ДНК-полимераза            E. Синтетаза</p>	
29.	<p>При случайном употреблении грибов (бледная поганка), в составе которых находится яд <math>\alpha</math>-аманитин, происходит отравление организма человека. Укажите, какой фермент ингибируется данным ядом?</p> <p>A. РНК-полимераза II            B. ДНК-полимераза            C. ДНК-синтетаза            D. Пептидилтрансфераза            E. Транслоказа</p>	
30.	<p>Нуклеиновые кислоты обеспечивают хранение и передачу потомкам наследственной информации, а также механизм ее реализации. Какая нуклеиновая кислота содержит информацию о количестве и порядке расположения аминокислотных остатков в молекуле белка?</p> <p>A. мРНК            B. тРНК            C. мяРНК            D. 18S-рРНК            E. 28S-рРНК</p>	



№	Тест:	Пояснения:
31.	<p>В процессе рекогниции реакцию активации аминокислот и присоединение их к специфической тРНК катализирует один фермент. Укажите этот фермент.</p> <p>A. Аминоацил-тРНК-синтаза  B. Рибонуклеаза  C. ДНК-лигаза  D. Нуклеотидаза  E. Дезоксирибонуклеаза</p>	
32.	<p>Новосинтезированное органическое соединение специфически угнетает активность обратной транскриптазы. Какое фармакологическое действие наиболее вероятно присуще данному веществу?</p> <p>A. Противоопухолевое  B. Противовирусное  C. Противомикробное  D. Иммунодепрессивное  E. Радиопротекторное</p>	
33.	<p>При респираторной вирусной инфекции часто назначают интерферон. Какой биохимический процесс подавляет интерферон?</p> <p>A. Трансляция  B. Транслокация  C. ЦТК  D. Гликолиз  E. Синтез ДНК</p>	
34.	<p>Противовирусные антибиотики блокируют основной фермент транскрипции. Назовите его.</p> <p>A. ДНК-зависимая РНК-полимераза  B. ДНК-аза  C. ДНК-лигаза  D. РНК-зависимая РНК-полимераза  E. ДНК-полимераза</p>	
35.	<p>Больному инфекционного отделения назначили тетрациклин. Какой механизм его антибактериального действия?</p> <p>A Ингибирует процесс трансляции на рибосомах  B Ингибирует синтез р-РНК  C Ингибирует транскрипцию ДНК  D Ингибирует обратную транскрипцию  E Ингибирует репликацию</p>	

№	Тест:	Пояснения:
36.	Какие ферменты инактивируются антибиотиком актиномицином Д? А. ДНК-зависимая РНК-полимераза В. РНК-репликаза С. Ревертаза D. ДНК-полимераза E. Полинуклеотидфосфорилаза	
37.	Антикодон необходим для транслирования “языка” генетического кода в аминокислотную последовательность белковой цепи. Антикодон находится в: А. Транспортной РНК В. Ядерной ДНК С. Митохондриальной ДНК D. Матричной РНК E. Рибосомальной РНК	

**4. ЛИТЕРАТУРА.** см страницу 142.

**1. ТЕМА: КЛАССИФИКАЦИЯ, СВОЙСТВА И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ****2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.**

Эндокринная система осуществляет химическую регуляцию с помощью гормонов, которые переносятся кровью и оказывают эффект на отдаленные от места их выделения ткани и органы. **ГОРМОНЫ** (в переводе с греческого - побуждать) - это биологически активные вещества органической природы. Они вырабатываются клетками желез внутренней секреции и предназначены для управления функциями организма, их регуляции и координации.

В норме существует гармоничный баланс между активностью эндокринных желез, состоянием нервной системы и ответом тканей-мишеней (тканей, на которые направлено воздействие гормона). Любое нарушение в каждом из этих звеньев быстро приводит к отклонениям от нормы. Избыточная или недостаточная продукция гормонов служит причиной различных заболеваний, сопровождающихся глубокими химическими изменениями в организме.

Гормоны регулируют активность всех клеток организма. Так гормоны организуют ритмы (циркадность) физиологических функций, в цикле сон-бодрствование, в процессах роста, в условиях жизни человека при различных условиях окружающего мира, как социальных, так и природно-климатических. Кроме этого гормоны синхронизируют суточные ритмы метаболических процессов и осуществляют настройку гормонально зависимых физиологических процессов к факторам внешней среды.

В гипоталамусе секретируется ряд веществ, необходимых для высвобождения гормонов гипофиза. Это «рилизинг-факторы», они бывают либеринами или статинами. Они поступают в гипофиз через систему кровеносных сосудов, соединяющих обе структуры.

Транспорт гормонов к месту назначения проходит разными путями — через циркулирующие жидкости организма, через внутриклеточную или через межклеточную жидкость. При этом путь, проходимый гормонами, измеряется от тысячной доли миллиметра до десятков сантиметров. В крови гормоны связываются с транспортными белками. Это облегчает транспорт гормона либо защищает гормон от потери активности. Липофильные гормоны со сравнительно небольшой молекулярной массой, такие, как тиреоидные и стероидные, быстро связываются с белками плазмы.  $T_4$  связывается сильнее, чем  $T_3$ , и не так быстро высвобождается, а потому он действует медленнее, но продолжительнее. Содержание гормонов в крови в связанном виде выше, чем в свободном и эти две формы находятся в динамическом равновесии. Биологическую активность проявляют именно свободные гормоны.

Попав в кровоток, гормоны взаимодействуют с соответствующими органам-мишеням. Действие на клетки-мишени гормоны оказывают через рецепторы клеток-мишеней. Связывание гормона с рецептором приводит к образованию сигнала внутри клетки. Это вызывает определенный биологический эффект. Мишенью гормонов могут быть одна или несколько разных тканей. Действие гормонов на клеточном уровне осуществляется по двум основным механизмам:

**Гормоны белковой природы** и производные аминокислот **водорастворимы**. Они не проникают в клетку и действуют через рецепторы на клеточной мембране. Этот механизм действия подробно изучен на примере адреналина. Он заключается в том, что гормон связывается со своими специфическими рецепторами на поверхности клетки. Связывание запускает серию реакций, в результате которых активируется фермент аденилатциклаза, и образуются т.н. вторичные посредники. Они оказывают прямое влияние на клеточный метаболизм. Такими посредниками служат обычно циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ) или ионы кальция и инозитолы. Количество цАМФ регулирует гормон фосфодиэстераза. Одним из основных компонентов мембраны при передаче сигнала служит фосфатидилинозитол-4-5-фосфат. Под действием фермента фосфолипаза С он превращается в инозитол 1,4,5-трифосфат-диглицерол.

Ионы кальция высвобождаются из внутриклеточных структур или поступают в клетку извне. Белок, с которым связываются ионы кальция в цитоплазме, называется кальмодулином. И цАМФ, и ионы кальция используются для передачи внешнего сигнала внутрь клеток. При опухоли мозгового слоя надпочечников - феохромоцитоме увеличивается концентрация цАМФ в крови.

Однако некоторые мембранные рецепторы, в частности рецепторы инсулина, действуют более коротким путем: они пронизывают мембрану насквозь, и когда часть их молекулы связывает гормон на поверхности клетки, другая часть начинает функционировать как активный фермент на

внутренней стороне плазматической мембраны; это и обеспечивает проявление гормонального эффекта.

**Стероидные и тиреоидные гормоны липофильны.** Они гормоны легко проходят через клеточную мембрану и действуют через цитоплазматические рецепторы в клетке. Проникнув в клетку, содержащую цитозольный рецептор, гормон образует с ним гормон-рецепторный комплекс. Этот комплекс активируется с помощью АТФ, после чего проникает в клеточное ядро. В ядре клетки гормон связывается с ядерным рецептором и оказывает прямое влияние на экспрессию определенных генов, стимулируя синтез специфических РНК и белков. Именно эти новообразованные белки, обычно короткоживущие, ответственны за те изменения, которые составляют физиологический эффект гормона.

Во всех случаях только наличие специфического белка-рецептора определяет чувствительность клетки к данному гормону, т.е. делает ее «мишенью».

**Тиреоидные гормоны.** Главными гормонами, секретируемыми щитовидной железой, являются тироксин ( $T_4$ ) и трийодтиронин ( $T_3$ ). Они являются производными аминокислоты тирозин. В молекулу тиреоидных гормонов входят атомы йода. Их количество и определяет индекс в названии ( $T_3$ ,  $T_4$ ).

В состав коллоида фолликулов щитовидной железы входит гликопротеин – тиреоглобулин. Он выполняет функцию пропептида в синтезе тиреоидных гормонов. Прежде чем поступивший в щитовидную железу йодид будет использован для синтеза тиреоидных гормонов, он должен быть окислен до активной формы при помощи тиреопероксидазы и перекиси водорода. Активированный таким образом йодид ( $I^+$ ) способен йодировать молекулу тирозина с образованием моноидтирозина (МИТ) или дийодтирозина (ДИТ). Анти-ТГ - антитела к тиреоглобулину связывают тиреоглобулин, нарушая синтез гормонов и вызывая тем самым **гипотиреоз**.

Попадая в кровоток, тиреоидные гормоны связываются – прочно, но обратимо – со специфическими белками плазмы. Тиреоидные гормоны стимулируют белковый синтез и распад питательных веществ с высвобождением тепла и энергии (терморегуляция), что проявляется повышенным потреблением кислорода. В этих процессах тироксин выступает в качестве протонатора - разобщителя процессов биоокисления и окислительного фосфорилирования (синтеза АТФ). Также тиреоидные гормоны влияют на метаболизм углеводов и, наряду с другими гормонами, регулируют скорость мобилизации свободных жирных кислот из жировой ткани. Тиреоидные гормоны оказывают стимулирующее действие на обменные процессы. Повышенная продукция тиреоидных гормонов вызывает тиреотоксикоз, а при их недостаточности возникает гипотиреоз, или микседема.

**Гормоны надпочечников.** Надпочечники состоят из внешнего слоя, называемого корой, и внутренней части – **мозгового слоя**. Обе части имеют свои собственные функции. **Адреналин и норадреналин** – два основных гормона, секретируемых мозговым слоем надпочечников (катехоламины). Они являются производными аминокислоты тирозин. Адреналин считается метаболическим гормоном из-за его влияния на углеводный обмен и мобилизацию липидов. Норадреналин – вазоконстриктор, т.е. он сужает кровеносные сосуды и повышает кровяное давление. Мозговой слой надпочечников тесно связан с нервной системой; так, норадреналин высвобождается симпатическими нервами и действует как нейрогормон. Адреналин обеспечивает реакцию организма на стрессогенный фактор. При ее возникновении адреналин выбрасывается в кровь и мобилизует запасы углеводов для быстрого высвобождения энергии, увеличивает мышечную силу, вызывает расширение зрачков и сужение периферических кровеносных сосудов. Таким образом, направляются резервные силы для «бегства или борьбы», а кроме того снижаются кровопотери благодаря сужению сосудов и быстрому свертыванию крови. Адреналин стимулирует также секрецию АКТГ (т.е. гипоталамо-гипофизарную ось). АКТГ, в свою очередь, стимулирует выброс корой надпочечников кортизола, в результате чего увеличивается превращение белков в глюкозу, необходимую для восполнения в печени и мышцах запасов гликогена, использованных при реакции тревоги. Гиперпродукция катехоламинов обуславливает такую патологию, как феохромоцитома.

**Кора надпочечников** секретирует три основные группы гормонов: минералокортикоиды, глюкокортикоиды и половые стероиды (андрогены и эстрогены). Кортикостероиды содержат в своём составе 21 атом углерода.

**Минералокортикоиды** – это альдостерон и дезоксикортикостерон. Их действие связано преимущественно с поддержанием солевого баланса. Наиболее сильный стимулятор синтеза альдостерона – кортикотропин. Гиперсекреция этого гормона может быть причиной таких изменений, как снижение диуреза, гипернатриемия, гипокалиемия.

**Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.** Гиперсекреция альдостерона может быть причиной снижения диуреза, гипернатриемии, гипокалиемии. Ренин – это фермент, который образуется в юстагломерулярных клетках почек в ответ на снижение артериального давления. Его действие направлено на ангиотензиноген – белок, который секретируется печенью.

**Глюкокортикоиды** влияют на обмен углеводов, белков, липидов, а также на иммунологические защитные механизмы. Они обладают противовоспалительной, антиаллергической и антииммунной активностью. Наиболее важные из глюкокортикоидов – кортизол и кортикостерон, преднизолон. Гипофизарный адренкортикотропный гормон (АКТГ) стимулирует выброс корой надпочечников кортизола, в результате чего увеличивается превращение белков в глюкозу, необходимую для восполнения в печени и мышцах запасов гликогена.

**Избыток кортизола** приводит к серьезному нарушению метаболизма, вызывая гиперглюконеогенез, т.е. чрезмерное превращение белков в углеводы. Это состояние, известное как синдром Иценко-Кушинга, характеризуется потерей мышечной массы, сниженной углеводной толерантностью, т.е. сниженным поступлением глюкозы из крови в ткани. Это проявляется аномальным увеличением концентрации глюкозы в крови при поступлении с пищей, а также деминерализацией костей.

**Половые стероиды надпочечников**, играющие вспомогательную роль, подобны тем, что синтезируются в гонадах; это дегидроэпиандростерон сульфат,  $\alpha$ -4-андростендион, дегидроэпиандростерон и некоторые эстрогены. На первом этапе синтеза этих гормонов из холестерина в надпочечниках образуется прегненолон.

При опухоли надпочечника может происходить избыточная секреция андрогенов. Это приводит к маскулинизации. Может развиваться несахарный диабет, сопровождающийся гипергликемией, полиурией и повышенным содержанием 17-кетостероидов в моче. Опухоли надпочечника могут вырабатывать также эстрогены, особенно у мужчин, приводя к феминизации.

**Гипофункция** (сниженная активность) **надпочечников** встречается в острой или хронической форме. В хронической форме болезнь развивается вследствие частичного разрушения надпочечника (например, растущей опухолью или туберкулезным процессом) либо продукции аутоантител. Это состояние, известное как Аддисонова болезнь, характеризуется сильной слабостью, похуданием, низким кровяным давлением, желудочно-кишечными расстройствами, повышенной потребностью в соли и пигментацией кожи.

**Избыточная секреция гормонов мозгового слоя надпочечников** (медуллярных гормонов) возникает при некоторых опухолях. Симптомы зависят от того, какой из двух гормонов, адреналин или норадреналин, образуется в большем количестве, но чаще всего наблюдаются внезапные приступы приливов, потливости, тревоги, сердцебиения, а также головная боль и артериальная гипертония.

**Половые гормоны** вырабатываются половыми железами и по химической природе являются стероидами, производными циклопентанпергидрофенантрена – холестерина. Эти гормоны обладают циркадностью действия, которая зависит от лунных ритмов.

**Тестикулярные гормоны.** Семенники (яички) имеют две части, являясь железами и внешней, и внутренней секреции. Как железы внешней секреции они вырабатывают сперму, а эндокринную функцию осуществляют содержащиеся в них клетки Лейдига, которые секретируют мужские половые гормоны (андрогены), в частности  $\alpha$ -4-андростендион и тестостерон, основной мужской гормон. Наиболее активным мужским половым гормоном является дигидротестостерон. Клетки Лейдига вырабатывают также небольшое количество эстрогена (эстрадиола). Сперматогенез происходит только при достаточном количестве андрогенов. Андрогены, в частности тестостерон, ответственны за развитие вторичных половых признаков у мужчин. Тестостерон-пропионат как фармацевтический препарат, используется при лечении рака молочной железы.

**Нарушение эндокринной функции семенников** сводится в большинстве случаев к недостаточной секреции андрогенов. Например, гипогонадизм – это снижение функции семенников, включая секрецию тестостерона, сперматогенез или и то, и другое. Причиной гипогонадизма может быть заболевание семенников, либо – опосредованно – функциональная недостаточность гипофиза.

**Повышенная секреция андрогенов** встречается при опухолях клеток Лейдига и приводит к чрезмерному развитию мужских половых признаков, особенно у подростков. Иногда опухоли семенников вырабатывают эстрогены, вызывая феминизацию. В случае редкой опухоли семенников – хориокарциномы – продуцируется столько хорионических гонадотропинов, что анализ минимального количества мочи или сыворотки дает те же результаты, что и при беременности у женщин. Развитие

хориокарциномы может привести к феминизации.:

**Гормоны яичников.** Яичники имеют две функции: развитие яйцеклеток и секреция. Гормоны яичников – это эстрогены, прогестерон и  $\square$  4андростендион. Две ангулярные метильные химические группы отличают молекулы андрогенов от эстрогенов. Эстрогены определяют развитие женских вторичных половых признаков. Эстроген яичников, эстрадиол, вырабатывается в клетках растущего фолликула – мешочка, который окружает развивающуюся яйцеклетку. В результате действия гипофизарных гормонов ФСГ и ЛГ, фолликул созревает и разрывается, высвобождая яйцеклетку. Разорванный фолликул превращается затем в т.н. желтое тело, которое секретирует как эстрадиол, так и прогестерон. Эти гормоны, действуя совместно, готовят слизистую матки (эндометрий) к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Если оплодотворения не произошло, желтое тело подвергается регрессии; при этом прекращается секреция эстрадиола и прогестерона, а эндометрий отслаивается, вызывая менструацию.

**Избыток фолликулов** подвергается обратному развитию на протяжении всего репродуктивного периода жизни женщины. Дегенерирующие фолликулы и остатки желтого тела становятся частью стромы – поддерживающей ткани яичника. При определенных обстоятельствах специфические клетки стромы активируются и секретируют предшественник активных андрогенных гормонов –  $\square$  4андростендион. В результате такой активации продуцируется избыток андрогенов, что может вызвать гирсутизм (резко выраженную волосатость).

**Пониженная секреция эстрадиола** имеет место при недоразвитии яичников. Функция яичников снижается и в менопаузе, так как запас фолликулов истощается и как следствие падает секреция эстрадиола, что сопровождается целым рядом симптомов, наиболее характерным из которых являются приливы. Избыточная продукция эстрогенов обычно связана с опухолями яичников. Наибольшее число менструальных расстройств вызвано дисбалансом гормонов яичников и нарушением овуляции.

**Гормоны плаценты человека.** Плацента секретирует хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген человека. Подобно яичникам плацента продуцирует прогестерон и ряд эстрогенов. (ХГ). Определение концентрации хорионического гонадотропина (ХГ) в крови и моче лежит в основе тестов на беременность.

**Эстрогены.** Дегидроэпиандростерон сульфат, присутствующий в плазме крови плода, является основным предшественником таких эстрогенов, как эстрон и эстрадиол, а 16-гидроксидегидроэпиандростерон, также эмбрионального происхождения, – основной предшественник еще одного продуцируемого плацентой эстрогена, эстриола. Таким образом, при беременности нормальное выделение эстрогенов с мочой определяется двумя условиями: надпочечники плода должны синтезировать предшественники в нужном количестве, а плацента – превращать их в эстрогены.

Кроме эстрогенов организмом синтезируются и другие женские половые гормоны, например, прогестины.

**Прогестерон.** Прогестерон секретируется главным образом плацентой, а основным его предшественником служит холестерин из крови матери. Синтез прогестерона не зависит от предшественников, продуцируемых плодом. Во время беременности в крови (и моче) женщины постепенно возрастает уровень прегнандиола, неактивной формы прогестерона, которая экскретируется с мочой в виде эфира с глюкуроновой кислотой.

**3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.** В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	Недобросовестный студент внезапно встретился с деканом. Концентрация какого гормона скорее всего увеличится в крови студента? А. Тиролиберин В. Кортизол С. Соматотропин D. Адреналин E. Кортикотропин	

№	Тест:	Пояснения:
2.	<p>К врачу обратился пациент с жалобами на постоянную жажду. Выявлена гипергликемия, полиурия и повышенное содержания 17-кетостероидов в моче. Какое заболевание наиболее вероятно?</p> <p>А. Аддисонова болезнь  В. Микседема  С. Гликогеноз I типа  D. Стероидный диабет  E. Инсулинозависимый диабет</p>	
3.	<p>У больного с диагнозом болезнь Иценко-Кушинга в крови определена повышенная концентрация глюкозы, кетоновых тел, натрия. Какой биохимический механизм является ведущим в возникновении гипергликемии?</p> <p>Глюконеогенез  Гликолиз  Гликогенолиз  Гликогенез  Аэробный гликолиз</p>	
4.	<p>Укажите локализацию в клетке рецепторов к тиреоидным гормонам:</p> <p>А. Цитозоль  В. ЭПР  С. Плазматическая мембрана  D. Митохондриальная мембрана  E. Митохондриальный матрикс</p>	
5.	<p>Укажите химические группы, отличающие молекулы андрогенов от эстрогенов:</p> <p>А. Две ангулярные метильные группы  В. SH-группа  С. Гидроксигруппа  D. Метильная группа  E. <math>\alpha</math>-аминогруппа</p>	
6.	<p>Укажите, какие женские половые гормоны, кроме эстрогенов, синтезируются организмом:</p> <p>А. Андрогены  В. Минералокортикоиды  С. Глюкокортикоиды  D. Простагландины  E. Прогестины</p>	

№	Тест:	Пояснения:
7.	<p>Известно, что кортикостероиды содержат в своём составе 21 атом углерода. Назовите соединение, которое образуется на первом этапе синтеза этих гормонов надпочечников из холестерина.</p> <p>A Эстрон B Прогестерон C Прегненалон D Кортизон E Витамин D3</p>	
8.	<p>У больного диагностирована опухоль мозгового слоя надпочечников - феохромоцитома. Концентрация какого вторичного посредника гормонального сигнала увеличивается при этом заболевании?</p> <p>A цАМФ B цГМФ C Са-кальмодулина D Лейкотриенов E Простагландинов</p>	
9.	<p>Фосфатидилинозитол-4-5-фосфат, который есть одним из основных компонентов мембраны при передаче сигнала, превращается в инозитол 1,4,5-трифосфат-диглицерол. Укажите, какой фермент принимает в этом участие.</p> <p>A Фосфолипаза C B Липаза A1 C Липаза A2 D Липаза D E Фосфолипаза P</p>	
10.	<p>Одним из вторичных посредников при мембранно-внутриклеточном механизме действия гормонов есть ионы кальция. Назовите белок, с которым связываются ионы кальция в цитоплазме.</p> <p>A гамма-глобулин B альбумин C кальмодулин D церуллоплазмин E казеин</p>	



№	Тест:	Пояснения:
11.	<p>Женщина 45-ти лет на протяжении последних 6-ти месяцев отмечает усиление роста волос на лице, по линии живота, на ногах. Стали грубее черты лица. Нерегулярный менструальный цикл. С какими гормональными изменениями можно связать развитие указанных нарушений?</p> <p>А. Усиление секреции окситоцина  В. Усиление секреции андрогенов  С. Усиление секреции соматотропного гормона  Д. Снижение секреции глюкокортикоидов  Е. Усиление секреции андрогенов и эстрогена</p>	
12.	<p>Синтез гормонов стероидной природы происходит из предшественника, который содержит циклопентанпергидрофенантеновое кольцо. Назовите этот предшественник:</p> <p>А. Холестерин  В. Левулиновая кислота  С. Ацетил-КоА  Д. Малонил-КоА  Е. Тирозин</p>	
13.	<p>Гормоны белково-пептидной природы влияют на регуляцию биохимических процессов, активируя аденилатциклазу. Какое соединение образуется в результате действия этого фермента?</p> <p>А. цГМФ   В. цЦМФ   С. цУМФ   Д. цТМФ   Е. цАМФ </p>	
14.	<p>Уровень цАМФ в клетке растёт при активации фермента аденилатциклазы. Укажите другой фермент, который также регулирует количество цАМФ в клетке.</p> <p>А фосфодиэстераза  В пируваткиназа  С рибонуклеаза  Д протеинкиназа  Е гуанилатциклаза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
15.	<p>С целью ранней диагностики беременности исследуется моча женщины. Наличие какого из гормонов будет вероятно свидетельствовать о беременности?</p> <p>Тестостерон                      Эстриол                      Хорионический гонадотропин                      Прогестерон                      Альдостерон</p>	
16.	<p>Укажите гормоны, циркадность действия которых зависит от лунных ритмов:</p> <p>А. Глюкокортикоиды                      В. Минералокортикоиды                      С. Опиоиды                      D. Половые гормоны                      Е. Катехоламины</p>	
17.	<p>Укажите группу гормонов, обладающих противовоспалительной, антиаллергической и антииммунной активностью:</p> <p>А. Глюкокортикоиды                      В. Минералокортикоиды                      С. Тиреоиды                      D. Катехоламины                      Е. Либерины</p>	
18.	<p>Укажите фармацевтический препарат, который используется при лечении рака молочной железы:</p> <p>А. Синэстрол                      В. Прогестерон                      С. Тестостерон-пропионат                      D. Кальция глюконат                      Е. Гидрокортизон</p>	
19.	<p>Укажите неактивную форму прогестерона, которая экскретируется с мочой в виде эфира с глюкуроновой кислотой:</p> <p>А. Прегнандиол                      В. Эстрадиол                      С. Холестерол                      D. Эстриол                      Е. Альдостерон</p>	

№	Тест:	Пояснения:
20.	<p>Укажите название патологии, вызванной аномальным увеличением концентрации кортизола в организме:</p> <p>A. Болезнь Вильсона            B. Болезнь Аддисона            C. Болезнь Паркинсона            D. Болезнь Иценко-Кушинга            E. Болезнь Боткина</p>	
21.	<p>Укажите фермент, ингибирование которого связано с противовоспалительными эффектами глюкокортикоидов:</p> <p>A. Аденилатциклаза            B. Фосфодиэстераза            C. Фосфолипаза A2            D. Протеинкиназа            E. Триглицеридлипаза</p>	
22.	<p>Мужские половые гормоны есть производными стерана – стероидами. К ним относятся:</p> <p>A Тестостерон.            B Адреналин.            C Норадреналин.            D Соматотропин.            E Вазопрессин.</p>	
23.	<p>Синтез стероидных гормонов – производных стерана – происходит в:</p> <p>A Корковом слое надпочечников.            B Передней доле гипофиза.            C Задней доле гипофиза.            D Поджелудочной железе.            E Щитовидной железе.</p>	
24.	<p>Гормоны, которые пассивно проходят через клеточные мембраны в середину клеток, связываются с рецепторами, которые находятся в:</p> <p>A Цитозоле.            B Митохондриях.            C Лизосомах.            D Аппарате Гольджи.            E Ядре.</p>	

№	Тест:	Пояснения:
25.	<p>Промежуточным метаболитом биосинтеза стероидных гормонов надпочечников и половых желёз есть:</p> <p>A Холестерол.                      B Нуклеиновые кислоты.                      C Желчные кислоты.                      D Витамин D3.                      E Аминокислоты.</p>	
26.	<p>Больной сахарным диабетом утром натощак получил назначенную дозу инсулина пролонгированного действия. Пропустил очередной прием пищи и вскоре почувствовал признаки гипогликемии. Применение глюкозы состояние не облегчило. Какой препарат необходимо ввести для купирования данного состояния?</p> <p>A. Гидрокортизон                      B. Нордреналин                      C. Преднизолон                      D. Адреналин                      E. Триамцинолон</p>	
27.	<p>Половые гормоны - это производные стерана - стероиды. К ним не принадлежит:</p> <p>A Тироксин.                      B Тестостерон.                      C Эстрон.                      D Эстрадиол.                      E Андростерон.</p>	
28.	<p>У мальчика 6 лет родители заметили отставание в физическом и психическом развитии, он стал невнимательным, безразличным, неспособным запомнить простые обучающие действия. Врач заподозрил недостаточность в организме ребёнка:</p> <p>A Йода                      B Соматотропина                      C Витамина B1                      D Железа                      E Кальция</p>	

№	Тест:	Пояснения:
29.	<p>В зависимости от клеточной локализации рецептора гормоны подразделяют на две группы. Какие гормоны влияют непосредственно на ядро, создавая физиологические эффекты?</p> <p>A Эстрадиол B Гормон роста. C Инсулин. D Дофамин. E Кальцитонин.</p>	
30.	<p>Эффекты водорастворимых гормонов белково-пептидной природы и адреналина реализуются благодаря возникновению в клетках вторичных мессенжеров. Выберите один из них.</p> <p>A Ca<sup>2+</sup> B УТФ C ГТФ D АТФ E ЦТФ</p>	
31.	<p>Среди разобщителей тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования значительную роль играет гормон-протонофор:</p> <p>A Тироксин B Инсулин C Адреналин D Паратирин E Кальцитонин</p>	
32.	<p>Больному с проявлениями феминизации (евнухоидизма) назначили наиболее активный мужской половой гормон. Укажите его:</p> <p>A Дигидротестостерон B Тестостерон C Прогестерон D Андростерон E Прегненолон</p>	
33.	<p>У женщины 45-ти лет болезнь Иценко-Кушинга – стероидный диабет. При биохимическом обследовании: гипергликемия, гипохлоремия. Какой из перечисленных ниже процессов активизируется у женщины в первую очередь?</p> <p>A. Гликолиз B. Гликогенолиз C. Реабсорбция глюкозы D. Глюконеогенез E. Транспорт глюкозы в клетку</p>	
34.	Больной находится на учёте в	

№	Тест:	Пояснения:
	<p>эндокринологическом диспансере по поводу гипертиреоза. К похуданию, тахикардии, дрожанию пальцев рук присоединились симптомы – головная боль, утомляемость, мелькание “мушек” перед глазами. Какой механизм действия тиреоидных гормонов лежит в основе развития гипознергетического состояния?</p> <p>А. Специфическое связывание активных центров дыхательных ферментов</p> <p>В. Конкурентное торможение дыхательных ферментов</p> <p>С. Разобщение окисления и фосфорилирования</p> <p>Д. Усиление синтеза дыхательных ферментов</p> <p>Е. Торможение синтеза дыхательных ферментов</p>	
34.	<p>Больной с нейродермитом в течение длительного времени принимал преднизолон. При обследовании у него обнаружили повышение уровня сахара в крови. На какое звено углеводного обмена должны влиять препараты для возникновения этого осложнения?</p> <p>А. Активация гликогенолиза</p> <p>В. Усиление всасывания глюкозы в кишечнике</p> <p>С. Активация расщепления инсулина</p> <p>Д. Активация глюконеогенеза</p> <p>Е. Угнетение синтеза гликогена</p>	
35.	<p>Женщина 38 лет жалуется на повышенную потливость, сердцебиение, повышение температуры тела в вечерние часы. Основной обмен увеличен на 60%. Врач постановил диагноз – тиреотоксикоз. Какие свойства тироксина приводят к усилению теплопродукции?</p> <p>А. Уменьшает дезаминирование аминокислот</p> <p>В. Повышает сопряжение окисления и фосфорилирования</p> <p>С. Способствует накоплению ацетил-КоА</p> <p>Д. Разобщает окислительное фосфорилирование</p> <p>Е. Уменьшает <math>\beta</math>-окисление жирных кислот</p>	

№	Тест:	Пояснения:
36.	<p>При тиреотоксикозе повышается продукция тиреоидных гормонов Т3 и Т4, развивается похудение, тахикардия, психическое возбуждение и другое. Как именно влияют тиреоидные гормоны на энергетический обмен в митохондриях клеток?</p> <p>А. Блокируют субстратное фосфорилирование  В. Разобщают окисление и окислительное фосфорилирование  С. Активируют окислительное фосфорилирование  D. Активируют субстратное фосфорилирование  E. Блокируют дыхательную цепь</p>	
37.	<p>Методом непрямой калориметрии установлено, что основной обмен исследуемого на 40% ниже надлежащего. Нарушение деятельности какой эндокринной железы является причиной?</p> <p>А. Поджелудочная железа  В. Надпочечники  С. Тимус  D. Эпифиз  E. Щитовидная железа</p>	
38.	<p>У жителей территории с холодным климатом в крови увеличено содержание гормона, имеющего приспособительное терморегуляторное значение. О каком гормоне идет речь?</p> <p>А. Тироксин  В. Глюкагон  С. Инсулин  D. Кортизол  E. Соматотропин</p>	
39.	<p>К врачу обратились родители мальчика 10-ти лет, у которого отмечалось увеличение волосяного покрова на теле, рост бороды и усов, низкий голос. Увеличение секреции какого гормона можно предположить?</p> <p>А. Эстроген  В. Прогестерон  С. Кортизол  D. Соматотропин  E. Тестостерон</p>	

№	Тест:	Пояснения:
40.	<p>Женщина 44-х лет жалуется на общую слабость, боли в области сердца, значительное увеличение массы тела. Объективно: лицо лунообразное, гирсутизм, АД-165/100 мм рт.ст, рост – 164 см, вес – 103 кг; преимущественно накопление жира на шее, верхнем плечевом поясе, животе. Что является основным патогенетическим механизмом ожирения у женщины?</p> <p>А. Снижение продукции глюкагона                      В. Повышение продукции инсулина                      С. Снижение продукции тиреоидных гормонов                      Д. Повышение продукции глюкокортикоидов                      Е. Повышение продукции минералокортикоидов</p>	
41.	<p>При осмотре больного врач заподозрил синдром Иценко-Кушинга. Определение какого вещества в крови больного подтвердит предположение врача?</p> <p>А. Адреналин                      В. Токоферол                      С. Холестерин                      Д. Ретинол                      Е. Кортизол</p>	
42.	<p>Укажите нонапептид, наделенный гормональной активностью:</p> <p>А. Окситоцин                      В. Гастрин                      С. Секретин                      Д. Ангиотензин                      Е. Брадикинин</p>	
43.	<p>Мужчина 42 лет поступил в кардиологическое отделение с диагнозом стенокардия. В комплекс препаратов, назначенных больному, включен ингибитор фосфодиэстеразы. Концентрация какого вещества в сердечной мышце будет увеличиваться?</p> <p>А. ц-АМФ                      В. АТФ                      С. АДФ                      Д. ГМФ                      Е. АМФ</p>	



№	Тест:	Пояснения:
44.	<p>Тестостерон и его аналоги увеличивают массу скелетных мышц, что позволяет использовать их для лечения дистрофий. Взаимодействием с каким клеточным компонентом обусловлено это действие?</p> <p>А. Мембранные рецепторы  В. Рибосомы  С. Хроматин  D. Ядерные рецепторы  E. Белки-активаторы транскрипции</p>	
45.	<p>У больного, длительно принимавшего глюкокорти-коиды, в результате отмены препарата возникло обострение имеющегося заболевания, понижение артериального давления, слабость. Чем можно объяснить эти явления?</p> <p>А. Сенсibilизацией  В. Возникновением недостаточности надпочечников  С. Гиперпродукцией АКТГ  D. Кумуляцией  E. Привыканием к препарату</p>	
46.	<p>Больной длительно принимал глюкокортикоиды. После резкой отмены препарата жалуется на миалгию, повышенную утомляемость, эмоциональную нестабильность, головную боль, бессонницу, потерю аппетита, тошноту. Развился синдром отмены глюкокортикоидов. Назначение каких препаратов показано для коррекции данного состояния?</p> <p>А. Минералокортикоиды  В. Глюкокортикоиды  С. АКТГ  D. Адреналин  E. Кортикостероиды</p>	
47.	<p>У человека снижен диурез, гипернатриемия, гипокалиемия. Гиперсекреция какого гормона может быть причиной таких изменений?</p> <p>А. Адреналин  В. Альдостерон  С. Вазопрессин  D. Паратгормон  E. Предсердный натрийуретический фактор</p>	

№	Тест:	Пояснения:
48.	<p>К эндокринологу обратился больной с жалобами на похудение на 10 кг за 2 месяца, сердцебиение, пучеглазие. Для гиперфункции какой эндокринной железы (каких желез) эти жалобы наиболее характерны?</p> <p>А. Щитовидная                      В. Надпочечники                      С. Поджелудочная                      D. Паращитовидные железы                      E. Яичники</p>	
49.	<p>Пациенту, проживающему на специфической геохимической территории, поставлен диагноз - эндемический зоб. Какой вид посттрансляционной модификации тиреоглобулина нарушен в организме больного?</p> <p>А. Метилирование                      В. Фосфорилирование                      С. Ацетилирование                      D. Гликозилирование                      E. Йодирование</p>	
50.	<p>Тирозин используется для синтеза тироксина. Атомы какого микроэлемента используются в этом процессе?</p> <p>А Йод                      В Кальций                      С Железо                      D Медь                      E Цинк</p>	
51.	<p>У больной женщины после парентерального введения гормона произошло повышение артериального давления, а также повысились уровни глюкозы и липидов в крови. Какой гормон был введен?</p> <p>А. Прогестерон                      В. Инсулин                      С. Глюкагон                      D. Фолликулин                      E. Адреналин</p>	

№	Тест:	Пояснения:
52.	<p>Больной 40-а лет предъявляет жалобы на сильное сердцебиение, потливость, тошноту, нарушение зрения, тремор рук, повышение артериального давления. Из анамнеза: 2 года назад был поставлен диагноз феохромоцитомы. Гиперпродукция каких гормонов обуславливает данную патологию?</p> <p>Тиреоидные гормоны Катехоламины Глюкокортикоиды АКТГ Альдостерон</p>	
53	<p>Ингибиторы фосфодиэстеразы имеют позитивное ионотропное влияние и используются совместно с сердечными гликозидами и <math>\beta</math> – адреномиметиками при сердечной недостаточности. Они повышают частоту сердечных сокращений и расширяют периферические сосуды. Изменение концентрации какого внутриклеточного посредника они обеспечивают?</p> <p>А. цАМФ. В. Фосфатидилинозитола. С. цГМФ. D. АДФ. E. ДАГ</p>	
54	<p>Для лечения гипертонической болезни используют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Уменьшение концентрации какого гормона приводит к такому эффекту этих препаратов?</p> <p>А. Альдостерона В. Кортизола С. Глюкагона D. Ангиотензиногена E. Кальцитонина</p>	
55	<p>Укажите химические соединения, к которым относится ренин:</p> <p>А. Гормоны В. Витамины С. Ферменты D. Углеводы E. Медиаторы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
56	<p>Ренин – это фермент, который образуется в юстагломерулярных клетках почек в ответ на снижение артериального давления. Его действие направлено на:</p> <p>А Ангиотензиноген – белок, который секретируется печень.</p> <p>В Натрийуретический гормон, синтезирующийся в предсердии и мозге.</p> <p>С Уменьшение доступности арахидоновой кислоты для синтеза простагландинов и лейкотриенов.</p> <p>Д Стимуляцию транспорта в клетки глюкозы.</p> <p>Е Расширение стенки гладкой мускулатуры артерий и артериол.</p>	
57	<p>Передача информации от гормонов пептидной природы на внутриклеточные вторичные мессенджеры происходит при участии аденилатциклазы. Какая реакция катализируется аденилатциклазой?</p> <p>А. Синтез АТФ из АМФ и пирофосфата</p> <p>В. Образование цАМФ</p> <p>С. Расщепление АДФ с неорганического</p> <p>Д. Расщепление АТФ на АДФ и фосфат неорганический</p> <p>Е. Расщепление АТФ на АМФ и пирофосфат</p>	
58	<p>К врачу обратился мужчина 70-ти лет с жалобами на увеличение кистей, стоп, языка, изменение внешности (черты лица стали крупными). При обследовании обнаружено значительное повышение концентрации соматотропного гормона в крови. Чем обусловлено данное состояние больного?</p> <p>А. Гиперфункция аденогипофиза</p> <p>В. Гипофункция аденогипофиза</p> <p>С. Гипофункция щитовидной железы</p> <p>Д. Гиперфункция коркового вещества надпочечников</p> <p>Е. Гиперфункция околощитовидных желез</p>	

**4. ЛИТЕРАТУРА.** см страницу...

**1. ТЕМА: РОЛЬ ГОРМОНОВ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА****2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.**

Регуляция гормональной секреции осуществляется несколькими механизмами. Например, кортизол, основной глюкокортикоидный гормон надпочечников. Его продукция регулируется по механизму обратной связи, который действует на уровне гипоталамуса. Когда в крови снижается уровень кортизола, гипоталамус секретирует кортиколиберин – рилизинг-фактор, стимулирующий секрецию в гипофизе кортикотропина (АКТГ). Повышение уровня АКТГ, в свою очередь, стимулирует секрецию кортизола в надпочечниках, и в результате содержание кортизола в крови возрастает. Затем повышенный уровень кортизола по механизму обратной связи подавляет выделение кортиколиберина – и содержание кортизола в крови снова снижается.

Однако, секреция кортизола может регулироваться не только механизмом обратной связи. Так, например, стресс вызывает освобождение кортиколиберина, а соответственно и всю серию реакций, повышающих секрецию кортизола. Кроме того, секреция кортизола подчиняется суточному ритму; она очень высока при пробуждении, но постепенно снижается до минимального уровня во время сна. К механизмам контроля относится также скорость метаболизма гормона и утраты им активности. Аналогичные системы регуляции действуют и в отношении других гормонов.

Гормоны гипоталамуса. Гормоны гипоталамуса (рилизинг-факторы) бывают двух типов – либерины и статины. Либерины стимулируют освобождение гормонов передней доли гипофиза. А статины - ингибируют их синтез.

Нейрогормоны – группа химических соединений, секретируемых нервными клетками (нейронами). Эти соединения обладают гормоноподобными свойствами, стимулируя или подавляя активность других клеток; они включают рилизинг-факторы, а также нейромедиаторы, функции которых заключается в передаче нервных импульсов через узкую синаптическую щель, отделяющую одну нервную клетку от другой. К нейромедиаторам относятся дофамин, адреналин, норадреналин, серотонин, гистамин, ацетилхолин и гамма-аминомасляная кислота. Нейрогормоны, в основном, являются биогенными аминами. Они дезактивируются путём окислительного дезаминирования.

Ряд нейромедиаторов, обладающих морфиноподобным обезболивающим действием, получил название «эндорфины», т.е. «внутренние морфины». Эндорфины имитируют эффекты морфина. Они способны связываться со специальными рецепторами в структурах головного мозга; в результате такого связывания в спинной мозг посылаются импульсы, которые блокируют проведение поступающих болевых сигналов. Болеутоляющее действие морфина и других опиатов несомненно обусловлено их сходством с эндорфинами, обеспечивающим их связывание с теми же блокирующими боль рецепторами.

Гормоны передней доли гипофиза. Железистая ткань передней доли продуцирует:  
– гормон роста (ГР), или соматотропин, который воздействует на все ткани организма, повышая их анаболическую активность (т.е. процессы синтеза компонентов тканей организма и увеличения энергетических запасов). У взрослых людей увеличение выделения соматотропного гормона (СТГ) приводит к увеличению и утолщению пальцев, кистей, стоп, носа и нижней челюсти (гигантизм).  
– тиреотропный гормон (ТТГ), стимулирующий синтез тиреоидных гормонов в щитовидной железе;  
– фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), относящиеся к гонадотропинам: их действие направлено на половые железы. Гонадотропин ФСГ стимулирует образование спермы (сперматогенез). Под влиянием другого гонадотропина, ЛГ, клетки Лейдига выделяют тестостерон.  
– пролактин, обозначаемый иногда как ПРЛ, – гормон, стимулирующий формирование молочных желез и лактацию.

Гормоны задней доли гипофиза – вазопрессин и окситоцин. Оба гормона продуцируются в гипоталамусе, но сохраняются и высвобождаются в задней доле гипофиза, лежащей книзу от гипоталамуса. Вазопрессин поддерживает тонус кровеносных сосудов и является антидиуретическим гормоном, влияющим на водный обмен. Снижение синтеза вазопрессина приводит к полиурии и, как следствие, к выраженной дегидратации организма. Механизм развития полиурии заключается в снижении канальцевой реабсорбции воды.

Окситоцин вызывает сокращение матки и обладает свойством «отпускать» молоко после родов.

Гормоны средней доли гипофиза – меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ), усиливающий выработку пигмента некоторыми клетками кожи (меланоцитами и меланофорами);

Продуктами гидролиза и модификации некоторых белков в гипофизе являются биологически активные вещества-гормоны. Из проопиомеланокортина (ПОМК) образуется липотропин, кортикотропин, меланотропин и эндорфины.

Гормоны эпифиза. Основным гормоном эпифиза – мелатонин. Синтезируется в организме из аминокислоты триптофан. Синтезированный в эпифизе мелатонин секретируется в кровь и спинномозговую жидкость. Пройдя через ликвор, он накапливается в гипоталамусе. Мелатонин – гормон-синхронизатор биогенных ритмов организма.

Гормоны поджелудочной железы. Поджелудочная железа осуществляет как внутреннюю, так и внешнюю секрецию. Экзокринный (относящийся к внешней секреции) компонент – это пищеварительные ферменты, которые в форме неактивных предшественников поступают в двенадцатиперстную кишку через проток поджелудочной железы. Внутреннюю секрецию обеспечивают островки Лангерганса, представленные клетками нескольких типов: альфа-клетки секретируют гормон глюкагон, бета-клетки – инсулин. Основное действие инсулина заключается в понижении уровня глюкозы в крови, осуществляемое главным образом тремя способами: 1) торможением образования глюкозы в печени; 2) торможением в печени и мышцах распада гликогена (полимера глюкозы, который организм при необходимости может превращать в глюкозу); 3) стимуляцией использования глюкозы тканями. Недостаточная секреция инсулина или повышенная его нейтрализация аутоантителами приводят к высокому уровню глюкозы в крови и развитию сахарного диабета. Главное действие глюкагона – увеличение уровня глюкозы в крови за счет стимулирования ее продукции в печени. Хотя поддержание физиологического уровня глюкозы в крови обеспечивают в первую очередь инсулин и глюкагон, другие гормоны – гормон роста, кортизол и адреналин – также играют существенную роль.

Желудочно-кишечные гормоны. Гормоны желудочно-кишечного тракта – гастрин, холецистокинин, секретин и панкреозимин. Это полипептиды, секретируемые слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта в ответ на специфическую стимуляцию. Полагают, что гастрин стимулирует секрецию соляной кислоты; холецистокинин контролирует опорожнение желчного пузыря, а секретин и панкреозимин регулируют выделение сока поджелудочной железы. Удаление двенадцатиперстной кишки приводит к снижению секреции, прежде всего, таких гастроинтестинальных гормонов, как холецистокинин и секретин.

Гормон парашитовидных желез называют паратиреоидным, или паратгормоном; он поддерживает постоянство уровня кальция в крови: при его снижении паратгормон высвобождается и активирует переход кальция из костей в кровь до тех пор, пока содержание кальция в крови не вернется к норме. В следствии снижения концентрации ионов кальция в плазме крови у человека могут возникать судороги.

Другой гормон – кальцитонин – оказывает противоположное действие и выделяется при повышенном уровне кальция в крови. Раньше полагали, что кальцитонин секретируется парашитовидными железами, теперь же показано, что он вырабатывается в щитовидной железе. Повышенная продукция паратгормона вызывает заболевание костей, камни в почках, обызвествление почечных канальцев, причем возможно сочетание этих нарушений. Недостаточность паратгормона сопровождается значительным снижением уровня кальция в крови и проявляется повышенной нервно-мышечной возбудимостью, спазмами и судорогами.

Нехватка витамина D3 - холекальциферола приводит к искривлению костей конечностей и задержку минерализации костей черепа.

Атриопептин, аурикулин и кардионатрин – это пептиды, которые имеют диуретическое действие, превышающее в 20 раз действие фармакологического препарата фуросемида. Они являются синтетическим аналогом передсердного натрийуретического фактора.

Эйкозаноиды — окисленные производные полиненасыщенных жирных кислот — эйкозотриеновой (C20:3), арахидоновой (эйкозотетраеновая, C20:4), тимнодоновой (эйкозопентаеновая, C20:5).

Выделяют три основные группы эйкозаноидов:

1. простагландины
2. лейкотриены
3. тромбоксаны

Подразделение эйкозаноидов на группы имеет клиническое значение, так как их активность напрямую зависит от числа двойных связей.



№	Тест:	Пояснения:
2.	<p>У больного с хронически протекающим воспалительным процессом кожи и подкожной клетчатки выявлено преобладание процессов пролиферации. Нехватка какого гормона может привести к этому?</p> <p>А. Кортизон                      В. Инсулин                      С. Тироксин                      D. СТГ                      E. Альдостерон</p>	
3.	<p>Альфа-клетками поджелудочной железы синтезируется гормон глюкагон, который принимает участие в обмене углеводов. Укажите, на какой процесс в печени он влияет:</p> <p>Ингибирует гликолиз                      Инактивируется гликогенолиз                      Активирует спиртовое брожение                      Активирует гликогенолиз                      Активирует липогенез</p>	
4.	<p>Подопытной собаке через зонд в полость желудка ввели 150 мл мясного бульона. Содержание какого гормона быстро увеличивается в крови животных вследствие этого?</p> <p>А. Гастрин                      В. Инсулин                      С. Вазоинтестинальный полипептид                      D. Нейротензин                      E. Соматостатин</p>	
5.	<p>Гормоны регулируют процессы обмена веществ. Укажите, какой из приведенных гормонов имеет анаболическое действие:</p> <p>А. Инсулин                      В. Адреналин                      С. Глюкагон                      D. Вазопрессин                      E. Окситоцин</p>	
6.	<p>АКТГ – гормон передней доли гипофиза. Пероральное введение кортикотропина (АКТГ) как лекарственного препарата не эффективно, потому что он:</p> <p>А. Инактивируется в клетках стенки кишечника                      В. Инактивируется в печени                      С. Не переносится кровью                      D. Не абсорбируется в ЖКТ                      E. Расщепляется ферментами ЖКТ</p>	



№	Тест:	Пояснения:
7.	<p>Гормоны передней доли гипофиза относятся к тропным гормонам. Какой из перечисленных ниже гормонов стимулирует образование глюкокортикоидов?</p> <p>А. Лактотропный гормон            В. Липотропный гормон            С. Адренокортикотропный гормон            D. Соматотропный гормон            E. Тиреотропный гормон</p>	
8.	<p>Цинк относится к микроэлементам и входит в состав металлоферментов. в синтезе какого гормона принимает участие цинксодержащие ферменты?</p> <p>А. Кортизона            В. Фолликулина            С. Гонадотропина            D. Инсулина            E. Тестостерона</p>	
9.	<p>Человек не ел в течении 20 часов. Какие изменения функции эндокринных желез наиболее характерны для данного периода голодания?</p> <p>А. Усиление секреции глюкагона            В. Увеличение секреции инсулина            С. Снижение секреции глюкокортикоидов            D. Увеличение секреции катехоламинов            E. Ослабление секреции тироксина</p>	
10.	<p>У мужчины, 24 лет концентрация кальция в крови 3,2 ммоль/л. Избыток каких гормонов наиболее вероятно мог к этому привести?</p> <p>А Анаболические гормоны            В Тиреоидные гормоны            С Адреналин и норадреналин            D Инсулин            E Кальцитонин</p>	
11.	<p>Укажите эйкозаноид, который синтезируется в клетках эндотелия сосудов и препятствует свёртыванию крови, тормозя агрегацию тромбоцитов:</p> <p>А Простаглицлин.            В Тромбоксан.            С Лейкотриен С4.            D Лейкотриен D4.            E Лейкотриен E4.</p>	

№	Тест:	Пояснения:
12.	<p>Атриопептин, аурикулин и кардионатрин – это пептиды, которые имеют диуретическое действие, превышающее в 20 раз действие фармакологического препарата фуросемида. Синтетическим аналогом какого гормона они являются:</p> <p>А Передсердного натрийуретического фактора.                      В Антидиуретического гормона.                      С Инсулина.                      D Соматостатина.                      E Альдостерона.</p>	
13.	<p>Гормоном, регулирующий содержание ионов кальция в крови, это:</p> <p>А Паратгормон.                      В Глюкагон.                      С Инсулин.                      D Адреналин.                      E Тестостерон.</p>	
14.	<p>Больному с язвенной болезнью врач назначил противовоспалительное средство, которое есть производным простагландина E1. Что есть метаболитическим источником этого вещества.</p> <p>А Арахидоновая кислота                      В Масляная кислота                      С Олеиновая кислота                      D Пальмитиновая кислота                      E Стеариновая кислота</p>	
15.	<p>Аспирин используется как противовоспалительное средство, блокируя циклооксигеназу. Укажите, каким образом этот препарат осуществляет тормозящее действие?</p> <p>А Путём ацетилирования ОН-группы серина в активном центре фермента                      В Путём фосфорилирования ОН-группы серину в активному центрі ферменту                      С Путём метилирования его простетической группы                      D Путём карбоксилирования радикалов глутамата в активном центре фермента                      E Путём фосфорилирования ОН-группы тирозина в активном центре фермента</p>	

№	Тест:	Пояснения:
16.	<p>У ребёнка после укуса осы развилось состояние аллергии, что сопровождалось повышением содержания гистамина в крови. Путём какой реакции дезактивируется этот биогенный амин?</p> <p>А Окислительного дезаминирования  В Восстановления  С Декарбоксилирования  D Сульфирования  E Гидролиза</p>	
17.	<p>На протекание реакций углеводного обмена не влияет гормон:</p> <p>А Окситоцин.  В Глюкагон.  С Адреналин.  D Гидрокортизон.  E Инсулин.</p>	
18.	<p>У больного с массой тела 96 кг на 58 году жизни определили стойкую гипергликемию, глюкозурию – признаки сахарного диабета. Попытки ограничения углеводов не были эффективными. Очевидно, развитие данной патологии есть следствием:</p> <p>А Снижения чувствительности клеток к инсулину  В Нарушения синтеза инсулина  С Разрушения инсулина протеазами плазмы  D Соединения инсулина с белками плазмы  E Активации инсулиназы соматомедином</p>	
19.	<p>Биогенные амины в тканях инактивируются путём окислительного дезаминирования. При участии какого фермента это происходит?</p> <p>А Моноаминоксидазы  В Глутаматдегидрогеназы  С Цитохромоксидазы  D Ксантиноксидазы  E Ацетилхолинэстеразы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
20.	<p>Для улучшения родовой деятельности беременной ввели окситоцин. Какой механизм реализации действия этого гормона?</p> <p>А Активация аденилатциклазной системы</p> <p>В Стимуляция синтеза АТФ</p> <p>С Активация К-Na-АТФ-азы</p> <p>Д Дефосфорилирование гликогенсинтазы</p> <p>Е Активация синтеза гликогена</p>	
21.	<p>Лекарственный препарат адиурекрин, содержащий вазопрессин, используется для лечения:</p> <p>А Несахарного диабета</p> <p>В Сахарного диабета</p> <p>С Стероидного диабета</p> <p>Д Синдрома Иценко-Кушинга</p> <p>Е Болезни Иценко-Кушинга</p>	
22.	<p>Укажите гормон - синхронизатор биогенных ритмов организма, производное аминокислоты триптофана:</p> <p>А Мелатонин</p> <p>В Адреналин</p> <p>С Дофамин</p> <p>Д Норадреналин</p> <p>Е Тироксин</p>	
23.	<p>При осмотре ребенка 11-ти месяцев педиатр обнаружил искривление костей нижних конечностей и задержку минерализации костей черепа. Нехватка какого витамина приводит к данной патологии?</p> <p>А. Тиамин</p> <p>В. Холекальциферол</p> <p>С. Пантотеновая кислота</p> <p>Д. Биофлавоноиды</p> <p>Е. Рибофлавин</p>	
24.	<p>В почках пациента увеличена реабсорбция ионов кальция и уменьшена – фосфатных ионов. Влиянием какого гормона это обусловлено?</p> <p>А. Тирокальцитонин</p> <p>В. Вазопрессин</p> <p>С. Гормональная форма D</p> <p>Д. Паратгормон</p> <p>Е. Альдостерон</p>	

№	Тест:	Пояснения:
25.	<p>При утилизации арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути образуются биологически активные вещества. Укажите их:</p> <p>А. Инсулиноподобные факторы роста</p> <p>В. Соматомедины</p> <p>С. Биогенные амины</p> <p>Д. Простагландины</p> <p>Е. Тироксин</p>	
26.	<p>У человека вследствие потери 1,5 л крови резко уменьшился диурез. Усиленная секреция какого гормона обусловила изменение диуреза?</p> <p>А. Паратгормон</p> <p>В. Кортикотропин</p> <p>С. Кортизол</p> <p>Д. Вазопрессин</p> <p>Е. Натрийуретический</p>	
27.	<p>В родильное отделение поступила беременная женщина со слабой родовой деятельностью. Выберите средство гормональной природы для усиления родовой деятельности:</p> <p>А. Гидрокортизон</p> <p>В. АКТГ</p> <p>С. Окситоцин</p> <p>Д. Метандростенолон</p> <p>Е. Прогестерон</p>	
28.	<p>Продуктами гидролиза и модификации некоторых белков являются биологически активные вещества-гормоны. Из какого из приведенных белков в гипофизе образуется липотропин, кортикотропин, меланотропин и эндорфины?</p> <p>А. Тиреоглобулин</p> <p>В. Нейростромин</p> <p>С. Нейроглобулин</p> <p>Д. Проопиомеланокортин (ПОМК)</p> <p>Е. Нейроальбумин</p>	
29.	<p>У ребенка 2 лет возникли судороги вследствие снижения концентрации ионов кальция в плазме крови. Это обусловлено снижением функции:</p> <p>А. Кору надпочечников</p> <p>В. Тимуса</p> <p>С. Шишковидной железы</p> <p>Д. Гипофиза</p> <p>Е. Паращитовидных желез</p>	

№	Тест:	Пояснения:
30.	<p>Аспирин оказывает противовоспалительное действие, так как подавляет активность циклооксигеназы. Уровень каких биологически активных веществ будет при этом снижаться?</p> <p>А. Йодтиронинов                      В. Биогенных аминов                      С. Лейкотриенов                      D. Простагландинов                      Е. Катехоламинов</p>	
31.	<p>Обмен арахидоновой кислоты сопровождается образованием биологически активных соединений. Укажите одни из них, образующихся при участии липооксигеназного пути.</p> <p>А Лейкотриены                      В Кинины                      С Катехоламины                      D Желчные кислоты                      Е Стероиды</p>	
32.	<p>У больного удалена двенадцатиперстная кишка. Это привело к снижению секреции, прежде всего, таких гастроинтестинальных гормонов:</p> <p>А. Гистамин                      В. Холецистокинин и секретин                      С. Гастрин и гистамин                      D. Гастрин                      Е. Нейротензин</p>	
33.	<p>Укажите железу, гормоны которой принимают участие в формировании лимфоидной ткани:</p> <p>А. Гипофиз                      В. Гипоталамус                      С. Тимус                      D. Надпочечники                      Е. Паращитовидная железа</p>	

№	Тест:	Пояснения:
34.	<p>На прием к врачу пришел пациент очень высокого роста, с длинными толстыми пальцами рук, большой нижней челюстью и отвислой нижней губой. Повышенную секрецию какого гормона какой железы можно подозревать?</p> <p>А. Гормонов щитовидной железы  В. Антидиуретического гормона задней доли гипофиза  С. Соматотропного гормона передней доли гипофиза  D. Гонадотропного гормона передней доли гипофиза  E. Гормонов надпочечников из группы глюкокортикоидов</p>	
34.	<p>К врачу обратилась мать, сын которой за лето вырос на 18 см. При обследовании мальчика 12 лет: рост - 180 см, вес - 68 кг. С гиперфункцией какой эндокринной железы это может быть связано?</p> <p>А. Надпочечник  В. Поджелудочная  С. Щитовидная  D. Эпифиз  E. Гипофиз</p>	
35.	<p>У больного с хронически протекающим воспалительным процессом кожи и подкожной клетчатки выявлено преобладание процессов пролиферации. Нехватка какого гормона может привести к этому?</p> <p>А. Кортизон  В. Инсулин  С. Тироксин  D. СТГ  E. Альдостерон</p>	
36.	<p>Прием оральных контрацептивов, содержащих половые гормоны, тормозит секрецию гормонов гипофиза. Секреция какого из ниже перечисленных гормонов тормозится при приёме оральных контрацептивов, содержащих половые гормоны?</p> <p>А. Соматотропный  В. Окситоцин  С. Фолликулостимулирующий  D. Вазопрессин  E. Тиреотропный</p>	

№	Тест:	Пояснения:
37.	<p>С целью анальгезии могут быть использованы вещества, имитирующие эффекты морфина, но продуцирующиеся в ЦНС. Укажите их.</p> <p>А. Соматолиберин                      В. Кальцитонин                      С. Вазопрессин                      D. Окситоцин                      E. β-эндорфин</p>	
38.	<p>Укажите наиболее сильный стимулятор синтеза альдостерона.</p> <p>А. Соматотропин                      В. Тиреотропин                      С. Ангиотензиноген                      D. Кортикотропин                      E. Ренин</p>	
39.	<p>У больного снижен синтез вазопрессина, что приводит к полиурии и, как следствие, к выраженной дегидратации организма. В чем заключается механизм развития полиурии?</p> <p>А. Увеличение скорости клубочковой фильтрации                      В. Снижение канальцевой реабсорбции ионов Na                      С. Снижение канальцевой реабсорбции белка                      D. Снижение реабсорбции глюкозы                      E. Снижение канальцевой реабсорбции воды</p>	
40.	<p>Гормонами, которые продуцируются эндокринной частью поджелудочной железы, есть:</p> <p>А Инсулин и глюкагон.                      В Тестостерон и альдостерон.                      С Тироксин.                      D Соматотропин.                      E Гонадотропин.</p>	
41.	<p>Больная 65 лет попала в больницу с переломом костей лодыжки. При обследовании выявлен остеопороз. Укажите какой гормон не регулирует гомеостаз кальция:</p> <p>А Глюкагон                      В Паратирин                      С Кальцитонин                      D Кальцитриол                      E Кальцидиол</p>	



№	Тест:	Пояснения:
42.	<p>Укажите нонапептид, наделенный гормональной активностью:</p> <p>А. Окситоцин  В. Гастрин  С. Секретин  D. Ангиотензин  E. Брадикинин</p>	
43.	<p>Больной 55 лет наблюдается у эндокринолога по поводу нарушения эндокринной функции поджелудочной железы, что проявляется уменьшением количества гормона глюкагона в крови. Функция каких клеток этой железы нарушена в этом случае?</p> <p>А. <math>\delta</math>1-клетки островков Лангерганса  В. <math>\delta</math>-клетки островков Лангерганса  С. <math>\alpha</math>-клетки островков Лангерганса  D. PP-клетки островков Лангерганса  E. <math>\beta</math>-клетки островков Лангерганса</p>	
44.	<p>Выберите из приведенного списка нейропептид:</p> <p>А. Глутатион  В. Секретин  С. Гастрин  D. <math>\beta</math>-Эндорфин  E. Ангиотензин</p>	
45.	<p>Больной сахарным диабетом после инъекции инсулина не смог вовремя поесть. На работе его состояние значительно ухудшилось. Врач скорой помощи при осмотре отмечает бледность и влажность кожи, угнетения рефлексов. Уровень глюкозы в крови составляют 2,8 ммоль/л. Что следует срочно ввести этому пациентам?</p> <p>А Глюкозу  В Адреналин  С Инсулин.  D Нитроглицерин.  E Тироксин</p>	
46.	<p>В средней доле гипофиза вырабатывается гормон:</p> <p>А. Меланоцитостимулирующий.  В Инсулин.  С Вазопрессин.  D Окситоцин.  E Соматотропин</p>	

№	Тест:	Пояснения:
47.	Женщина 32-х лет обратилась к врачу с жалобами на отсутствие лактации после рождения ребенка. Дефицитом какого гормона можно объяснить данное нарушение? А. Глюкагон В. Пролактин С. Тиреокальцитонин D. Соматотропин Е. Вазопрессин	
48.	Гормоны пептидной природы, которые освобождает задняя доля гипофиза - это: А Вазопрессин, окситоцин. В Адреналин, глюкагон. С Инсулин, тестостерон. D Глюкокортикоиды, тиреотропин. Е Соматотропин, кортизол.	
49.	У больного пожилого возраста наблюдали увеличение и утолщение пальцев, кистей, стоп, носа и нижней челюсти. С увеличением выделения какого гормона связаны указанные нарушения?  А. Паратгормона В. Инсулина С. Адренокортикотропина D. Тиреотропина Е. Соматотропина	

**4. ЛИТЕРАТУРА.** см страницу 142.

## ЗАНЯТИЕ № 30-31

**1. ТЕМА.** РОЛЬ ВОДО- И ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ В МЕТАБОЛИЗМЕ. ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА. АНТИВИТАМИНЫ.**2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.**

Понятие **витамины** в настоящее время объединяет группу низкомолекулярных веществ разнообразной природы, которые необходимы для биохимических реакций, обеспечивающих рост, выживание и размножение организма.

Витамины объединены в одну группу по следующим **общебиологическим свойствам**:

1. В организме витамины не синтезируются и должны поступать с пищей. Исключением является витамин РР, который может синтезироваться из триптофана и витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол), синтезируемый из 7-дегидрохолестерола. Тех же витаминов, которые частично синтезируются кишечной микрофлорой, обычно недостаточно для покрытия потребности организма в них.

2. Витамины не являются пластическим материалом. Исключение – витамин F.

3. Витамины не служат источником энергии. Исключение – витамин F.

4. Витамины необходимы для всех жизненных процессов и биологически активны уже в малых количествах.

5. При поступлении в организм они оказывают влияние на биохимические процессы, протекающие в любых тканях и органах, т.е. они не специфичны по органам.

6. В повышенных дозах могут использоваться в лечебных целях в качестве неспецифических средств: при сахарном диабете – В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>; при простудных и инфекционных заболеваниях – витамин С; при бронхиальной астме – витамин РР; при язвах ЖКТ – витаминopodobное вещество U и никотиновая кислота; при гиперхолестеринемии – никотиновая кислота.

Нехватка витаминов ведет к развитию патологических процессов в виде специфических гипо- и авитаминозов. Широко распространенные скрытые формы витаминной недостаточности не имеют ярко выраженных внешних проявлений и симптомов, но оказывают отрицательное влияние на работоспособность, общий тонус организма и его устойчивость к разным неблагоприятным факторам.

**Авитаминоз** - это заболевание, которое развивается при полном отсутствии того или иного витамина в организме. В настоящее время авитаминозы обычно не встречаются, а наблюдаются **гиповитаминозы** при недостатке витамина в организме.

Например,

- к наиболее ранним и специфическим симптомам гиповитаминоза А относится гемералопия (куриная слепота, нарушение сумеречного зрения), которая выражается в плохой адаптации при переходе из светлого помещения в темное;
- гиповитаминоз Д у детей приводит к возникновению заболевания рахит: в результате нарушения фосфорно-кальциевого обмена наблюдается искривление нижних конечностей из-за размягчения костей, большой живот, большая голова, слабость;
- при гиповитаминозе К возникают самопроизвольные капиллярные и паренхиматозные кровотечения, являющиеся следствием недостаточности свертывания крови. Гиповитаминоз К обычно развивается при нарушении всасывания липидов в кишечнике, например, у больных с непроходимостью желчевыводящих путей;
- при гиповитаминозе В<sub>1</sub> развивается полиневрит, проявляющийся в расстройстве чувствительности, болезненности по ходу крупных нервных стволов, увеличении содержания пирувата в крови. Наблюдаются также нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Длительное отсутствие или недостаточность потребления витамина В<sub>1</sub> ( в частности у лиц, находящихся на диете с использованием очищенного риса) может приводить к развитию заболевания бери-бери;
- при гиповитаминозе В<sub>2</sub> все признаки заболевания почти у всех больных заключаются в нарушениях, затрагивающих глаза и полость рта. Последние проявляются в виде воспалительных процессов слизистых оболочек, постоянной сухости губ, появления на них шелушения и трещин, заедов в углах рта. Поражение глаз приводит к развитию в них воспалительных процессов, в результате чего происходит усиление васкуляризации наружной оболочки глаза и значительно нарушается зрение больного. Кроме того, больные жалуются на общую слабость, одышку, сердцебиение;

- при гиповитаминозе В<sub>3</sub> (РР) развивается заболевание, которое называется пеллагрой: наиболее характерными проявлениями его являются дерматиты (симметричные поражения открытых участков кожи), отсутствие аппетита, тошнота, боль в области живота, диарея, неврастенический синдром - головная боль, нарушение памяти, деменция;
- при гиповитаминозе В<sub>12</sub> нарушается кроветворная функция. Появление мегалобластов является характерным для пернициозной В<sub>12</sub>-фолиево-дефицитной анемии (анемии Адисона-Бирмера);
- авитаминоз С (скорбут или цинга) проявляется общей слабостью, подкожными кровоизлияниями, выпадением зубов, кровоточивостью десен.

Все причины развития гипо- и авитаминозов можно разделить на внешние и внутренние.

#### **Внешние причины гиповитаминозов**

1. Недостаточное содержание витамина в пище или присутствие в пище факторов, препятствующих всасыванию витаминов. Например, при употреблении большого количества сырых яиц, содержащийся в них белок авидин связывает витамин Н (биотин) и, в результате, может развиваться состояние гиповитаминоза Н.
2. Не учитывается потребность в том или ином витамине. Например, при безбелковой диете возрастает потребность в витамине РР (при обычном питании он может частично синтезироваться из триптофана). Если человек потребляет много белковой пищи, то может увеличиться потребность в витамине В<sub>6</sub> и снизиться потребность в витамине РР.
3. Социальные причины: урбанизация населения, питание исключительно высокоочищенной и консервированной пищей; наличие антивитаминов в пище. В крупных городах люди недостаточно обеспечены солнечным светом - поэтому может быть гиповитаминоз Д. В таких случаях в медицине используют ультрафиолетовое излучение в виде разных физиопроцедур, способствующих активации синтеза витамина D<sub>3</sub> из 7-дегидрохолестерола в клетках кожи.

#### **Внутренние причины гиповитаминозов.**

1. Физиологическая повышенная потребность в витаминах, например, в период беременности, при тяжелом физическом труде.
2. Длительные тяжелые инфекционные заболевания, а также период выздоровления.
3. Нарушение всасывания витаминов при некоторых заболеваниях ЖКТ, например, при желчнокаменной болезни нарушается всасывание жирорастворимых витаминов, при атрофии слизистой оболочки желудка и дефиците внутреннего фактора Касла – витамина В<sub>12</sub>.
4. Дисбактериоз кишечника. Имеет значение, так как некоторые витамины синтезируются микрофлорой кишечника (это витамины В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>7</sub> (Н), В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> и К).
5. Цирроз печени. Печень является основным депо многих витаминов, прежде всего жирорастворимых (особенно велики в печени запасы жирорастворимых витаминов А, D), но также и некоторых водорастворимых, таких как В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> и т.д. В случае повышения расходования витаминов и уменьшения их поступления с пищей, что обычно имеет место, например, при алкоголизме, в короткие сроки развивается мегалобластная анемия как характерный признак гиповитаминоза В<sub>9</sub> (фолиевая кислота). У больных циррозом печени может отмечаться ухудшение зрения в сумерках из-за нарушения всасывания витамина А в кишечнике и его депонирования в печени.
6. Генетические дефекты некоторых ферментативных систем. Например, витамин Д-резистентный рахит развивается у детей при недостатке ферментов, участвующих в образовании активной формы витамина Д - кальцитриола (1,25-дигидроксихолекальциферола).

#### **Различают следующие классы витаминов:**

1. **Жирорастворимые** витамины: А (ретинол), D (кальциферол), E (токоферол), K (нафтохинон), F (полиненасыщенные жирные кислоты: линолевая, линоленовая, арахидоновая).
2. **Водорастворимые** витамины: Группа В: В<sub>1</sub> (тиамин), В<sub>2</sub> (рибофлавин), В<sub>3</sub> или РР (никотинамид), В<sub>5</sub> (пантотеновая кислота), В<sub>6</sub> (пиридоксин), В<sub>7</sub> или Н (биотин), В<sub>9</sub> или В<sub>С</sub> (фолиевая кислота), В<sub>12</sub> (цианокобаламин), а также витамины С (аскорбиновая кислота) и Р (рутин и другие биофлавоноиды).
3. Также выделяют **витаминоподобные вещества**:
  - **жирорастворимые** – кофермент Q (убихинон),
  - **водорастворимые** – витамины: В<sub>4</sub> (холин), В<sub>8</sub> (инозит), В<sub>Т</sub> или В<sub>11</sub> (карнитин), U (S-метилметионин), N (липоевая кислота), В<sub>13</sub> (оротовая кислота), В<sub>15</sub> (пангамовая кислота).

Водорастворимые витамины обычно выступают в роли предшественников коферментов и простетических групп ферментов. Например, коферментной формой витамина В<sub>1</sub> является

тиаминдифосфат (ТДФ) или тиаминпирофосфат (ТПФ) (торговое наименование - кокарбоксилаза); витамина В<sub>2</sub> - ФМН (флавиномононуклеотид) или ФАД (флавинадениндинуклеотид); витамина В<sub>3</sub> – НАД<sup>+</sup> (никотинамидадениндинуклеотид) или НАДФ<sup>+</sup> (никотинамидадениндинуклеотид фосфат); витамина В<sub>5</sub> - кофермент ацилирования КоА, витамина В<sub>6</sub> - кофермент ПАЛФ (пиридоксальфосфат).

Холоферменты, составной частью которых являются коферменты – производные витаминов, выполняют множественные функции. Например, первый фермент глюконеогенеза пируваткарбоксилаза использует биотин для карбоксилирования пировиноградной кислоты; превращение того же пирувата до ацетил-КоА пируватдегидрогеназным комплексом требует наличия 5 коферментов: ТДФ, липоевая кислота, КоА, ФАД, НАД<sup>+</sup>. Так как ТДФ вовлекается в это превращение первым, понятным становится накопление в клетках нервной системы (прежде всего), а затем и повышение содержания пирувата в крови и моче пациентов в случае гиповитаминоза В<sub>1</sub>.

Большинство водорастворимых витаминов должно поступать регулярно с пищей, так как они быстро выводятся или разрушаются в организме. Жирорастворимые витамины могут депонироваться в организме. Кроме того, они плохо выводятся, поэтому иногда при избытке жирорастворимых витаминов наблюдаются гипervитаминозы - заболевания, связанные с интоксикацией организма высокими дозами жирорастворимых витаминов. Такие заболевания описаны для витаминов А и Д.

В настоящее время витамины и авитамины широко используются для профилактики и лечения целого ряда нарушений процессов метаболизма. Например:

- после длительного использования антибиотиков (если наблюдается повышенная кровоточивость при небольших повреждениях, увеличение времени свертывания крови) в дооперационном периоде назначают витамин К или викасол (синтетический водорастворимый аналог витамина К) для стимуляции синтеза (посттрансляционного  $\gamma$ -карбоксилирования) в печени таких ферментов системы свертывания крови как факторы II (протромбин), VII, IX и X;
- для лечения болезней, характеризующихся повышенной свертываемостью крови, в частности, при тромбозах, тромбозах антивитамины витамина К дикумарол снижает эффективность функционирования системы свертывания крови, способствуя разжижению крови;
- в лечении больных туберкулезом легких используется лекарственный препарат изониазид, который является авитаминотом никотиновой кислоты и пиридоксина;
- больным со сниженным иммунитетом и частыми простудными заболеваниями рекомендуют употреблять аскорутин как более эффективное средство по сравнению с аскорбиновой кислотой. Витамин С участвует в реакциях гидроксилирования пролина и лизина (ферменты пролил- и лизилгидроксилазы) при синтезе коллагена. Действие витамина С в этом препарате усиливается витамином Р, который стабилизирует основное вещество соединительной ткани путем ингибирования гиалуронидазы. Аскорутин можно рекомендовать также и в случае кровоточивости десен, точечных кровоизлияний;
- сульфаниламидные препараты, являющиеся авитаминами фолиевой кислоты, напоминают по структуре парааминобензойную кислоту, вытесняют ее из комплекса с ферментом, синтезирующим фолиевую кислоту, что ведет к торможению роста бактерий. Такой механизм действия сульфаниламидных препаратов позволяет применять их в качестве антибактериальных средств;
- беременным женщинам, имеющим в анамнезе несколько выкидышей, назначается терапия, включающая применение витаминных препаратов  $\alpha$ -токоферола (витамин Е), способствующая вынашиванию беременности. Кроме того, витаминный препарат токоферола ацетат обычно назначается при курсе лучевой терапии, так как это вещество обладает выраженным радиопротекторным мембраностабилизирующим действием, обусловленным его антиоксидантной активностью;
- производные пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) используются в качестве нейротропных средств для коррекции задержки психического развития у детей, при психических нарушениях у взрослых, в качестве ноотропных средств в восстановительном лечении больных, перенесших инсульт и при других патологических состояниях. Положительные эффекты применения пиридоксина объясняются его использованием в качестве предшественника ПАЛФ - простетической группы фермента нейронов глутаматдекарбоксилазы - фермента, осуществляющего образование тормозного медиатора ГАМК.

Поэтому знание биохимических основ витаминологии имеет большое значение для будущих провизоров.

**3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.** В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1	Больной жалуется на плохое зрение в темноте, плохую адаптацию при переходе из светлого помещения в темное. Какой витамин целесообразно назначить при данном гиповитаминозе? А. Витамин К В. Витамин D С. Витамин А D. Витамин F E. Витамин E	
2	У больного ребенка наблюдается большой живот, искривление нижних конечностей, большая голова, слабость. Недостаток какого пищевого фактора может вызывать данное состояние? А. Железа В. Витамина А С. Липидов D. Витамина D E. Углеводов	
3	Биохимическая функция водорастворимых витаминов зависит от их способности превращаться в коферментные формы. В какую коферментную форму превращается витамин B <sub>2</sub> (рибофлавин)? А. ТДФ (тиаминдифосфат) В. НАД <sup>+</sup> (никотинамидадениндинуклеотид) С. ТМФ (тиаминмонофосфат) D. ФМН (флавинмононуклеотид) E. ПАЛФ (пиридоксальфосфат)	
4	Витамины при их одновременном применении могут усиливать действие друг друга. Какой из витаминов потенцирует антигиалуронидазную активность витамина P? А. Витамин С В. Витамин B <sub>2</sub> С. Витамин D D. Витамин B <sub>1</sub> E. Витамин А	
5	Пациент жалуется на отсутствие аппетита, тошноту, боль в области живота, поносы, головную боль, нарушение памяти. Наблюдается дерматит в области шеи и лица. Недостаток какого витамина имеет место? А. Витамина B <sub>5</sub> В. Витамина B <sub>6</sub> С. Витамина B <sub>3</sub> D. Витамина B <sub>1</sub> E. Витамина B <sub>2</sub>	

№	Тест:	Пояснения:
6	<p>У больного циррозом печени отмечено ухудшение зрения в сумерках. Какая причина наиболее вероятна?</p> <p>А. Нарушение синтеза родопсина</p> <p>В. Чрезмерное поступление витамина А с продуктами питания</p> <p>С. Нарушение превращения транс-ретинала в цис-ретиаль</p> <p>Д. Нарушение всасывания витамина А в кишечнике</p> <p>Е. Недостаточное поступление витамина А с продуктами питания</p>	
7	<p>Для формирования костной системы плода во время внутриутробного развития необходимы определенные витамины. Какой из приведенных витаминов принимает участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена?</p> <p>А. Витамин Е</p> <p>В. Витамин А</p> <p>С. Витамин Д</p> <p>Д. Витамин К</p> <p>Е. Витамин С</p>	
8	<p>Появление каких клеток красной крови является характерным для пернициозной В<sub>12</sub>-фолиево-дефицитной анемии (анемии Адисона-Бирмера)?</p> <p>А. Мегалобласты</p> <p>В. Ретикулоциты</p> <p>С. Эритроциты</p> <p>Д. Нормоциты</p> <p>Е. Анулоциты</p>	
9	<p>В организме человека большинство витаминов подвергается определенным превращениям. Какой витамин участвует в образовании кофермента ацетилирования (CoASH)?</p> <p>А. Витамин В<sub>5</sub> (пантотетат)</p> <p>В. Витамин С</p> <p>С. Витамин А</p> <p>Д. Витамин Д</p> <p>Е. Витамин К</p>	
10	<p>У больного неврастеничный синдром, понос, дерматит. С недостаточностью какого витамина это связано?</p> <p>А. Витамин К</p> <p>В. Фолиевой кислоты</p> <p>С. Витамин В<sub>12</sub></p> <p>Д. Никотиновой кислоты</p> <p>Е. Витамин Д</p>	

№	Тест:	Пояснения:
11	<p>Витамин F – это комплекс биологически активных полиненасыщенных жирных кислот, которые являются алиментарными незаменимыми факторами. Укажите жирные кислоты, которые входят в состав этого комплекса:</p> <p>А. Кротоновая, олеиновая, миристиновая                      В. Олеиновая, пальмитоолеиновая, стеариновая                      С. Олеиновая, стеариновая, пальмитиновая                      Д. Масляная, пальмитоолеиновая, капроновая                      Е. Линолевая, линоленовая, арахидоновая</p>	
12	<p>Антивитамины – это вещества различной структуры, которые ограничивают использование витаминов в организме и проявляют противоположное им действие. Укажите антивитамины витамина К:</p> <p>А. Изониазид                      В. Аминоптерин                      С. Сульфипиридазин                      Д. Дезоксиридоксин                      Е. Дикумарол</p>	
13	<p>Больные туберкулёзом принимают лекарственный препарат, который является антивитамином никотиновой кислоты. Укажите это вещество:</p> <p>А. Изониазид                      В. Акрихин                      С. Изорибофлавин                      Д. Окситиамин                      Е. Сульфамиламин</p>	
14	<p>Больному со сниженным иммунитетом и частыми простудными заболеваниями рекомендуют употреблять аскорутин как более эффективное средство по сравнению с аскорбиновой кислотой. Какое вещество в этом препарате усиливает действие витамина С?</p> <p>А. Лактоза                      В. Витамин Р                      С. Глюкоза                      Д. Витамин А                      Е. Витамин D</p>	



№	Тест:	Пояснения:
15	<p>Для формирования костной системы плода во время внутриутробного развития необходимо поступление витамина D. Производным какого химического соединения является этот витамин?</p> <p>А. Глицерол  В. Сфингозин  С. Этанол  D. Инозитол  E. Холестерол</p>	
16	<p>Женщина пожилого возраста жалуется на ухудшение зрения в сумерках. Какой из перечисленных витаминов целесообразно назначить в данном случае?</p> <p>А. РР  В. D  С. E  D. A  E. C</p>	
17	<p>Амид никотиновой кислоты играет важную роль в обмене веществ. Какое заболевание возникает при его дефиците?</p> <p>А. Рахит  В. Анемия  С. Ксерофтальмия  D. Пеллагра  E. Бери - Бери</p>	
18	<p>Какой из гликопротеинов, содержащихся в белке сырых яиц, препятствует всасыванию из кишечника витамина H и может привести к биотиновой недостаточности?</p> <p>А. Авидин  В. Казеиноген  С. Интерферон  D. Гемоглобин  E. Фибриноген</p>	
19	<p>Для нормального развития и функционирования репродуктивной системы у человека необходим определенный витамин. Укажите его:</p> <p>А. D  В. A  С. H  D. C  E. E</p>	

№	Тест:	Пояснения:
20	<p>Больному 35-ти лет в дооперационном периоде назначен викасол (синтетический аналог витамина К). Какой механизм антигеморрагического действия этого препарата?</p> <p>А. Активация системы комплемента                      В. Стимуляция синтеза тканевого тромбопластина                      С. Стимуляция синтеза протромбина                      Д. Активация плазминогена                      Е. Активация фактора Хагемана (XII)</p>	
21	<p>Водорастворимые витамины в организме превращаются в коферментные формы. Коферментной формой какого витамина является тиаминдифосфат (ТДФ)?</p> <p>А. В<sub>2</sub>                      В. В<sub>1</sub>                      С. В<sub>6</sub>                      Д. В<sub>12</sub>                      Е. С</p>	
22	<p>Больной жалуется на кровоточивость дёсен, точечные кровоизлияния. Какой витаминный препарат можно рекомендовать в данном случае?</p> <p>А. Пиридоксина гидрохлорид                      В. Тиамин гидрохлорид                      С. Никотиновая кислота                      Д. Цианокобаламин                      Е. Аскорутин</p>	
23	<p>У больного 50-ти лет в результате длительного нерационального питания развился гиповитаминоз С. Снижение активности какого фермента лежит в основе поражения соединительной ткани при этой патологии?</p> <p>А. Аланинаминотрансфераза                      В. Пируваткарбоксилаза                      С. Пролингидроксилаза                      Д. Триптофангидроксилаза                      Е. Глутаминаза</p>	
24	<p>Фермент гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту, в результате чего повышается межклеточная проницаемость. Какой витамин способствует укреплению стенок сосудов и тормозит активность гиалуронидазы?</p> <p>А. D                      В. P                      С. В<sub>2</sub>                      Д. В<sub>1</sub>                      Е. K</p>	

№	Тест:	Пояснения:
25	<p>У пациента нарушено сумеречное зрение при сохраненном дневном. Какая причина аномалии зрения?</p> <p>А. Нарушение функции колбочек  В. Дефицит витамина А  С. Близорукость  D. Дальнозоркость  E. Дефицит витамина D</p>	
26	<p>30-летнему мужчине, который болеет туберкулезом легких, назначен изониазид. Недостаточность какого витамина может развиться вследствие длительного употребления данного препарата?</p> <p>А. Токоферол  В. Ретинол  С. Пиридоксин  D. Эргокальциферол  E. Кобаламин</p>	
27	<p>Для лечения заболеваний сердца применяют препарат кокарбоксилаза. Коферментной формой какого витамина является данный препарат?</p> <p>А. В<sub>6</sub>  В. Р  С. В<sub>1</sub>  D. С  E. В<sub>12</sub></p>	
28	<p>Выраженный дефицит аскорбиновой кислоты приводит к развитию цинги. Нарушения синтеза какого белка соединительной ткани лежит в основе данной патологии?</p> <p>А. Протромбин  В. Коллаген  С. Фибриноген  D. Церолоплазмин  E. Альбумин</p>	
29	<p>В медицинской практике используются сульфаниламидные препараты, являющиеся антиметаболитами парааминобензойной кислоты, которая используется микроорганизмами. Синтез какого витамина при этом нарушается?</p> <p>А. Фолиевая кислота  В. Аскорбиновая кислота  С. Никотиновая кислота  D. Пангамовая кислота  E. Оротовая кислота</p>	

№	Тест:	Пояснения:
30	<p>Микрофлора толстой кишки играет существенную роль в процессе пищеварения. Синтез каких витаминов она осуществляет?</p> <p>А. Витамины К и группы В                      В. Витамин Е                      С. Витамин А                      D. Витамин С                      Е. Витамин РР</p>	
31	<p>Пациент обратился с жалобами на общую слабость, одышку, сердцебиение. При обследовании обнаружено воспаление слизистой оболочки языка, губ, особенно в области уголков рта, воспаление и усиление васкуляризации наружной оболочки глаза. Назовите возможную причину патологического состояния:</p> <p>А. Гиповитаминоз В<sub>2</sub>                      В. Гиповитаминоз С                      С. Гиповитаминоз А                      D. Гиповитаминоз В<sub>1</sub>                      Е. Гипервитаминоз А</p>	
32	<p>Пациент имеет психические нарушения вследствие недостаточности синтеза ГАМК в головном мозге. Недостаток какого витамина может вызвать такие патологические изменения?</p> <p>А. Пиридоксин                      В. Рибофлавин                      С. Цианокобаламин                      D. Токоферол                      Е. Фолиевая кислота</p>	
33	<p>Первичным акцептором водорода при тканевом дыхании выступают пиридинзависимые дегидрогеназы. Какой из витаминов необходим для образования соответствующего кофермента НАД<sup>+</sup>?</p> <p>А. В<sub>2</sub>                      В. РР                      С. С                      D. В<sub>6</sub>                      Е. В<sub>1</sub></p>	
34	<p>В гастроэнтерологическое отделение поступила девочка, при обследовании которой был обнаружен дисбактериоз кишечника и снижение процесса свертывания крови. С недостатком какого витамина связано данное нарушение?</p> <p>А. В<sub>1</sub>                      В. С                      С. D                      D. А                      Е. К</p>	

№	Тест:	Пояснения:
35	<p>При авитаминозе В<sub>1</sub> нарушается ряд процессов. С нарушением функционирования какого фермента это связано?</p> <p>А. Аминотрансфераза  В. Пируватдегидрогеназный комплекс  С. Лактатдегидрогеназа  D. Сукцинатдегидрогеназа  E. Глутаматдегидрогеназа</p>	
36	<p>Сульфаниламиды угнетают рост и развитие бактерий. В основе механизма их действия лежат нарушение синтеза такой кислоты:</p> <p>А. Липоевая  В. Пантотеновая  С. Фолиевая  D. Пангамовая  E. Никотиновая</p>	
37	<p>В результате нарушения фосфорно-кальциевого обмена у ребенка наблюдается искривление нижних конечностей, большой живот и голова. Причиной развития рахита является:</p> <p>А. Гиповитаминоз А  В. Гипервитаминоз А  С. Гиповитаминоз К  D. Гипервитаминоз Д  E. Гиповитаминоз Д</p>	
38	<p>У работника птицефабрики, употреблявшего в пищу ежедневно 5 и более сырых яиц, появились вялость, сонливость, боли в мышцах, выпадение волос, себорея. С дефицитом какого витамина связано данное состояние?</p> <p>А. Н (биотин)  В. В<sub>1</sub> (тиамин)  С. С (аскорбиновая кислота)  D. А (ретинол)  E. В<sub>2</sub> (рибофлавин)</p>	
39	<p>Больному назначен гидразид изоникотиновой кислоты (антивитамин витамина РР). Недостаточность синтеза какого кофермента наблюдается у данного пациента?</p> <p>А. ФАД  В. ТПФ  С. НАД<sup>+</sup>  D. ФМН  E. КоА-SH</p>	

№	Тест:	Пояснения:
40	<p>У мужчины 56-ти лет развилась мегалобластная анемия на фоне алкогольного цирроза печени. Дефицит какого витамина является основной причиной анемии у данного пациента?</p> <p>А. Липоевая кислота                      В. Тиамин                      С. Пантотеновая кислота                      D. Биотин                      E. Фолиевая кислота</p>	
41	<p>Некоторые витамины обеспечивают стабильность биологических мембран. Укажите один из витаминов, имеющий такое действие:</p> <p>А. Холекальциферол                      В. Нафтохинон                      С. Пантотеновая кислота                      D. Токоферол                      E. Рибофлавин</p>	
42	<p>Больной страдает тромбозом. Какой из витаминов, усиливающий синтез факторов свертывания крови, может спровоцировать обострение данного заболевания?</p> <p>А. К                      В. С                      С. D                      D. В<sub>1</sub>                      E. В<sub>2</sub></p>	
43	<p>При голодании активируется глюконеогенез. Назовите витамин, который принимает участие в процессе карбоксилирования пировиноградной кислоты:</p> <p>А. Никотинамид                      В. Кальциферол                      С. Фолиацин                      D. Биотин                      E. Ретинол</p>	
44	<p>Больной обратился к врачу с жалобой на потерю чувствительности и боли по ходу периферических нервов. При анализе крови обнаружено повышенное содержание пировиноградной кислоты. Нехватка какого витамина может вызвать такие изменения?</p> <p>А. Пантотеновая кислота                      В. Витамин РР                      С. Биотин                      D. Витамин В<sub>1</sub>                      E. Витамин В<sub>2</sub></p>	

№	Тест:	Пояснения:
45	<p>У больного гиперхромная В<sub>12</sub>-дефицитная анемия. Препарат какого витамина ему необходимо назначить?</p> <p>А. Тиамин хлорид            В. Викасол            С. Рибофлавин            D. Цианокобаламин            E. Ретинола ацетат</p>	
46	<p>В медицине используют ультрафиолетовое излучение в виде разных физиопроцедур. Какой из перечисленных механизмов лежит в основе лечебного действия ультрафиолетовых лучей на организм?</p> <p>А. Активация перекисного окисления липидов            В. Уменьшение синтеза меланина в коже            С. Активация действия лекарств            D. Усиление деления клеток            E. Активация синтеза витамина D</p>	
47	<p>У больного отмечаются сухость слизистых оболочек и нарушение сумеречного зрения. Недостаточность, какого витамина приводит к возникновению таких симптомов?</p> <p>А. С            В. D            С. Р            D. E            E. А</p>	
48	<p>У больных алкоголизмом часто наблюдаются расстройства функции центральной нервной системы – потеря памяти, психозы. Вызывает указанные симптомы в организме недостаточность витамина В<sub>1</sub>. Нарушение образования какого кофермента может обусловить эти симптомы?</p> <p>А. Коэнзим А            В. Пиридоксальфосфат            С. ФАД            D. Тиаминпирофосфат            E. НАДФН</p>	
49	<p>У мужчины обнаружен гиповитаминоз витамина РР. Употребление какой аминокислоты с пищей частично компенсирует потребности организма больного в витамине РР?</p> <p>А. Фенилаланин            В. Метионин            С. Аргинин            D. Валин            E. Триптофан</p>	

№	Тест:	Пояснения:
50	В клинической диагностике при некоторых патологиях используется определение активности трансаминаз (АлАТ и АсАТ) в сыворотке крови. Эти ферменты содержат пиридоксальфосфат (ПАЛФ). Какой витамин является предшественником ПАЛФ: А. В <sub>1</sub> В. В <sub>2</sub> С. В <sub>6</sub> D. В <sub>12</sub> Е. С	

**4. ЛИТЕРАТУРА.** см страницу...



## ЗАНЯТИЕ № 32

**1. ТЕМА: БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОЙ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНЕЙ****2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.**

Одной из характерных особенностей живых организмов является подвижность. У человека и высших животных эту функцию выполняет высокоспециализированная мышечная ткань, на долю которой приходится 30-40 % массы тела. Возбудимость и сократимость – основные физиологические функции мышц. В организме человека все мышцы можно разделить на три типа: скелетные, сердечные и гладкие.

**Белки и небелковые компоненты мышечной ткани**

Все белки мышц можно разделить на три группы: 1) саркоплазматические (белки саркоплазмы); 2) миофибриллярные (белки сократительной системы); 3) белки стромы.

Группа *саркоплазматических белков* включает в себя миоальбумин и миоглобулин, ферменты, катализирующие процессы гликолиза, тканевого дыхания, реакции азотистого и липидного обмена, а также миоглобин.

К *миофибриллярным белкам* относят: миозин, актин, тропомиозин, тропониновый комплекс и  $\alpha$ -актинин, который входит в состав Z-пластинок саркомеров.

*Миозин* – белок, состоящий из двух тяжелых и четырех легких полипептидных цепей. Тяжелые цепи с C-конца закручены в единую спираль и образуют длинную фибриллярную часть, а N-концы молекулы формируют глобулярный фрагмент в виде двух глобул. Именно эта часть молекулы способна связываться с актином и характеризуется АТФазной активностью. Энергия, выделяющаяся при гидролизе АТФ, используется для сокращения мышц.

*Актин* – белок тонких филаментов миофибрилл, который существует в двух формах (глобулярной и фибриллярной). В процессе мышечного сокращения актин взаимодействует с миозином с образованием актомиозинового комплекса. При таком взаимодействии значительно усиливается АТФазная активность миозина. В поперечнополосатых мышцах в состав тонких филаментов, кроме актина, входят еще тропомиозин и тропониновый комплекс.

*Тропомиозин и тропониновый комплекс*, который включает в себя три глобулярных белка (тропонин Т, тропонин I и тропонин С), играют важную роль в регуляции процессов сокращения и расслабления миофибрилл при участии ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , контролируя взаимодействие между актином и миозином.

Белки *стромы* в поперечно-полосатой мускулатуре представлены в основном коллагеном и эластином.

Поперечнополосатые мышцы в своем составе содержат азот, экстрактивные вещества, к которым относятся: нуклеотиды (АТФ, АМФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ и т.д.), креатин, креатинфосфат, креатинин, карнозин, ансерин, карнитин, различные аминокислоты и ряд других соединений.

*Аминокислоты и их производные.* В печени при участии трех аминокислот – глицина, аргинина и метионина синтезируется *креатин*. Из печени он поступает в мышечную ткань, где превращается в *креатинфосфат*, который является временным депо энергии для ресинтеза АТФ. В результате дегидратации и дефосфорилирования из креатинфосфата образуется *креатинин*, который выводится из организма вместе с мочой.

В мышечной ткани синтезируются гистидиновые дипептиды *карнозин* и *ансерин*, которые усиливают работоспособность мышц, за счет увеличения амплитуды сокращений, работы ионных насосов и АТФазной активности миозина.

К азотсодержащим веществам мышц также относят свободные аминокислоты и их амиды, значительное место среди которых занимают глутамин и глутаминовая кислота. Глутамин является важнейшим звеном утилизации аммиака, который образуется в значительных количествах во время работы мышц.

Безазотистые соединения представлены в мышечной ткани в основном углеводами и продуктами их метаболизма. Главным полисахаридом мышц является гликоген. Его содержание зависит от состояния мышц, режима питания и других факторов.

**Механизм сокращения мышц**

Сократимость поперечнополосатых мышц находится под контролем нервной системы. При действии нервного импульса повышается проницаемость мембраны (сарколемы) для ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ ,

что обуславливает ее деполяризацию. При возбуждении мембраны потенциал действия достигает цистерн эндоплазматического ретикулума и увеличивает проницаемость мембран для ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Поступление кальция приводит к увеличению степени взаимодействия между субъединицами тропонина, влияя на их связь с тропомиозином. В результате молекулы тропомиозина перемещаются и на G-актиновых субъединицах F-актина открываются центры связывания миозина. Происходит взаимодействие актина с глобулами миозина и начинается сократительный цикл.

Расслабление мышц происходит, когда прекращается поступление нервных импульсов к миофибриллам. Концентрация кальция уменьшается, и, как следствие, тропониновый комплекс связывается с тропомиозином, тормозя взаимодействие актина с глобулами миозина, которые в присутствии АТФ отделяются от F-актина и обеспечивают процесс расслабления. Снижение концентрации ионов кальция происходит за счет работы мембранной  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы. Этот фермент обеспечивает транспорт ионов кальция в обмен на ионы магния против градиента концентрации и нуждается в энергии АТФ.

Важнейшую роль в процессе сокращения мышц играют не только ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , накопление которых в плазме мышечных клеток стимулирует процесс сокращения, но и ионы  $\text{K}^+$ . Уменьшение содержания калия в организме называется *гипокалиемией*, которая проявляется не только нервно-мышечными расстройствами (мышечная слабость, судороги мышц, параличи, парезы, ослабление сухожильных рефлексов, депрессия, ступор, кома), но и изменениями со стороны органов пищеварения (метеоризм, парез кишечника, паралитическая кишечная непроходимость), мочеполовой системы (атония мочевого пузыря, полиурия, некрозы в почках), сердечно-сосудистой системы (увеличение размеров сердца, тахикардия, экстрасистолия, снижение артериального давления, некрозы в миокарде). Причиной гипокалиемии могут быть: дефицит калия в рационе, диарея, кишечная непроходимость, хроническая почечная недостаточность, диуретическая терапия и т. д.

### **Источники энергии для работы мышц**

В процессе сокращения мышц совершается работа, для которой необходима энергия. Для всех типов мышц источником энергии является АТФ.

Существует несколько основных путей ресинтеза АТФ: креатинфосфокиназная реакция, гликолиз и окислительное фосфорилирование.

Наиболее быстрым путем образования АТФ является креатинфосфокиназная реакция, которая предотвращает быстрое снижение запасов АТФ. Этот путь обеспечивает мгновенное образование АТФ за счет креатинфосфата, содержание которого в мышцах в покое в несколько раз превышает концентрацию АТФ. В этой реакции АТФ генерируется в результате трансфосфорилирования креатинфосфата с АДФ под действием фермента *креатинфосфокиназы*.

Креатинфосфокиназный путь образования АТФ имеет решающее значение в энергообеспечении кратковременных сокращений мышц. При более интенсивной работе запасы креатинфосфата быстро исчерпываются и тогда подключается другой путь ресинтеза АТФ. Какой именно, зависит от условий, в которых происходит мышечное сокращение.

При интенсивной работе (например, при спринте) обеспечение мышц кислородом не соответствует его энергетическим потребностям. В этих условиях основным путем образования энергии является *анаэробный гликолиз*. В анаэробных условиях внутримышечные запасы гликогена и глюкозы, которая поступает из крови, распадаются до молочной кислоты (*лактата*). Накопление молочной кислоты зависит от мощности и длительности мышечных сокращений. Значительная часть лактата из мышц поступает в печень, где путем глюконеогенеза превращается в глюкозу.

При длительной и умеренно интенсивной работе мышц основным путем образования АТФ является *аэробный гликолиз* и процесс *окислительного фосфорилирования*. Основными источниками энергии в этих условиях являются углеводы и липиды. При физической нагрузке в аэробных условиях существенно увеличивается количество кислорода, которое поглощается мышцами для окисления субстратов.

### **Биохимические изменения в мышцах при патологиях**

Основными патологиями, характерными для мышечной ткани, являются мышечные дистрофии, атонии и метаболические миопатии, при которых происходят глубокие изменения в химическом составе и обмене веществ мышц.

При *дистрофиях* наблюдается снижение общей массы мышц в результате уменьшения миофибриллярных белков и увеличение белков стромы – коллагена и эластина. В клетках мышц

снижается содержание гликогена и угнетается гликолиз, тормозится синтез АТФ и креатинфосфата. Нарушение синтеза последнего повышает содержание свободного *креатина* в мышцах и крови и увеличивает выведение его с *мочой*. В тоже время резко снижается выведение почками *креатинина*, что объясняется нарушением синтеза креатинфосфата, из которого и образуется креатинин. При мышечных дистрофиях также усиливается катаболизм белков, о чем свидетельствует повышение уровня *аммиака*, *глутаминовой кислоты* и *глутамина*. Значительно уменьшается содержание карнозина и ансерина. Одной из особенностей всех типов мышечных дистрофий (например, прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшена) является выход в плазму крови таких специфических мышечных ферментов как *креатинфосфокиназы* и *аминотрансферазы*, при чем их активность в плазме крови значительно увеличивается. Определение активности *креатинфосфокиназы* в сыворотке крови является наиболее информативным тестом для ранней диагностики мышечных дистрофий.

При *атонии мышц* наблюдается отсутствие нормального тонуса скелетных мышц и внутренних органов, развивающееся вследствие недостаточности общего питания, расстройств нервной системы, при инфекционных заболеваниях, а также нарушениях деятельности желёз внутренней секреции. При данной патологии в мышечной ткани снижается активность *креатинфосфокиназы*.

При *механическом* повреждении мышечной ткани в крови увеличивается содержание *креатинфосфокиназы* и *креатинина*, а также усиливается экскреция последнего с мочой. Данные показатели используются для диагностирования мышечных повреждений.

### **Биохимические изменения в миокарде при ишемической болезни сердца**

Ишемическая болезнь сердца является одной из самых распространенных патологий сердечной мышцы. В основе патогенеза данного заболевания лежит нарушение поступления кислорода в кардиомиоциты, что приводит к переключению метаболизма сердечной мышцы с аэробного на анаэробный. Вследствие активации анаэробного гликолиза образуется молочная кислота и возникает ацидоз. В этих условиях тканевое дыхание и сопряженный с ней синтез АТФ угнетается. Дефицит АТФ снижает активность ионных транспортных систем, вследствие чего, в кардиомиоцитах увеличивается содержание ионов натрия и уменьшается содержание ионов калия. Недостаток АТФ и дискоординация транспорта ионов приводит к необратимым изменениям функций кардиомиоцитов, что влечет ишемический некроз – *инфаркт миокарда*.

Для *диагностики* инфаркта миокарда важное значение имеют исследование активности в плазме крови некоторых ферментов и их изоформ.

Основными маркерами повреждения клеток миокарда являются ферменты – *креатинфосфокиназа* (КФК, МВ-изоформа), аспартатаминотрансфераза (АсАТ) и изоферменты лактатдегидрогеназы (ЛДГ<sub>1</sub> и ЛДГ<sub>2</sub>). Определение МВ-КФК используют как наиболее специфический тест и повышение активности этого изофермента является абсолютным доказательством повреждения миокарда. Также важную диагностическую роль играет повышение активности ЛДГ<sub>1</sub> в течение первых трёх суток после появления болей. Наиболее высокую диагностическую значимость повышение ЛДГ<sub>1</sub> имеет в первые 16-20 ч инфаркта миокарда, когда общая активность ЛДГ не превышает нормы. ЛДГ<sub>1</sub> может оставаться увеличенной после того как общая ЛДГ уже возвращается к норме. При небольших инфарктах активность ЛДГ<sub>1</sub> может быть увеличенной, в то время как общая ЛДГ остается в пределах нормы.

### **Биохимия соединительной ткани**

Соединительная ткань – комплекс специализированных клеток, волокон и основного аморфного вещества, который образует внутреннюю среду и интегрирует между собой другие клетки и ткани в целостный многоклеточный организм человека. Соединительная ткань занимает до 50 % массы человеческого организма.

Основные функции соединительной ткани: трофическая, защитная, опорная, пластическая и морфогенетическая.

Разновидности соединительной ткани отличаются между собой составом и соотношением клеток, волокон, а также физико-химическими свойствами аморфного межклеточного вещества. Соединительную ткань делят на три вида:

1. Собственно соединительная ткань:

- рыхлая - волокон мало, идут в разном направлении. Эта ткань образует мягкий скелет органов;

- плотная неоформленная. Эта ткань образует сетчатый слой кожи;

- плотная оформленная ткань.

2. Соединительные ткани со специальными свойствами:

- ретикулярная - образует строму кровеносных органов;

- жировая - образует подкожножировую клетчатку;

- пигментная - образует радужку глаз;

- слизистая - находится только в пупочном канатике у зародыша;

- кровь и лимфа.

3. Скелетные ткани:

3.1. Костная - обладает особыми механическими свойствами. Состоит из клеток остеоцитов, которые бывают двух видов:

а. остеобласты - клетки-разрушители, разрушают костную ткань и готовят место кальцию и питательным веществам;

б. остеокласты - приносят кальций и питательные вещества.

Межклеточное вещество состоит из остеиновых волокон и минеральных солей (фосфат кальция -  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  - является основным строительным материалом для костей и зубов позвоночных).

Функция костной ткани - опора, защита, белковый и минеральный обмен.

3.2. Хрящевая - состоит из клеток хондроцитов. Различают три вида хрящевой ткани:

а. гиалиновый (стекловидный) хрящ - образует хрящи гортани и поверхности суставов костей;

б. эластический хрящ - образует ушную раковину;

в. волокнистый хрящ - образует межпозвоночные диски. Функция хрящевой ткани - опорно-механическая.

3.3. Цемент и дентин зуба.

### Основные клетки соединительной ткани

Основными клетками соединительной ткани являются фибробласты, макрофаги, тучные клетки, адвентициальные клетки, плазматические клетки, перициты, жировые клетки, а также лейкоциты, мигрирующие из крови; иногда – пигментные клетки.

Макрофаги принимают участие в уничтожении микроорганизмов, нейтрализации токсических веществ и продуцируют иммунные тела.

Фибробласт – основная секреторная клетка, принимающая участие в формировании соединительной ткани. С основной функцией фибробластов связано образование основного вещества и волокон (это проявляется при заживлении ран, развитии рубцовой ткани, образовании соединительнотканной капсулы около чужеродного тела). В зрелых фибробластах интенсивно происходит биосинтез коллагеновых, эластиновых белков, протеогликанов. Фибробласты – подвижные клетки. Движение фибробластов возможно только после их связывания с опорными структурами с помощью фибронектина – гликопротеина, синтезирующегося фибробластами и другими клетками, обеспечивающими адгезию. Фиброциты – конечные формы развития фибробластов. Синтез коллагена и других веществ в этих клетках снижен. Миофибробласты соединяют в себе способность к синтезу не только коллагеновых, но и сократительных белков. Фиброкласты – клетки с высокой фагоцитарной и гидролитической активностью, принимающие участие в «рассасывании» межклеточного вещества в период инволюции органов. Кроме того, фибробласты продуцируют компоненты внеклеточного матрикса – нидоген, ламинин, тинасцин, хондроитин-4-сульфат, протеогликаны. Фибробласты, закончившие цикл развития, называются фиброцитами.

Образование рубца происходит в основном за счет внеклеточного матрикса, в частности с помощью коллагена. Внеклеточный матрикс - это супромолекулярный комплекс, включающий химические соединения различного типа (белки, полисахариды, протеогликаны и прочие). Его можно сравнить с гелем, в котором «плавают» волокнистые протеины (коллагены и эластин) и вязкие протеины (фибронектин, ламинин), обеспечивающие взаимосвязи молекул друг с другом и с поверхностями клеток. Рост избыточного внеклеточного матрикса в рубце происходит в результате деятельности «раневого» фибробластов. В интактной (здоровой) коже фибробласты отвечают за ремодулирование компонентов дермы, они разрушают старый коллаген и откладывают новый. При ранениях, травмах, ожогах и оперативных вмешательствах в ранах появляются миофибробласты, которые стремятся «заделать брешь» в тканях, усиленно откладывая компоненты внеклеточного матрикса: коллаген, гликозаминогликаны, эластин и другие белки. Именно из-за пролиферации фибробластов и продуцирования ими избыточного внеклеточного матрикса и происходит рост

рубцов.

Тучные клетки – регуляторы местного гомеостаза соединительной ткани; принимают участие в снижении свертываемости крови, повышении проницаемости гематотканевого барьера, в процессах воспаления и иммуногенеза. Большинство гранул тучных клеток содержат гепарин, хондроитинсульфаты, гиалуроновую кислоту, гистамин.

Гистамин быстро вызывает расширение кровеносных капилляров, повышает их проницаемость, что наблюдается при локальных отеках. Имеет выраженное гипотензивное действие, важный медиатор воспаления.

Гепарин снижает проницаемость межклеточного вещества и коагуляцию крови, обладает противовоспалительным действием. Синтезируется в тучных клетках, скопления которых находятся в органах животных, особенно в печени, лёгких, стенках сосудов. Гистамин выступает в качестве его антагониста.

Адиipoциты способны к накоплению в больших количествах резервного жира, который необходим для трофики, энергообразования и метаболизма воды.

Адвентициальные клетки сопровождают кровеносные сосуды. Перипиты окружают кровеносные капилляры и входят в состав их стенок.

Пигментные клетки содержат в цитоплазме пигмент меланин.

### Волокна соединительной ткани

В межклеточном матриксе находятся два типа волокнистых структур: коллагеновые и эластиновые волокна.

Коллагеновые волокна – состоят из нескольких коллагеновых пучков с определенным количеством коллагеновых фибрилл. Из волокон выделен коллаген и альбумоид.

Коллаген – сложный белок, относится к группе гликопротеинов. У человека составляет 30 % массы белка и 70 % массы белков кожи. Коллагеновые волокна встраиваются в органы и являются сложной структурой внутри и снаружи плевры, перикарда, брюшной полости и таких органов, как сердце, печень, легкие, почки, кости, сосуды, глазное яблоко, кожа.

Коллаген не растворим в воде, солевых растворах, в слабых растворах кислот и щелочей. Это связано в особенностями его первичной аминокислотной структуры. Аминокислоты по длине полипептидной цепи расположены группами (триадами), похожими одна на другую структурой. Каждая третья аминокислота в первичной структуре коллагена – глицин. Триада: (Гли-Х-У)<sub>n</sub>, где Х – любая аминокислота или оксипролин, У – любая аминокислота или оксипролин, или оксипролин. Чаще в коллагене повторяется комбинация – триплет Гли-Про-Опр. Эти аминокислоты в цепи многократно повторяются. Гидроксипролин гарантирует стабильность коллагена. Образование поперечных ковалентных связей - "сшивок" в коллагеновых фибриллах происходит под действием фермента лизилоксидазы, содержащей медь кофермент и пиридоксальфосфат. При снижении активности данного фермента уменьшается прочность коллагена, что может вызвать развитие ряда заболеваний.

Необычной является и вторичная структура коллагена: шаг одного витка спирали составляет менее трех аминокислот. Такая плотная упаковка спирали объясняется присутствием глицина. Различают почти 30 типов коллагена, отличающихся молекулярной организацией, органной и тканевой принадлежностью.

Стимулирующими факторами биосинтеза коллагена являются ионы меди, железа, хрома, аскорбиновая кислота. Фермент коллагеназа расщепляет незрелый коллаген внутри клеток, регулируя тем самым интенсивность его секреции на клеточном уровне.

Синтез и созревание коллагена - сложный многоэтапный процесс, начинающийся в клетке, а завершающийся в межклеточном матриксе. Синтез и созревание коллагена включают в себя целый ряд посттрансляционных изменений:

а) гидрокселирование пролина и лизина с образованием гидроксипролина (Hyp) и гидроксилизина (Hyl);

б) гликозилирование гидрокселизина;

в) частичный протеолиз - отщепление "сигнального" пептида, а также N- и C-концевых пропептидов;

г) образование тройной спирали.

Образование коллагеновых волокон - особенный тип многоступенчатого пострибосомального процессинга белковой молекулы, каждая следующая стадия которого возможна только после полной реализации предыдущей. Поэтому нарушение любой из них приводит к возникновению разнообразных патологических процессов. Индивидуальные цепи коллагена синтезируются на

рибосомах, после чего в виде предшественников про- $\alpha$ -цепей, содержащих дополнительные пептиды на N и C концах, переходят в эндоплазматическую сеть.

Гидроксилирование пролина и лизина в молекуле проколлагена происходит после окончания синтеза полипептидной цепи с помощью специфичных пролин- и лизингидроксилаз, кофактором которых выступает аскорбиновая кислота. Гликозилирование обеспечивается трансгликозидазами, субстратами которых являются УДФ-глюкоза и УДФ-галактоза. После секреции из клеток проколлагеновые волокна теряют дополнительные пептиды, образуя молекулы коллагена, которые объединяются в волокна. Мутации генов, задействованных в формировании разных типов коллагена, на любой стадии приводит к возникновению коллагеновых болезней.

В результате распада коллагена в крови и моче появляется свободный гидроксипролин. Большая часть этой аминокислоты катаболизируется под действием фермента гидроксипролинксидазы, а часть её выводится с мочой, и поэтому гидроксипролин является маркерной аминокислотой, по которой судят о скорости распада коллагена.

При некоторых заболеваниях, связанных с поражением соединительной ткани, вследствие ускоренного распада коллагена, увеличивается экскреция гидроксипролина. Это наблюдается при болезни Педжета, гиперпаратиреозе, коллагенозах, некоторых инфекционных заболеваниях. При нарушении катаболизма гидроксипролина, причиной которого обычно выступает дефект фермента гидроксипролинксидазы, выделение гидроксипролина может превышать 1 г/сут.

Эластичная соединительная ткань состоит из толстых, округлых или сплюснутых волокон, которые часто ветвятся. Эластиновые волокна – это элементы соединительной ткани, способные удлиниться в результате гидратации и возвращаться к начальной длине. Эластин – полимер, состоящий из мономеров тропоэластина, содержащего 850 аминокислот, главным образом валин, глицин и аланин. Эластин благодаря своей эластичности позволяет многим тканям организма, особенно коже, восстанавливать свою форму после растяжения или сжатия. Эластичные волокна всегда ветвятся, растягиваются и образуют каркас крупных сосудов, трахеи, бронхов и т. д.

#### **Аморфный компонент межклеточного вещества**

Клетки и волокна соединительной ткани замкнуты в так называемый аморфный компонент или основное вещество. Это гелеобразная субстанция, представляет собой метаболическую, интегративно-буферную многокомпонентную среду, окружающую клетки и волокнистые структуры соединительной ткани, нервные и сосудистые элементы. В состав компонентов основного вещества входят белки плазмы крови, вода, неорганические ионы, продукты метаболизма паренхиматозных клеток, растворенные предшественники коллагена и эластина, протеогликаны, гликопротеины и комплексы, образованные ними.

Протеогликаны (ПГ) – белково-углеводные соединения, содержащего 90-95 % углеводов и 5 % белка. Белковый компонент – это особенный СОР-белок, к которому с помощью трисахаридов ковалентно присоединяются гликозаминогликаны (ГАГ).

ГАГ – полисахаридные соединения, содержащие гексуриновую кислоту с аминсахарами (N-ацетилгликозамин, N-ацетилгалактозамин).

В клетке ПГ связаны с гиалуроновой кислотой. Цепи гликозаминогликанов в составе протеогликанов образуют макромолекулярные сетчатые структуры и обеспечивают выполнение функции молекулярного сита с определенными размерами пор. Молекулы ГАГ содержат много гидроксильных, карбоксильных и сульфатных групп, которые имеют отрицательный заряд и легко присоединяют молекулы воды и ионы, определяющие гидрофильные свойства тканей. ГАГ принимают участие в формировании волокнистых структур соединительной ткани и ее механических свойств, в репаративных процессах соединительной ткани, в регуляции роста и дифференцировки клеток.

Среди этих соединений наиболее распространена в разновидностях соединительной ткани гиалуроновая кислота, а также сульфатированные ГАГ: хондроитинсульфаты (в хрящах, коже, роговице), дерматансульфат (в коже, сухожилиях, стенке кровеносных сосудов и т. д.), кератансульфат, гепаринсульфат (в составе многих базальных мембран).

Гиалуроновая кислота состоит из повторяющихся несulfатированных дисахаридных единиц. Гиалуроновая кислота входит в состав кожи, высокое ее содержание во внеклеточном матриксе играет важную роль в гидродинамике и процессах миграции в ткани. Гиалуронидаза — это фермент, специфическим субстратом которого является гиалуроновая кислота. Последняя представляет собой мукополисахарид, имеющий в своем составе ацетилгликозамин и глюкуроновую кислоту. Гиалуроновая кислота обладает высокой вязкостью; ее биологическое значение заключается

главным образом в том, что она является цементирующим веществом соединительной ткани.

Гиалуронидаза (“фактор распространения”), содержащаяся в разных тканях организма, вызывает распад гиалуроновой кислоты до глюкозамина и глюкуроновой кислоты и тем самым уменьшает ее вязкость, увеличивает проницаемость тканей и облегчает движение жидкостей в межклеточных пространствах.

Действие гиалуронидазы носит обратимый характер. При снижении ее концентрации вязкость гиалуроновой кислоты восстанавливается. Таким образом, гиалуронидаза может применяться для временного уменьшения вязкости гиалуроновой кислоты.

Соотношением системы “гиалуроновая кислота — гиалуронидаза” в значительной степени регулируется проницаемость тканей. Вследствие повышения активности гиалуронидазы и других муколитических ферментов происходят дезорганизации соединительной ткани и деполимеризация ее основного вещества. Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитинсульфат), составляющие основу межклеточного матрикса соединительной ткани. В результате деполимеризации под действием гиалуронидазы гликозаминогликаны теряют вязкость, способность связывать воду, ионы металлов. В результате затрудняется формирование коллагеновых волокон, увеличивается проницаемость тканевых барьеров, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, улучшается трофика тканей. Клинические последствия этих процессов - повышение эластичности соединительной ткани, уменьшение контрактур и предупреждение их формирования, уменьшение спаечного процесса, уплощения рубцов, ускоренное рассасывание гематом.

Кератины - семейство фибриллярных белков, характеризующихся высокой механической прочностью. Кератины являются основой роговых производных эпидермиса кожи, волос и ногтей. Кератансульфаты построены из дисахаридов. Кератансульфат I и дерматансульфат находятся в роговице, располагаются между коллагеновыми волокнами и принимают участие в ее прозрачности.

Гепарин состоит из глюкозамина и двух типов уроновых кислот – глюкуроновой и идуроновой. Большая часть аминокрупп глюкозамина сульфатирована, а меньшая – ацелирована. Белковая часть протеогликанов богата такими аминокислотами, как серин и глицин. Гепарин – важный антикоагулянт. Он связывается с гемостатическими факторами IX, XI, Но наиболее важным является его взаимодействие с антитромбином III. Гепарин изменяет конформацию белка, усиливая взаимодействие с сериновыми пептидазами.

Сиаловые кислоты - это одноосновные полиоксиаминокислоты, являющиеся производными нейраминной кислоты и входящие в состав гликопротеидов и гликолипидов. Присутствуют во всех тканях и жидкостях организма человека, обладают сильными кислотными свойствами, поэтому в свободном состоянии в организме в норме они не встречаются.

Наибольшее количество сиаловых кислот обнаруживается в слюне человека, а также в секретах желез слизистых оболочек. В сыворотке крови содержится небольшое количество сиаловых кислот, которые также соединены с белками и некоторыми гормонами, обеспечивающими более длительную циркуляцию этих соединений в кровотоке. Содержание сиаловых кислот в норме составляет 620-730 мг/л сыворотки крови и колеблется при ряде патологических состояний. Значительное повышение их концентрации происходит при заболеваниях воспалительного генеза (в частности, при ревматоидном артрите). Накопление в кровотоке свободных и связанных сиаловых кислот (сиалидоз) происходит по причине генетически обусловленного дефекта фермента сиалидазы, участвующего в выведение сиаловых кислот из организма.

Хондроитинсульфаты – гликозаминогликаны соединительной ткани. Преимущественно входят в состав хрящей, обеспечивая их прочность и регулируя обмен воды.

Патология гликозаминогликанов состоит в нарушении их синтеза, распада или обоих процессов одновременно. Наиболее детально исследован ряд патологических состояний, объединенных под названием мукополисахаридозы. Их причина – дефицит ферментов, необходимых для деградации указанных олигосахаридов.

Системные заболевания соединительной ткани или диффузные заболевания соединительной ткани – группа заболеваний, характеризующихся системным типом воспаления различных органов и систем, сочетающимся с развитием аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, а также избыточным фиброобразованием с чередой общих клинических и патоморфологических признаков (жар, полиартрит, миозит, миалгии, разнообразные повреждения внутренних органов, лимфоаденопатия, поражения ЦНС). К ним относятся системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, ревматизм, ревматическая полиалгия. Системные заболевания соединительной ткани объединены между собой основным

субстратом – соединительной тканью – и схожим патогенезом. Межклеточный матрикс, значительно превосходящий количественно клеточную массу, включает коллагеновые, ретикулярные, эластические волокна и основное вещество, состоящее из протеогликанов. Поэтому термин «коллагенозы» устарел, более правильное название группы – «системные заболевания соединительной ткани».

При коллагеновых заболеваниях отмечаются характерные изменения в системе гиалуроновой кислоты, входящей в состав основного вещества соединительной ткани, приводящие к мукоидному набуханию, фибриноидному перерождению, гиалинозу и коллагеновым некрозам. Такие признаки как нечеткий полиартралгический и миалгический синдром, усиливающийся при действии различных неспецифических факторов, различные кожные высыпания, астенизация (повышенная утомляемость, пониженная работоспособность), субфебрильная температура, неопределенные сердечные жалобы, периодическое появление в моче белка, особенно со стойким повышением СОЭ и лейкопенией – говорят о возможности системной красной волчанки. Такие реакции, как определение С-реактивного белка, фибриногена, сиаловой кислоты, часто бывают положительными. Разрушение коллагеновых волокон сопровождается высвобождением аминокислот оксипролина и оксализина, выделяемых с мочой.

При ревматизме страдают коллагеновые волокна, их разрушение происходит под влиянием различных токсинов, при этом нарушается коллагеновая структура, что способствует генерализации ревматического процесса. Наблюдается повышение активности гиалуронидазы, что приводит к усиленному распаду гиалуроновой кислоты и высвобождению аминсахаров, в том числе, сиаловых кислот, уровень которых возрастает в крови.

**3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.** В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	У больного наблюдается атония мышц. Назовите фермент мышечной ткани, активность которого может быть снижена при таком состоянии: А. Креатинфосфокиназа В. Амилаза С. Транскетолаза D. Глутаминтрансфераза E. Каталаза	
2.	Больная 46-ти лет длительное время страдает прогрессирующей мышечной дистрофией (Дюшена). Изменения уровня какого фермента крови является диагностическим тестом в данном случае? А. Креатинфосфокиназы В. Лактатдегидрогеназы С. Пируватдегидрогеназы D. Глутаматдегидрогеназы E. Аденилаткиназы	
3.	В отделение травматологии поступил больной с повреждением мышечной ткани. Укажите, какой биохимический показатель мочи при этом будет увеличен: А. Креатинин В. Общие липиды С. Глюкоза D. Минеральные соли E. Мочевая кислота	



№	Тест:	Пояснения:
4.	<p>Больному с подозрением на диагноз “прогрессирующая мышечная дистрофия” был сделан анализ мочи. Какое соединение в моче подтверждает диагноз данного пациента?</p> <p>A. Креатин B. Коллаген C. Порфирин D. Миоглобин E. Кальмодулин</p>	
5.	<p>Больной 50-ти лет обратился в клинику с жалобами на общую слабость, потерю аппетита, аритмию. Наблюдается гипотония мышц, вялые параличи, послабления перистальтики кишечника. Причиной такого состояния может быть:</p> <p>A. Гипокалиемия B. Гипопротеинемия C. Гиперкалиемия D. Гипофосфатемия E. Гипонатриемия</p>	
6.	<p>У больного 35 лет, который часто употребляет алкоголь, на фоне лечения мочегонными средствами возникла сильная мышечная и сердечная слабость, рвота, диарея, АД - 100/60 мм рт.ст., депрессия. Причиной такого состояния является усиленное выделение с мочой:</p> <p>A. Калия B. Натрия C. Хлора D. Кальция E. Фосфатов</p>	
7.	<p>В цитоплазме миоцитов растворено большое количество метаболитов окисления глюкозы. Назовите один из них, который непосредственно превращается в лактат.</p> <p>A. Пируват B. Оксалоацетат C. Глицерофосфат D. Глюкозо-6-фосфат E. Фруктозо-6-фосфат</p>	

№	Тест:	Пояснения:
8.	<p>Во время бега на длинные дистанции скелетная мускулатура тренированного человека использует глюкозу с целью получения энергии АТФ для мышечного сокращения. Укажите основной процесс утилизации глюкозы в этих условиях.</p> <p>А. Аэробный гликолиз                      В. Анаэробный гликолиз                      С. Гликогенолиз                      D. Глюконеогенез                      E. Гликогенез</p>	
9.	<p>Во время бега на короткие дистанции у нетренированного человека возникает мышечная гипоксия. К накоплению какого метаболита в мышцах это приводит?</p> <p>А. Лактата                      В. Кетоновых тел                      С. Ацетил-КоА                      D. Глюкозо-6-фосфата                      E. Оксалоацетата</p>	
10.	<p>У эксперименте наблюдается стойкое сокращение миофибрилл мышечных клеток за счет накопления в цитоплазме ионов:</p> <p>А. Водорода                      В. Натрия                      С. Калия                      D. Магния                      E. Кальция</p>	
11.	<p>В крови больного обнаружено повышение активности ЛДГ<sub>1</sub>, ЛДГ<sub>2</sub> АсАт, креатинфосфокиназы – МВ. В каком органе отмечается нарушение биохимических процессов?</p> <p>А. В сердце                      В. В печени                      С. В поджелудочной железе                      D. В почках                      E. В скелетных мышцах</p>	
12.	<p>Для образования коллагена в организме человека необходимо гидроксирование пролина, которое осуществляется при участии пролингидроксилазы. Какое вещество активирует этот процесс?</p> <p>А. ФАД                      В. Биотин                      С. НАД                      D. Аскорбиновая кислота                      E. Пиридоксинфосфат</p>	

№	Тест:	Пояснения:
13.	<p>У больного 50-ти лет в результате длительного нерационального питания развился гиповитаминоз С (цинга). Снижение активности какого фермента лежит в основе поражения соединительной ткани при этой патологии?</p> <p>А. Глутаминазы            В. Пролингидроксилазы            С. Аланинаминотрансферазы            D. Триптофангидроксилазы            E. Пируваткарбоксилазы</p>	
14.	<p>Больному после операции назначили глюкозаминогликан, обладающий антикоагулянтным действием. Назовите данное вещество:</p> <p>А. Хондроитин-4-сульфат            В. Хондроитин-6-сульфат            С. Кератансульфат            D. Гепарин            E. Гиалуроновая кислота</p>	
15.	<p>Женщина 30 лет болеет около года, когда впервые появились боли в области суставов, их припухлость, покраснение кожи над ними. Предыдущий диагноз -ревматоидный артрит. Одной из достоверных причин этого заболевания есть изменение в структуре белка соединительной ткани:</p> <p>А. Муцина            В. Миозина            С. Коллагена            D. Овоальбумина            E. Тропонина</p>	
16.	<p>Больная 36-ти лет страдает коллагенозом. Увеличение содержания какого метаболита наиболее достоверно будет установлено в моче?</p> <p>А. Индикана            В. Креатинина            С. Уробилиногена            D. Мочевины            E. Оксипролина</p>	
18.	<p>В моче больного обнаружены оксипролин и пролин в повышенных концентрациях. Нарушение метаболизма какого белка можно допустить у данного больного?</p> <p>А. Протромбина            В. Миозина            С. Фибриногена            D. Коллагена            E. Гемоглобина</p>	

№	Тест:	Пояснения:
19.	<p>В сыворотке крови пациента установлено повышение активности гиалуронидазы. Определение какого биохимического показателя сыворотки крови позволит подтвердить предположение о патологии соединительной ткани?</p> <p>A. Билирубина B. Мочевой кислоты C. Глюкозы D. Сиаловых кислот E. Галактозы</p>	
20.	<p>К косметологу обратился пациент с просьбой лишить его от татуировки на плече. Какое вещество, содержащееся в соединительной ткани, ограничивает распространение красителя и делает возможным такой вид «живописи»?</p> <p>A. Гамма-глобулин B. Фибронектин C. Гепарин D. Гиалуроновая кислота E. Эластин</p>	
21.	<p>После заживления раны на ее месте образовался рубец. Какое вещество является основным компонентом этой разновидности соединительной ткани?</p> <p>A. Эластин B. Коллаген C. Гиалуроновая кислота D. Хондроитинсульфат E. Кератансульфат</p>	
22.	<p>При остеопорозе уменьшается прочность коллагена, что обусловлено уменьшением образования поперечных сшивок в коллагеновых фибриллах. Причиной этого является снижение активности:</p> <p>A. Колагеназы B. Лизилгидроксилазы C. Пролилгидроксилазы D. Лизилоксидазы E. Моноаминоксидазы</p>	
23.	<p>В качестве антикоагулянтов используют разнообразные вещества, в том числе полисахарид естественного происхождения, а именно:</p> <p>A. Дерматансульфат B. Гиалуроновая кислота C. Гепарин D. Хондроитинсульфат E. Декстран</p>	

№	Тест:	Пояснения:
24.	<p>Защитная функция слюны предопределена несколькими механизмами, в том числе наличием фермента, который имеет бактерицидное действие, вызывает лизис полисахаридного комплекса оболочки стафилококков, стрептококков. Укажите этот фермент</p> <p>А. Лизоцим            В. Альфа-амилаза            С. Олиго-1,6-глюкозидаза            D. Колагеназа            E. Бета-глюкуронидаза</p>	
25.	<p>Для ранней диагностики мышечных дистрофий наиболее информативным является определение в сыворотке крови активности фермента:</p> <p>А. Лактатдегидрогеназы            В. Аланинаминотрансферазы            С. Креатинкиназы            D. Аспаратаминотрансферазы            E. Гексокиназы</p>	
26.	<p>Гепарин – типичный представитель протеогликанов, у которого несколько полисахаридных цепей связаны с белковым ядром. Укажите место его синтеза:</p> <p>А. Сердце            В. Печень            С. Хрящи            D. Кости            E. Мышцы</p>	
27.	<p>Основным белком соединительной ткани является коллаген. Его образование в организме человека требует присутствия:</p> <p>А. ФАД            В. НАД<sup>+</sup>            С. Пиридоксинфосфата            D. Биотина            E. Аскорбиновой кислоты</p>	
28.	<p>У больного с острым инфарктом миокарда проводилась антикоагулянтная терапия. Выберите соединение с таким видом действия:</p> <p>А. Гиалуроновая кислота            В. Гепарин            С. Хондроитинсульфат            D. Дерматансульфат            E. Кератансульфат</p>	

№	Тест:	Пояснения:
29.	<p>Структурной особенностью фибриллярных белков является наличие нескольких параллельных полипептидных цепей. Назовите фибриллярный белок, входящий в состав волос, кожи, ногтей:</p> <p>A. Альбумин                      B. Протромбин                      C. Глобулин                      D. Кератан                      E. Гистон</p>	
30.	<p>Пациенту с заболеванием суставов врач назначил мазь, действующим компонентом которой являются гликозаминогликаны – важные компоненты хрящевой ткани. Выберите из предложенных такое вещество:</p> <p>A. Гепарин                      B. Гликоген                      C. Арабиноза                      D. Крохмал                      E. Хондроитинсульфат</p>	
31.	<p>Больному проведена терапия ингибитором антитромбина III, препятствующим свертыванию крови. Какое вещество имеет антикоагулянтное действие?</p> <p>A. Гистамин                      B. Хондроитинсульфат                      C. Гиалурионовая кислота                      D. Гепарин                      E. Тетрациклин</p>	
32.	<p>У больного с частыми внутренними кровотечениями в составе коллагеновых волокон обнаружили повышенное количество негидроксилированного пролина и лизина. Отсутствие какого витамина приводит к нарушению их гидроксилирования?</p> <p>A. Витамин А                      B. Витамин С                      C. Витамин К                      D. Витамин В<sub>1</sub>                      E. Витамин К</p>	

№	Тест:	Пояснения:
33.	<p>Повышенная хрупкость сосудов, разрушение эмали и дентина зубов у больных цингой обусловлены во многом нарушением созревания коллагена. Какой этап модификации проколлагена нарушен при этом авитаминозе?</p> <p>А. Удаление из проколлагена С-концевого пептида          В. Гликозилирование гидроксизиновых остатков          С. Отщепление N-концевого пептида          D. Образование полипептидных цепей          E. Гидроксирование пролина</p>	
34.	<p>У больного с диагнозом коллагеноз наблюдается процесс деструкции соединительной ткани. Это подтверждается увеличением в крови:</p> <p>А. Содержания креатина и креатинина          В. Содержания оксипролина и оксизина          С. Активности трансаминаз          D. Содержания уратов          E. Активности изоферментов ЛДГ</p>	
35.	<p>К фибриллярным белкам элементов соединительной ткани принадлежат коллаген, эластин, ретикулин. Укажите аминокислоту, входящую только в состав коллагена и определение которой в биологических средах используется для диагностики заболеваний соединительной ткани:</p> <p>А. Лизин          В. Пролин          С. Глицин          D. Фенилаланин          E. Гидроксипролин</p>	
36.	<p>У женщины 63-х лет признаки ревматоидного артрита. Повышение уровня какого из перечисленных ниже показателей крови будет наиболее важным для подтверждения диагноза?</p> <p>А. Кислой фосфатазы          В. Гликоаминогликанов          С. N-гликозидазы          D. Липопротеинов          E. Общего холестерина</p>	

№	Тест:	Пояснения:
37.	<p>При исследовании крови больного установлено значительное повышение активности МВ-КФК, ЛДГ<sub>1</sub>. Какая наиболее вероятная патология у пациента</p> <p>A. Инфаркт миокарда                      B. Панкреатит                      C. Гепатит                      D. Ревматизм                      E. Холецистит</p>	
38.	<p>В реанимационное отделение поступил мужчина 47-ми лет с диагнозом инфаркт миокарда. Какая из фракций ЛДГ (лактатдегидрогеназы) будет преобладать в сыворотке на протяжении первых двух дней?</p> <p>A. ЛДГ<sub>1</sub>                      B. ЛДГ<sub>3</sub>                      C. ЛДГ<sub>5</sub>                      D. ЛДГ<sub>4</sub>                      E. ЛДГ<sub>2</sub></p>	
39.	<p>В результате истощающей мышечной работы у работника значительно уменьшилась буферная емкость крови. Поступлением какого кислого вещества в кровь можно объяснить это явление?</p> <p>A. Пирувата                      B. Лактата                      C. 3-Фосфоглицерата                      D. 1,3-Дифосфоглицерата                      E. α-Кетоглутарата</p>	
40.	<p>В крови больного обнаружено повышение активности ЛДГ<sub>1</sub>, ЛДГ<sub>2</sub>, АсАТ, креатинкиназы. В каком органе больного наиболее вероятно развитие патологического процесса?</p> <p>A. Поджелудочная железа                      B. Скелетные мышцы                      C. Печень                      D. Почки                      E. Сердце</p>	
41.	<p>У юноши 18-ти лет диагностирована мышечная дистрофия. Повышение в сыворотке крови содержания какого вещества наиболее вероятно в данном случае?</p> <p>A. Миоглобина                      B. Аланина                      C. Креатина                      D. Миозина                      E. Лактата</p>	

**4. ЛИТЕРАТУРА.** см страницу 142.



## ЗАНЯТИЕ №33

**1. ТЕМА: БИОХИМИЯ КОЖИ.****2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.**

Кожа представляет собой сложно устроенный орган, обеспечивающий связь организма с внешней средой. В ней происходят разнообразные динамические, взаимосвязанные и взаимообусловленные процессы, не только предупреждающие вредное внешнее воздействие на организм, но и усиливающие благотворное влияние факторов внешней среды.

У взрослого человека среднего роста поверхность кожи составляет 1,5-2 м<sup>2</sup>.

Кожа состоит из 3-х основных слоев (рис. 1):

- эпидермиса
- дермы
- гиподермы

**Эпидермис** – поверхностный слой кожи, состоящий из многослойного плоского эпителия. Жизненный цикл развития и обновления эпидермиса кожи составляет 26-28 дней. Эпидермис состоит из пяти клеточных слоев: рогового, блестящего, зернистого, шиповатого и базального. В базальном и роговом слоях эпидермиса и частично в сосочковом слое дермы определяются клетки – меланоциты, в которых происходит синтез пигмента меланина.

**Дерма, кориум, кутис** – собственно кожа, соединительно-тканная часть кожи у позвоночных животных и человека. Дерма располагается под эпидермисом и отделена от него базальной мембраной (предотвращает рост эпидермиса в дерму, а также выполняет обменную функцию). Выполняет преимущественно трофическую и опорную функции, что и определяет обилие волокон и капилляров.

**Гиподерма**, или подкожная жировая клетчатка. Дерма переходит в подкожную жировую клетчатку, при этом четкой границы перехода нет. Подкожная жировая клетчатка развита неодинаково на различных участках тела. Наиболее развита гиподерма в области живота и ягодиц, особенно у женщин. Подкожно-жировая клетчатка состоит из пучков соединительной ткани, переплетающихся и образующих крупнопетлистую сеть. В ячейках сети находится жировая ткань в виде жировых долек, состоящих из скопления крупных жировых клеток. В центре клетки находится жир, окруженный протоплазмой в виде узкого ободка по краю клетки. В расширенной части ободка протоплазмы лежит овальное сплющенное ядро.

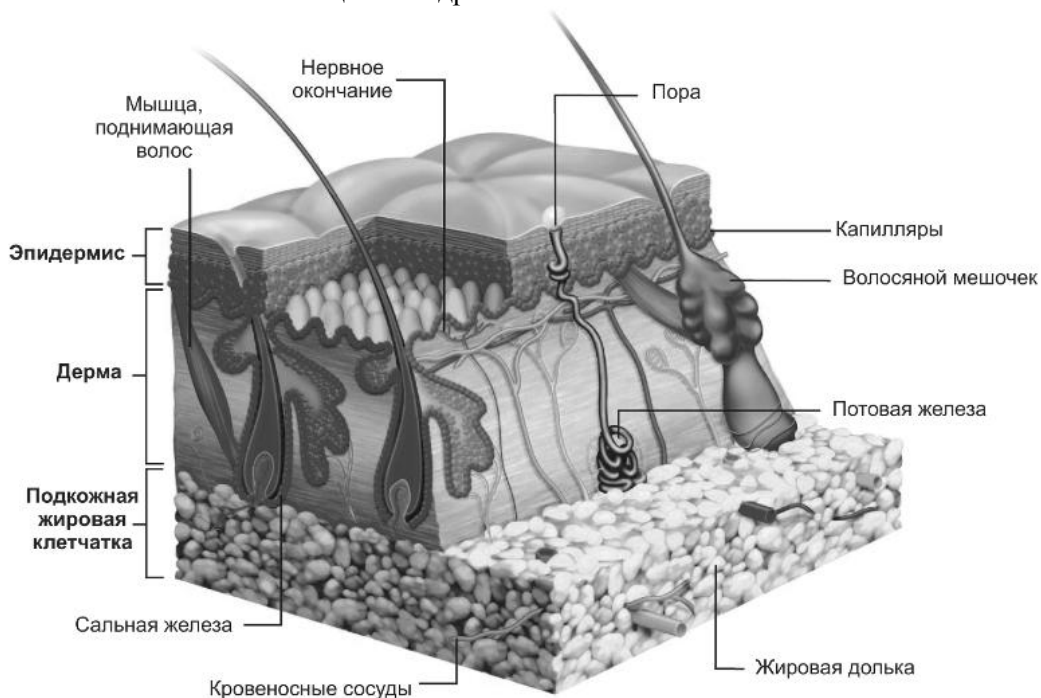


Рис. 1. Строение кожи.

*Функции кожи:*

**Защитная**

Кожа защищает организм от повреждения, высыхания, инфицирования.

**Рецепторная**

Кожа ответственна за осязательную, или тактильную, температурную и болевую чувствительность.

**Терморегуляторная**

Кожа является одновременно и сенсорным образованием, и непосредственным исполнителем в процессе поддержания температуры тела. Кожа реагирует на температуру окружающей среды при помощи рецепторов холодовой и тепловой чувствительности. Наибольшее значение при терморегуляции имеет поверхностная капиллярная сеть, расположенная ниже эпидермиса.

**Синтез витамина D<sub>3</sub>**

В кератиноцитах образуется 7-дегидрохолестерол, который под действием ультрафиолетового излучения превращается в холекальциферол.

**Иммунологическая функция**

Кожа – иммунологически активный орган. Кератиноциты обеспечивают не только образование на поверхности кожи защитного кератинового слоя, но и вырабатывают гормоны, регулирующие численность популяции Т-лимфоцитов и их дифференцировку.

**Медиаторы воспаления и иммунного ответа**

Кератиноциты способны продуцировать множество медиаторов воспаления и иммунного ответа. В обычных условиях они вырабатывают ИЛ1, ИЛ7 и трансформирующий фактор роста β (TGFβ).

**Имунокомпетентные клетки**

В эпидермисе присутствуют Т-лимфоциты и антигенпредставляющие клетки Лангерганса. Среди кератиноцитов, преимущественно базальных, находится многочисленная популяция зрелых Т-лимфоцитов. При проникновении нанесенного антигена в эпидермис развивается иммунный ответ. Антиген взаимодействует с клетками Лангерганса, которые «представляют» его (совместно с белком МНС – major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости) Т-лимфоцитам, запрограммированным отвечать на данный антиген.

## ПРОИЗВОДНЫЕ КОЖИ

Экскреторная и выделительная функция кожи осуществляется через потовые и сальные железы. Пот выделяется «светлыми клетками» эндокринных желез. В выходном канале ионы натрия реабсорбируются под влиянием альдостерона. Таким образом, экскретируемый на поверхность пот представляет собой гипотонический раствор хлорида натрия. Пот содержит 98-99% воды и 0,5-1% неорганических и органических веществ. Неорганические составляющие представлены хлоридом натрия и калия, сульфатами, фосфатами, следами железа, цинка, кобальта, олова, магния, меди и др., органические – преимущественно мочевиной, аммиаком, мочевой кислотой, аминокислотами, креатинином и др. Состав пота аналогичен составу мочи, но в нём органические вещества содержатся в минимальных количествах. Химический состав пота изменяется в зависимости от секреции, функции почек и от других факторов.

## ПОТОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

1. Эккриновые (расположены по всей поверхности кожи)
2. Апокриновые (встречаются в подмышечной, паховой, перианальной областях, вокруг сосков). Не функционируют до наступления половой зрелости, отвечают на гормональные воздействия.

**Эккриновые** потовые железы при потоотделении секретируют вазодилататор брадикинин. Следовательно железы участвуют в терморегуляции кожи.

Иннервируются железы волокнами симпатической нервной системы. Ацетилхолин прямо и опосредованно (через миоэпителиальные клетки) стимулирует потоотделение. Агонисты адренорецепторов снижают секреторную активность потовых желез.

С потом выделяются некоторые медикаменты – галогены, хинин, производные мышьяка и др. При диабете в поте могут выявляться следы сахара. Выделяемые с потом лактаты оказывают благоприятное действие на кератинизацию. Темные клетки в клубочках эккринных потовых желез отделяют муцин, обуславливающий соответствующие свойства пота – так называемый липкий пот.

**Апокриновые** потовые железы начинают функционировать в пубертатном периоде. Они

отделяют молокоподобный, тягучий, белесоватый, красноватый или желтоватый флюоресцирующий экскрет. Он содержит в большом количестве органические составляющие, такие, как холестерин и другие липиды. Сам по себе пот, вырабатываемый апокринными железами, не имеет запаха. Типичный, специфический запах проявляется вследствие бактериального разложения пота, при котором выделяется индоксил. Отделение пота происходит циклически.

### МЕЛАНОГЕНЕЗ

Внутриклеточный синтез меланина (схема 1) начинается в рибосомах гранулированного клеточного ретикулума меланоцита. Синтезируемая там аминокислота тирозин переносится в пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи). В аппарате Гольджи параллельно образуются меланосомы (специфические органеллы с концентрическими мембранами и филаментами) Для меланосом характерно наличие специфического, содержащего медь и чувствительного к ультрафиолету фермента – тирозиназы (тирозин гидроксилазы), катализирующего превращение тирозина в ДОФА (диоксифенилаланин), который вступает в цепь последующих превращений.

Схема 1. Синтез меланина.

Вещества, образующиеся на различных стадиях синтеза меланина, являются сильными антиоксидантами, обезвреживающие токсические молекулы, которые синтезируются под воздействием УФ-излучения или при воспалительных процессах в организме человека.

Индолхинон, образующийся на конечных стадиях, полимеризуется в пигмент меланин. Меланин связывается с белками и в виде меланопротейна накапливается в меланосомах, превращающихся в меланиновые гранулы (рис. 2).

Длинные отростки меланоцитов (пигментных клеток кожи) уходят в шиповатый слой. По ним и транспортируются пузырьки-меланосомы, содержимое которых захватывается кератиноцитами.

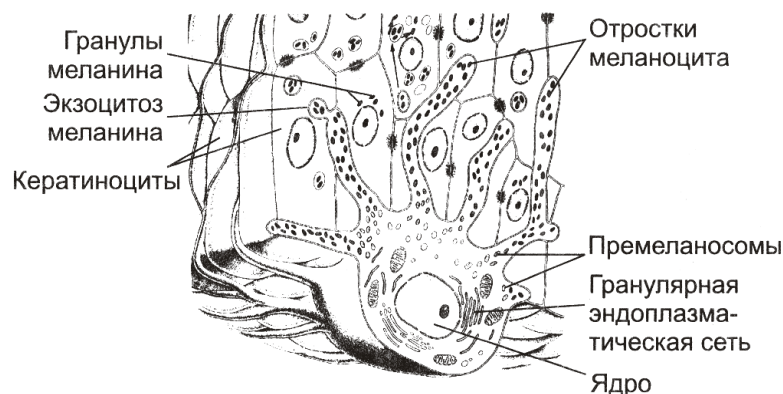


Рис. 2. Меланоцит в базальном слое кожи.

Меланогенез усиливается под действием ультрафиолетовых лучей, АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона. Увеличение синтеза тирозина в результате заболевания печени и другие внутренние факторы также усиливают пигментообразование.

Меланин защищает подлежащие структуры от воздействия ультрафиолетового излучения (УФ). Приобретение загара свидетельствует об усилении выработки меланина под влиянием УФ.

Дополнительным механизмом защиты от УФ-излучений является фотопротективное свойство урокаиновой кислоты – продукта метаболизма гистидина.

В поверхностных слоях кожи меланин постепенно подвергается деградации под действием ферментов лизосом и конечные продукты его деструкции удаляются с поверхности кожи в составе отшелушивающихся клеток эпидермиса.

Ключевой фермент синтеза меланина – тирозиназа – синтезируется на рибосомах гранулярной эндоплазматической сети и поступает в комплекс Гольджи, где «упаковывается» в пузырьки, которые потом сливаются с премеланосомами. Для нормального процесса пигментации волос и кожи необходима парааминобензойная кислота, которая влияет на действие тирозиназы. Недостаточность тирозиназы или её блокирование в меланоцитах приводит к развитию разных форм альбинизма.

### СИНТЕЗ ВИТАМИНА D<sub>3</sub>

Под названием "витамин D" объединяют группу производных стероидов растительного и животного происхождения, обладающих антирахитическим действием:

D<sub>3</sub> – холекальциферол животного происхождения

D<sub>2</sub> – эргокальциферол растительного происхождения

D<sub>4</sub> – дигидроэргокальциферол.

Витамин D<sub>3</sub> образуется в коже человека из 7-дегидрохолестерина под воздействием ультрафиолетового излучения и является предшественником фактора гормонального типа действия кальцитриола (1,25 (ОН)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) (схема 2).

Схема 2. Синтез витамина D<sub>3</sub> из 7-дегидрохолестерина.

Кальцитриол индуцирует синтез Са-связывающих белков энтероцитов и является, таким образом, основным регулятором всасывания в кишечнике ионов кальция, необходимых для процессов остеогенеза и контроля многочисленных Са-зависимых биохимических процессов.

### КОЛЛАГЕН. БИОСИНТЕЗ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Большая часть кожи состоит из соединительной ткани – комплекса мезенхимных производных в виде клеточных элементов и большого количества межклеточного вещества (волокнистых структур и основного вещества, отличающихся от других тканей меньшей потребностью в аэробных окислительных процессах).

Основой всей группы волокнистых коллагеновых структур является фибриллярный белок коллаген (склеропротеин). Его идентифицируют по аминокислотному составу и расположению аминокислот в молекуле коллагена. Количество аминокислотных остатков одной полипептидной цепи составляет около 1000, молекулярная масса 100 000 дальтон.

Специфическая особенность коллагена – высокое содержание аминокислоты глицина (примерно одна треть аминокислот) и достаточно равномерное его распределение вдоль полипептидной цепи, а также относительно высокое содержание оксипролина и оксилизина.

Молекула коллагена имеет стержневидную форму, длину 280 нм и толщину 1,4 нм, молекулярную массу 300 000 дальтон. Молекула коллагена представляет собой правозакрученную спираль из трёх α-цепей. Не спирализованы лишь концевые участки (телопептиды), которые играют роль в построении надмолекулярных фибриллярных структур.

В настоящее время выделены три вида цепей:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ .

Отдельная молекула коллагена построена из трёх полипептидных  $\alpha$ -цепей, каждая из которых скручена в левовинтовую спираль, а все три спирали, ориентированные параллельно и стабилизированные водородными связями, образуют правовинтовую спираль. В зависимости от особенностей аминокислотного состава, молекулярной массы, иммунологических свойств и других признаков выделяют около 20 типов коллагенового белка.

**Для кожи характерны:**

коллаген I типа – белок зрелых коллагеновых волокон дермы;

коллаген IV типа – характерен для базальных мембран (пластинок), является компонентом широкой сети микрофиламентов, оплетающих толстые коллагеновые волокна;

коллаген V типа – отличается высоким содержанием оксипролина и полимеризуется с коллагеном I типа в соотношении 1:30;

коллаген VI типа – отличается тем, что каждая его цепь построена из одинакового количества коллагенового и неколлагенового материала. Обнаружен в дерме, стенках сосудов;

коллаген VII типа – длинноцепочечный коллаген, образует якорные волокна, скрепляющие коллагеновые волокна сосочкового слоя кожи с базальной мембраной.

Другие типы коллагенов выделены в коже в незначительных количествах.

### СИНТЕЗ КОЛЛАГЕНА

Сборка полипептидных цепей коллагенового белка происходит на полирибосомах эндоплазматической сети фибробластов – основных коллагенсинтезирующих клеток – по общим закономерностям белкового синтеза (рис. 3). Этот процесс протекает довольно быстро.

Гидроксилирование пролиновых и лизиновых остатков в полипептидных цепях проколлагена происходит одновременно со сборкой цепи и обеспечивает трёхспиральную структуру коллагена.

В процессе гидроксилирования участвуют молекулы кислорода,  $\alpha$ -кетоглутарата и ферменты пролил-3-гидроксилаза, пролил-4-гидроксилаза, лизил-5-гидроксилаза, в качестве кофакторов – ион двухвалентного железа и аскорбиновая кислота в роли восстановителя, обеспечивающего сохранение железа в двухвалентном состоянии.

Дефицит аскорбиновой кислоты проявляется главным образом нарушением процесса синтеза коллагена и разрыхлением соединительной ткани.

Из трех полипептидных цепей, скручивающихся в тройную спираль, внутриклеточно образуется молекула проколлагена. На концах синтезированных молекул имеются небольшой длины концевые пропептиды, предотвращающие внутриклеточную полимеризацию молекул. После выведения проколлагена во внеклеточное пространство, заполненное гелем основного вещества, концевые пропептиды отщепляются проколлаген-пептидазами. При этом коллаген превращается в тропоколлаген, приобретая способность к агрегации – образованию надмолекулярных структур. У молекул тропоколлагена небольшие концевые участки остаются неспирализованными (телопептиды), которые принимают участие во взаимодействии молекул коллагена друг с другом.

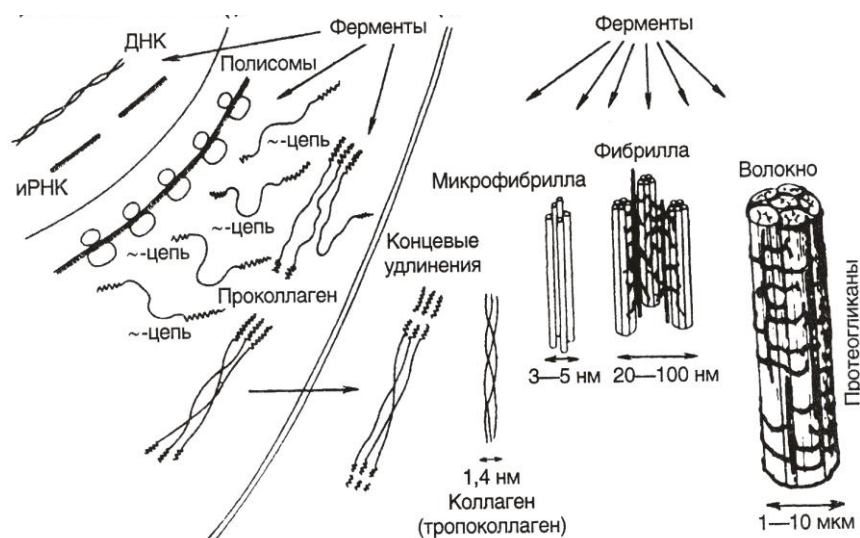


Рис. 3. Этапы биосинтеза коллагеновых молекул.

Прежде чем молекулы коллагена смогут вступить во взаимосвязь друг с другом (межмолекулярные силы, электростатические и ковалентные связи) они сближаются за счет протеогликанов, которые связывают часть воды между молекулами коллагена и тем самым сближают их.

Изменение солевого состава окружающей среды активирует функциональные группы, особенно концевых неспирализованных участков молекул тропоколлагена. Агрегация молекул коллагена приводит к образованию нитей – протофибрилл, которые объединяются в коллагеновую микрофибриллу. Дальнейшее образование коллагеновых фибрилл идет за счет агрегации микрофибрилл между собой с помощью белков протеогликанов.

Дальнейшая судьба коллагеновых структур зависит от функциональной специфики органов и анатомических образований, в состав которых входит соединительная ткань.

В сосочковом слое кожи присутствуют различные типы коллагенов. Коллагеновые волокна сосочкового и сетчатого слоев кожи образованы коллагеном типа I, ретикулярные волокна сосочкового слоя содержат коллаген типа III, базальная мембрана – коллаген типа IV. Непосредственно под эпидермисом расположена сеть якорных волокон, которые вплетаются в базальную мембрану. Эти волокна состоят из коллагена типа VII и стабилизируют структуру кожи, укрепляя связь эпидермиса с подлежащей соединительной тканью.

Внешний вид кожи лица, её тургор и эластичность определяются состоянием «коллагенового каркаса кожи». Основные направления расположения сплетений коллагеновых волокон кожи лица в целом укладываются в проекцию мимических мышц лица.

Коллагеновые структуры кожи человека, их ориентация и количество являются генетически детерминированным фактором человека. Важно отметить, что коллагеновая «сетка» кожи женщин, значительно отличается от мужской. У женщин коллагеновые волокна кожи расположены однопараллельно, что определяется природным фактором деторождения с сопутствующим растяжением кожи без видимых дефектов в период беременности. У мужчин коллагеновые волокна кожи укладываются «крестом», что обеспечивает высокую сопротивляемость всякого рода воздействием и в первую очередь влиянию силы тяжести земли. Поэтому кожа мужчины, чисто визуально, порой выглядят значительно лучше кожи женщины, хотя они находятся в одном возрасте.

### **ЭЛАСТИН. БИОСИНТЕЗ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ**

Эластические структуры являются важным компонентом соединительной ткани. Основным свойством эластических структур является эластичность, или обратимая деформируемость, напоминающая свойства резины и полимерных каучуков.

В состав эластина входит большое количество лизина (около 1/3 общего числа аминокислотных остатков), глицина, валина, аланина, пролина. В отличие от коллагена, эластин имеет низкое содержание оксипролина (около 1%) и характеризуется полным отсутствием триптофана, цистеина и метионина.

Наиболее специфичным для молекул эластина являются два соединения – десмозин и изодесмозин, не встречающиеся в других белках. Эти соединения образуются в результате конденсации четырёх остатков лизина. В образовании глобулярной молекулы эластина участвуют четыре полипептидных цепи. Затем молекулы эластина агрегируются в виде цепочек в эластиновые филаменты, а затем в фибриллы. Эластические фибриллы имеют волнообразную или спиральную форму. По своим размерам соответствуют коллагеновым волокнам.

### **ОСНОВНОЕ ВЕЩЕСТВО**

Важной составляющей соединительной ткани является основное вещество. Это гелеобразная субстанция, представляющая собой метаболическую, интегративно-буферную многокомпонентную среду, которая окружает клеточные и волокнистые структуры соединительной ткани, нервные и сосудистые элементы. По происхождению компоненты основного вещества можно подразделить на три группы:

- вещества, принесенные кровью (вода, неорганические ионы, плазменные белки, мочевины);
- продукты метаболизма паренхиматозных клеток и продукты жизнедеятельности соединительнотканых клеток на разных стадиях организации (растворимые предшественники волокнистых белков);
- протеогликаны, гликопротеины и комплексы, образованные ими.

Наиболее изученными являются протеогликаны и гликопротеины. Эти полимеры отличаются большим разнообразием, которое определяется составом, степенью полимеризации и степенью

разветвленности молекул.

Протеогликаны – высокомолекулярные белково-углеводные соединения, в которых пептидная и сахаридная часть соединены ковалентной связью. Они связывают большую часть воды основного вещества.

Углеводная часть протеогликанов – гликозаминогликаны – это линейные неразветвленные полимеры, построенные из повторяющихся дисахаридов. В настоящее время известно 8 разновидностей гликозаминогликанов соединительной ткани:

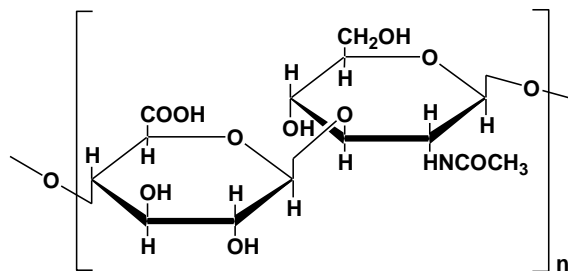
1. Гиалуроновая кислота
2. Хондроитин
3. Хондроитин-4-сульфат
4. Хондроитин-6-сульфат
5. Дерматан-сульфат
6. Кератансульфат
7. Гепарансульфат
8. Гепарин

Гликозаминогликаны связывают экстрацеллюлярную воду, регулируют ионный состав основного вещества и осмотическое давление в соединительной ткани, содержащей 1/5 всей воды организма.

Эти вязкие полимерные вещества придают соединительной ткани кожи свойства молекулярного сита. Оно проницаемо для кислорода и двуокиси углерода, но предохраняет органы от проникновения чужеродных тел и возбудителей болезней.

### ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

Химическая структура:



Отличается от других гликозаминогликанов самой высокой молекулярной массой и состоит из 25-50 тыс. дисахаридных мономеров. Основная функция – связывание воды. Количество воды, связанной гиалуроновой кислотой, в 10 000 раз превышает объем сухого вещества.

Гиалуроновая кислота существенно влияет на проницаемость ткани. Разрушение её путем воздействия специфического фермента (гиалуронидазы) приводит к увеличению проницаемости соединительной ткани.

### АНОМАЛИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

#### *Синдром Элерса-Данлоса*

Заболевание наследуется аутосомно-доминантно, возникает в связи с нарушением структуры коллагеновых фибрилл. Характерным синдромом является чрезвычайная растяжимость кожи, особенно на лице и шее. Наблюдается также легкая ранимость кожи, в результате чего даже незначительные травмы дают обширные гематомы, трудно заживающие раны и атрофические рубцы. Отмечается и повышенный переразгиб стопы. Лечение производится с помощью поливитаминов, минералосодержащих средств и анаболических препаратов.

#### *Синдром Гренблад-Стандберга*

Заболевание обусловлено дегенерацией эластических волокон.

Кожные проявления: небольшие желто-коричневые круглые густо расположенные папулы. Наступают изменения сосудов глазного дна и артерий различных внутренних органов.

#### *Синдром Марфана*

Заболевание наследственного типа, при котором поражается соединительная ткань с вовлечением в процесс скелетно-мышечной системы и глаз. Установлено, что причиной патологии является мутация гена фибриллина 1 (обеспечивает эластические свойства тканей). Заболевание

полиморфно – может протекать с разной выраженностью клинической картины. В классических случаях люди с синдромом Марфана высокие (долихостеномелия), имеют удлиненные конечности, вытянутые пальцы (арахнодактилия) и недоразвитие жировой клетчатки. Помимо характерных изменений в органах опорно-двигательного аппарата (удлиненные трубчатые кости скелета, гипермобильность суставов), наблюдается патология в органах зрения и сердечно-сосудистой системе, что составляет триаду Марфана.

**3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.** В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	Какой из указанных типов коллагена является основным белком зрелых коллагеновых волокон дермы: А. III В. I С. II D. VII E. IV	
2.	Где от молекулы протоколлагена отщепляются концевые пептиды: А. В комплексе Гольджи В. Во внеклеточном пространстве С. В цитозоле D. В транспортных пузырьках E. В цистернах гладкой эндоплазматической цепи	
3.	Какой из указанных типов коллагенов доминирует в базальной мембране кожи: А. III В. I С. II D. VII E. IV	
4.	Фермент, катализирующий реакцию образования пигмента в меланоцитах, дефект которого приводит к альбинизму: А. Коллагеназа Б. Трансаминаза С. Са-зависимая глутаминаза D. Тирозиназа E. АТФаза	



№	Тест:	Пояснения:
5.	<p>Коллаген определенного типа образует якорные волокна, скрепляющие коллагеновые волокна сосочкового слоя кожи с базальной мембраной. Укажите тип коллагена, мутации которого приводят к отслоению эпидермиса от соединительной ткани (врожденный буллезный эпидермолиз):</p> <p>A. III B. I C. II D. VII E. IV</p>	
6.	<p>Фибриллин входит в состав эластических волокон, обеспечивая их упорядоченное строение. Мутации гена фибриллина приводят к развитию:</p> <p>A. Синдрома Олпорта B. Болезни Дюшена C. Синдрома Марфана * D. Синдрома Элерса-Данло E. Болезни Дэвидсона</p>	
7.	<p>Какой из указанных типов коллагена отличается высоким содержанием оксипролина:</p> <p>A. III B. V * C. II D. VII E. IV</p>	
8.	<p>Какое из указанных соединений является промежуточным в цепочке образования пигмента меланина из тирозина:</p> <p>A. ДОПА B. ДОФА C. Адреналин D. Урохром E. Триптофан</p>	
9.	<p>Какой тип коллагена (обнаружен в дерме и стенках сосудов) отличается тем, что каждая его цепь построена из одинакового количества коллагенового и неколлагенового материала:</p> <p>A. III B. V C. II D. VI E. IV</p>	

№	Тест:	Пояснения:
10.	Какая из перечисленных аминокислот отсутствует в структуре эластина: А. Трп В. Гли С. Ала D. Лиз E. Арг	
11.	Какая аминокислота в значительной мере определяет структуру коллагена и полностью отсутствует в эластине: А. Глицин В. Пролин С. Аланин D. Валин E. Оксипролин	
12.	Десмозин – специфическое соединение для эластина – является продуктом конденсации четырех остатков аминокислоты. Назовите её: А. Аргинин В. Глутаминовая кислота С. Цистеин D. Лизин E. Валин	
13.	Какое из указанных соединений не является гликозаминогликаном: А. Коллаген В. Гиалуроновая кислота С. Хондроитин-6-сульфат D. Хондроитин-4-сульфат E. Гепарин	
14.	Закончите предложение: Гликозаминогликаны являются углеводными компонентами: А. Гликопротеинов В. Коллагенов С. Эластина D. Мукополисахаридов E. Протеогликанов	

№	Тест:	Пояснения:
15.	Какая из указанных кислот относится к гликозаминогликанам: А. Гулоновая кислота В. Гиалуриновая кислота С Аскорбиновая кислота Д. Глюкуроновая кислота Е. Пара-аминобензойная кислота	
16.	Из какой аминокислоты синтезируется пигмент меланин: А. Тир В. Трп С Цис Д. Сер Е Глу	
17.	В какой клеточной органелле образуются меланосомы: А. Клеточное ядро В. Рибосомы С Митохондрии Д. Комплекс Гольджи Е. Лизосомы	
18.	Какой из указанных гормонов значительно усиливает синтез меланина: А. СТГ В. АКГГ С. ТТГ Д. Инсулин Е. ФСГ	
19.	Ион какого металла входит в структуру фермента тирозиназы: А. Цинк В. Кобальт С. Железо Д. Магний Е. Медь	

№	Тест:	Пояснения:
20.	Укажите какие клетки ответственные за иммунный ответ кожи: А. Кератиноциты В. Клетки Лангерганса С. Клетки Маркеля Д. Эпителиоциты Е. Фибробласты	
21.	Какое из перечисленных соединений связываясь с водой образует гель: А. Церамиды В. Триглицериды С. Сквален Д. Гиалуроновая кислота Е. Холестерин	
22.	Назовите соединение, образование которого определяет специфический запах пота: А. Индоксил В. Метионин С. Фуксин Д. Сероводород Е. Серин	
23.	Выберите соединение, являющееся промежуточным продуктом синтеза меланина: А. ДОФА В. Убихинон С. Допахром Д. Индол Е. Тирозин	
24.	Какой из перечисленных витаминов синтезируется в коже под действием УФ-излучения: А. D <sub>1</sub> В. D <sub>2</sub> С. D <sub>3</sub> Д. D <sub>4</sub> Е. F	
25.	Наиболее специфическим соединением белка эластина является: А. Оксипролин В. Диоксифенилаланин С. Кератогиалин Д. Муцин Е. Десмозин	

**4. ЛИТЕРАТУРА.** см страницу142.

## ЗАНЯТИЕ № 34

**1. ТЕМА: БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ****2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.**

Нервная ткань – это система связанных между собой нервных клеток и клеток нейроглии, которая обеспечивает ряд специфических функций: руководит работой различных органов и систем, устанавливает взаимосвязь организма с внешней средой и объединяет все части организма в единое целое.

**Особенности химического состава нервной ткани**

По химическому составу нервная ткань значительно отличается от других тканей. Особенности химического состава нервной ткани определяет гематоэнцефалический барьер. Он имеет выборочную проницаемость для различных метаболитов организма и токсинов, а также способствует накоплению некоторых веществ в нервной ткани.

**Липиды нервной системы.** В нервной системе большее содержание липидов, чем в других тканях. Среди липидов мозга преобладают сложные липиды: *глицерофосфолипиды (лецитин), сфинголипиды и гликолипиды (ганглиозиды, цереброзиды, сульфоллипиды)*. Единственным стероидом, который встречается в нервной ткани, является холестерол. Липиды в нервной ткани выполняют целый ряд функций: они составляют основу плазматических мембран, входят в состав миелинового слоя, выступают в роли изоляторов и способствуют прохождению нервного импульса вдоль аксона. Нарушения в структуре, содержании и метаболизме липидов приводят к развитию тяжелых неврологических заболеваний.

**Свободные аминокислоты нервной системы.** В клетках головного мозга происходит активный метаболизм аминокислот, концентрация которых значительно превышает их содержание в печени. Аминокислоты в нервной системе, в основном, играют роль нейромедиаторов либо их предшественников. Центральное место в обмене аминокислот мозга занимает глутаминовая кислота. Она является медиатором ЦНС и предшественником *γ-аминомасляной кислоты (ГАМК)*, которая является главным тормозным медиатором центральной нервной системы. *ГАМК* образуется при *декарбоксилировании* глутаминовой кислоты, происходящем в нервных окончаниях. Данный медиатор хранится в синаптических везикулах и выделяется в ответ на специфический сигнал. Другой важной аминокислотой нервной ткани является *глицин* – нейромедиатор, который также используется в синтезе белков, глутатиона и креатина. Поскольку глицин медленно проходит сквозь гематоэнцефалический барьер, он частично синтезируется в тканях мозга из глюкозы и серина. Нарушения в метаболизме аминокислот имеют тяжелые неврологические последствия.

**Белки нервной системы.** По структуре и химическим свойствам белки нервной ткани можно разделить на простые, сложные, кислые и основные. Простые белки в свою очередь делят на четыре класса: *нейроальбумины, нейроглобулины, катионные белки и опорные белки – нейросклеропротеины* (нейроколлагены, нейроэластины, нейростромины и т.д.). Сложные белки нервной ткани представлены нуклеопротеинами, липопротеинами, фосфопротеинами, гликопротеинами. Характерной особенностью нейрональных белков является наличие сложных образований – липонуклеопротеинов и липогликопротеинов. К кислым нейроспецифическим белкам относят *белок S-100*, в состав которого входит большое количество остатков глутаминовой и аспарагиновой кислот. Данный белок играет значительную роль в процессах формирования и реализации памяти.

**Углеводы нервной системы и особенности энергетического обмена.** В клетках головного мозга практически единственным источником энергии является глюкоза. Если поступление глюкозы недостаточно, в тканях мозга используется гликоген, но запасы данного полисахарида в нервной ткани незначительны. Главным источником энергии в мозге является аэробное окисление глюкозы до воды и углекислого газа. Однако в нервной ткани довольно интенсивно происходит и анаэробный гликолиз. При длительном голодании нейроны начинают использовать в качестве источников энергии кетоновые тела. Другие соединения не используются нейронами, поскольку жирные кислоты не проходят гематоэнцефалический барьер.



3. *Аминокислоты и их производные как нейромедиаторы.* Аминокислоты-нейромедиаторы делятся на два класса: возбуждающие кислые аминокислоты и тормозные нейтральные аминокислоты. К первой группе относят глутаминовую и аспарагиновую кислоты, ко второй – ГАМК, глицин, таурин. ГАМК образуется из глутамата под действием глутаматдекарбоксилазы. Дальнейшее последовательное окисление ГАМК включает трансаминирование с образованием полуальдегида янтарной кислоты, окисление в сукцинат и, наконец, окисление через ЦТК.

### Нейрохимические механизмы действия психотропных средств

**Психотропные лекарственные средства** – это фармакологические препараты, которые используются при нарушениях психической деятельности человека.

Выделяют такие звенья синаптической передачи в головном мозге, на которые действуют регулирующим либо коррегирующим образом психотропные препараты различной направленности:

1. Ферментативный синтез и расщепление нейромедиаторов.
2. Депонирование нейромедиатора в везикулах пресинаптических окончаний.
3. Высвобождение медиаторов.
4. Взаимодействие нейромедиатора с постсинаптическими рецепторами.
5. Взаимодействие нейромедиатора со структурами пресинаптической мембраны.

Наиболее распространенными являются такие группы психотропных препаратов: *нейролептики, антидепрессанты, анксиолитики и снотворные средства.*

*Нейролептики* – лекарственные средства, которые используют для лечения психозов, главным образом, шизофрении, а также других эндогенных и экзогенных психических расстройств, проявляющихся тяжелыми психоэмоциональными нарушениями. В основе нейрохимического механизма действия нейролептиков лежит их антагонизм к дофаминовым рецепторам подтипа D<sub>2</sub>, локализованным, в основном, в лимбической системе головного мозга. Представителями данной группы препаратов являются *аминазин (фенотиазин) и бутирофенон (галоперидол).*

*Антидепрессанты* – психофармакологические препараты, которые используются для лечения депрессий различного генеза. По механизму нейрохимического действия антидепрессанты делят на: *ингибиторы обратного захвата моноаминов и ингибиторы моноаминооксидазы (МАО).*

Первая группа блокирует систему обратного захвата норадреналина, серотонина либо дофамина пресинаптическими нервными окончаниями, что приводит к их накоплению в синапсах и стимуляции нейротрансмитерного моноаминергического сигнала (имипарин, амитриптилин).

Ингибиторы МАО – соединения с различной степенью селективности и обратимости блокирования *моноаминооксидазы* – фермента, который катализирует окислительное дезаминирование моноаминов в митохондриях головного мозга (ипрониазид, пиразидол).

*Анксиолитики* – препараты, которые обладают успокаивающим действием, ослабляя состояние психического и эмоционального напряжения, тревоги. В наше время наиболее широко используются в качестве анксиолитиков производные бензодиазепина. Нейрохимический механизм действия данной группы веществ связан с их взаимодействием с ГАМК-рецепторами постсинаптических мембран ГАМК-эргических нейронов, что потенцирует тормозящий эффект ГАМК.

*Снотворные средства* – группа психоактивных лекарственных средств, используемых для облегчения наступления сна и обеспечения его достаточной продолжительности, а также при проведении анестезии. Данные препараты классифицируют, исходя из принципа их действия и химического строения: *агонисты бензодиазепиновых рецепторов (бензодиазепины), снотворные средства с наркотическим типом действия (барбитураты, этаминал натрия), блокаторы H<sub>1</sub> гистаминовых рецепторов (доксиламин) и т.д.*

*Барбитураты (фенобарбитал, амобарбитал)* подобно бензодиазепинам, взаимодействуют с барбитурат-бензодиазепиновыми рецепторами, нековалентно связанными с ГАМК-рецепторами. В результате повышается их сродство к ГАМК. Вместе с этим данные вещества при поступлении в митохондрии блокируют первый комплекс дыхательной цепи – *NADH-дегидрогеназу*. Что приводит к торможению окислительного фосфорилирования и, как следствие, к нарушению синтеза АТФ.

**3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.** В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	Укажите липиды, не свойственные химическому составу нервной ткани: А. Сфингомиелины В. Триглицериды С. Цереброзиды D. Холестерин E. Фосфолипиды	
2.	Укажите нейроспецифические белки: А. Белок S-100 В. Гистоны С. Протамины D. Глютелины E. Глобулины	
3.	Энергетическая потребность головного мозга, главным образом, обеспечивается за счет окисления: А. Белков В. Глюкозы С. Триглицеридов D. Гликолипидов E. ВЖК	
4.	Выберите фермент, принимающий участие в синтезе серотонина: А. 5-Окситриптофандекарбоксилаза В. Дофамин-β-гидроксилаза С. Холинацетилтрансфераза D. Тирозингидроксилаза E. Глутаматдекарбоксилаза	
5.	При гиповитаминозе В <sub>6</sub> может наблюдаться повышенная возбудимость нервной системы. С недостаточным образованием какого биогенного амина это связано? А. Гистамина В. Ацетилхолина С. Гамма-аминомасляной кислоты D. Адреналина E. Триптамина	



№	Тест:	Пояснения:
6.	<p>Для лечения депрессивных состояний назначают препараты – ингибиторы фермента, инактивирующего биогенные амины. Назовите этот фермент.</p> <p>А. ЛДГ (лактатдегидрогеназа)  В. КФК (креатинфосфокиназа)  С. МАО (моноаминоксидаза)  D. АсАТ (аспартатамино-трансфераза)  Е. АлАТ (аланинамино-трансфераза)</p>	
7.	<p>Больному, страдающему бессонницей, назначено снотворное из класса барбитуратов. Назовите фермент митохондрий, для которого этот препарат является ингибитором:</p> <p>А. Цитохромоксидаза  В. Сукцинатдегидрогеназа  С. Изоцитратдегидрогеназа  D. <math>\alpha</math>-Кетоглутаратдегидрогеназа  Е. НАДН-дегидрогеназа</p>	
8.	<p>Некоторые продукты декарбоксилирования аминокислот – биологически активные вещества. Какой медиатор торможения ЦНС образуется путем декарбоксилирования глутаминовой кислоты?</p> <p>А. ГАМК  В. Путресцин  С. Гистамин  D. Кадаверин  Е. Аспарагин</p>	
9.	<p>Для лечения болезни Паркинсона используют L-ДОФА и его производные. Из какой аминокислоты образуется это вещество?</p> <p>А. Аспарагина  В. Глутамина  С. Триптофана  D. Тирозина  Е. Аргинина</p>	

№	Тест:	Пояснения:
10.	<p>Антидепрессанты способны увеличивать содержание катехоламинов в синаптической щели. Что лежит в основе механизма действия этих препаратов?</p> <p>А. Торможение моноаминооксидазы                      В. Активируют моноаминооксидазу                      С. Тормозят ксантин-оксидазу                      D. Активируют ацетилхолинэстеразу                      E. Тормозят ацетилхолинэстеразу</p>	
11.	<p>При болезни Паркинсона нарушается синтез дофамина в головном мозге. Для лечения используют его непосредственный предшественник, легко проникающий через гематоэнцефалический барьер, а именно:</p> <p>А. Триптофан                      В. ГАМК                      С. Норадrenalин                      D. ДОФА                      E. Адреналин</p>	
12.	<p>У больного с тяжелым состоянием депрессии понижается уровень серотонина в головном мозге и спинномозговой жидкости. Какая аминокислота является предшественником серотонина?</p> <p>А. Триптофан                      В. Треонин                      С. Тирозин                      D. Глутаминовая кислота                      E. Аспарагиновая кислота</p>	
13.	<p>Фармакологическое действие некоторых антидепрессантов связано с детоксикацией биогенных аминов в головном мозге. Какой фермент инактивирует биогенные амины?</p> <p>А. Декарбоксилаза                      В. Лактатдегидрогеназа                      С. Моноаминооксидаза                      D. Дезаминаза                      E. Трансаминаза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
14.	<p>Для лечения эпилепсии назначена глутаминовая кислота. Какое соединение, образующееся из глутамата, способно корректировать проявления эпилепсии?</p> <p>А. Серотонин  В. Гамма-аминомасляная кислота  С. Гистамин  D. Аспарагин  E. Дофамин</p>	
15.	<p>Фармакологические эффекты антидепрессантов связаны с блокированием фермента, катализирующего разложение таких биогенных аминов как норадреналин и серотонин в митохондриях нейронов головного мозга. Какой фермент принимает участие в этом процессе?</p> <p>А. Декарбоксилаза  В. Трансаминаза  С. Моноаминоксидаза  D. Пептидаза  E. Лиаза</p>	
16.	<p>При декарбосилировании глутамата в ЦНС образуется медиатор торможения. Назовите его:</p> <p>А. Глутатион  В. ГАМК  С. Гистамин  D. Серотонин  E. Аспарагин</p>	
17.	<p>При декарбосилировании глутамата образуется нейромедиатор гамма-аминомасляная кислота. В процессе распада ГАМК превращается в метаболит цикла лимонной кислоты, которым является:</p> <p>А. Фумарат  В. Малат  С. Оксалоацетат  D. Лимонная кислота  E. Сукцинат</p>	

№	Тест:	Пояснения:
18.	<p>В процессе декарбоксилирования 5-гидрокситриптофана образуется биогенный амин, имеющий сосудосуживающее действие. Назовите этот биогенный амин:</p> <p>A. Серотонин                      B. Гистамин                      C. ГАМК                      D. Путресцин                      E. Кадаверин</p>	
19.	<p>Большинство антидепрессантов являются неселективными ингибиторами моноаминоксидаз (MAO) – флавинсодержащих ферментов, катализирующих окислительное дезаминирование моноаминов в митохондриях нейронов головного мозга. Коферментом MAO является:</p> <p>A. Флавинадениндинуклеотид                      B. Никотинамидадениндинуклеотид                      C. Пиридоксальфосфат                      D. Кофермент A                      E. Тиаминприрофосфат</p>	
20.	<p>Психэмоциональные состояния человека (тревога, беспокойство, агрессия, импульсивность) связаны с избытком серотонина. По химической структуре этот биогенный амин является производным аминокислоты:</p> <p>A. Метионина                      B. Триптофана                      C. Глицина                      D. Аргинина                      E. Серина</p>	
21.	<p>Пациент принял большую дозу снотворного препарата из класса барбитуратов (амитал), являющегося ингибитором НАД-зависимой дегидрогеназы дыхательной цепи. Какой процесс нарушится в этих условиях в митохондриях?</p> <p>A. Синтез гликогена                      B. Синтез липидов                      C. Синтез аминокислот                      D. Синтез АТФ                      E. Синтез глюкозы</p>	

№	Тест:	Пояснения:
22.	<p>Биогенные амины в тканях подвергаются процессу окислительного дезаминирования. При участии какого фермента это происходит?</p> <p>А. Трансаминазы аспартата            В. Трансаминазы аланина            С. Декарбоксилазы            D. Ацетилхолинэстеразы            E. Моноаминоксидазы</p>	
23.	<p>Для лечения депрессивных состояний используют ингибиторы одного из ферментов обмена аминокислот. Угнетение активности какого фермента имеет такой эффект?</p> <p>А. Ацетилхолинэстеразы            В. Формилкинурениназы            С. MAO, содержащего в своем составе ФАД            D. Кинуренин-3-гидроксилазы            E. Лактатдегидрогеназы</p>	
24.	<p>У больного наблюдается ослабление тормозных процессов в ЦНС, что связано с нарушением образования ГАМК. Какое вещество является предшественником ГАМК?</p> <p>А. Глутамат            В. Триптофан            С. Метионин            D. Валин            E. Глицин</p>	

**4. ЛИТЕРАТУРА.** см страницу...

## 1. ТЕМА. БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ КСЕНОБИОТИКОВ

### 2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.

Печень самый крупный из паренхиматозных органов. Она выполняет ряд ключевых функций:

1) Принимает и распределяет вещества, поступающие в организм из пищеварительного тракта, которые доставляются кровью по воротной вене. Эти вещества проникают в гепатоциты, подвергаются химическим превращениям и в виде промежуточных или конечных метаболитов поступают в кровь и разносятся ко всем органам и тканям.

2) Служит местом образования желчи.

3) Синтезирует вещества, которые используются в других тканях.

4) Инактивирует экзогенные и эндогенные токсические вещества, а также гормоны.

#### **Роль печени в метаболизме углеводов**

Печень играет ведущую роль в поддержании физиологической концентрации глюкозы в крови. Из общего количества поступающей из кишечника глюкозы печень извлекает ее большую часть и тратит: 10-15 % от этого количества на синтез гликогена, 60 % на окислительный распад, 30 % на синтез жирных кислот.

При физиологической гипогликемии в печени активируется распад гликогена под действием гликогенфосфорилазы. Образовавшийся глюкозо-6-фосфат может расходоваться по трем направлениям:

1) по пути гликолиза с образованием пировиноградной кислоты и лактата;

2) по пентозофосфатному пути;

3) расщепляться под действием фосфатазы с образованием глюкозы и фосфорной кислоты.

Преобладает последний путь, который приводит к выходу в общий кровоток свободной глюкозы.

В печени активно протекает глюконеогенез, при котором предшественниками глюкозы являются пируват и аланин (поступающий из мышц), глицерол - из жировой ткани и с пищей - ряд глюконеогенных аминокислот. Избыточное поступление глюкозы с пищей увеличивает в гепатоците интенсивность всех путей ее превращения, в том числе активируется ее окисление с образованием пирувата. Для его дальнейшего расщепления необходимо большое количество КоА, который также используется и для окисления жирных кислот. В результате окисления жирных кислот в печени мобилизация липидов из жировых депо замедляется.

#### **Метаболизм липидов**

В регуляции метаболизма липидов печени принадлежит ведущая роль.

В печени синтезируются желчные кислоты, при дефиците которых переваривания и всасывания жиров практически не происходит.

В печени происходит образование и утилизация транспортных форм липидов - липопротеинов.

При дефиците основного энергетического материала - глюкозы, в печени активируется окисление жирных кислот. В условиях избытка глюкозы в гепатоцитах происходит синтез триацилглицеридов и фосфолипидов из жирных кислот, которые поступают в печень из кишечника и синтезируются из глюкозы.

Печени принадлежит ведущая роль в регуляции обмена холестерина. Исходное вещество в его синтезе - ацетил-КоА. Избыточное питание стимулирует образование холестерина, так как увеличивается доступность исходного субстрата для синтеза холестерина - ацетил-КоА (в результате приёма пищи, содержащей углеводы и жиры, так как ацетил-КоА образуется при распаде глюкозы и жирных кислот).

В печени, кроме того, синтезируются кетоновые тела, в частности [ацетоацетат](#) и [гидрооксималяная кислота](#), которые разносятся кровью по организму. Сердечная мышца и корковый слой надпочечников предпочитают в качестве источника энергии использовать именно эти соединения, а не глюкозу.

#### **Метаболизм белков**

Печень использует аминокислоты, поступающие из пищеварительного тракта для синтеза собственных белков, но большая их часть идет на синтез белков плазмы крови. В печени синтезируются фибриноген, альбумины,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулины, аполипопротеины.

Печень занимает центральное место в обмене аминокислот, т.к. в ней активно протекают процессы их химической модификации. Кроме того, именно в печени происходит синтез мочевины.

### Обезвреживающая функция печени

В сложившихся условиях обитания организм человека приспосабливается к токсическому действию чужеродных веществ (ксенобиотиков) путём использования сформировавшихся в процессе эволюции барьерных механизмов (рис. 1).



Рис. 1. Роль печени в функционировании основных барьерных систем, обеспечивающих защиту организма от повреждающих факторов внешней среды

Источники ксенобиотиков для человеческого организма могут быть самые разнообразные: гербициды, инсектициды, используемые в сельском хозяйстве; загрязнители, выбрасываемые в окружающую среду промышленными предприятиями; лекарственные средства и т.п. При нарушении переваривания белков в ЖКТ человека активизируется патогенная микрофлора кишечника, использующая непереваженные белки и невсосавшиеся в тонком кишечнике аминокислоты для своего роста и размножения. В толстом кишечнике человека в результате метаболизма в бактериальной клетке аминокислоты при декарбоксилировании могут превращаться в токсические для человека продукты: например, тирозин - в фенол, триптофан - в индол, орнитин - в путресцин. Этот процесс называется гниением белков в толстом кишечнике. Образовавшиеся токсические продукты гниения впоследствии поступают в кровь и могут вызывать эндотоксемию.

### I. Биотрансформация (обезвреживание) неполярных липофильных ксенобиотиков и эндогенных токсических веществ.

Процессы биотрансформации ксенобиотиков и некоторых эндогенных метаболитов осуществляются главным образом с помощью ферментных систем печени, локализованных преимущественно в мембранах гладкого эндоплазматического ретикула (ЭР) гепатоцитов. Это позволяет рассматривать эндоплазматический ретикулум гепатоцитов в качестве метаболического барьера, играющего важную роль в защите внутренней среды организма.

При дифференциальном центрифугировании эндоплазматический ретикулум дефрагментируется, превращаясь в небольших размеров пузырьки, называемые микросомальной фракцией. Поэтому реакции, катализируемые ферментами мембран ЭР, получили название микросомальных, а соответствующие ферменты - микросомальных оксигеназ. Суть реакций микросомального окисления заключается в гидроксировании вещества с использованием одного атома молекулы кислорода, второй атом соединяется с атомами водорода с образованием воды. Донором водорода является восстановленный НАДФН + H<sup>+</sup>. Таким образом меняется структура исходного вещества, а значит и его свойства, причем как физико-химические - повышается полярность, так и биологические - они могут как угнетаться, так и наоборот, усиливаться. Гидроксирование позволяет перейти процессу обезвреживания ко второй фазе - реакциям конъюгации, в ходе которых к созданной функциональной группе будут присоединяться другие молекулы эндогенного происхождения.

Таким образом, детоксикация эндогенных метаболитов и ксенобиотиков протекает в гепатоцитах в две стадии. Реакции окисления, восстановления или гидролиза являются первой

стадий в системе выведения из организма гидрофобных молекул. Они превращают вещества в полярные водорастворимые метаболиты. Реакции первой стадии катализируются преимущественно микросомальной монооксигеназной системой, представляющей собой поликомпонентную электрон-транспортную цепь, осуществляющую прежде всего реакции гидроксилирования (Рис.2).

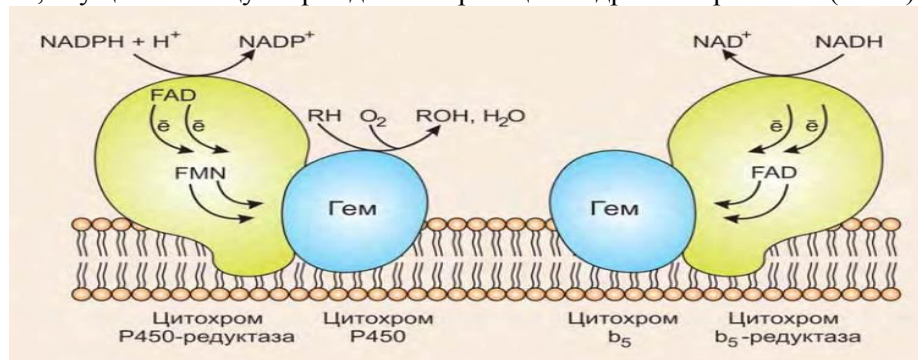


Рис. 2. Структура и функционирование монооксигеназной системы ЭР гепатоцита

Основной фермент монооксигеназной системы - [цитохром P-450](#) – принадлежит к семейству флавинозависимых гемсодержащих белков. К настоящему времени выявлено множество изоформ этого фермента и отнесено, в зависимости от их свойств и выполняемых функций, к нескольким семействам. У млекопитающих идентифицировано 13 подсемейств цитохрома P-450, ферменты семейства I-IV участвуют в биотрансформации ксенобиотиков, остальные - метаболизируют эндогенные соединения (например, стероидные гормоны андрогены и кортикостероиды) и инактивируются ферментами системы микросомального окисления печени до 17-кетостероидов).

Важным свойством цитохрома P-450 и некоторых других ферментов системы обезвреживания ксенобиотиков и эндогенных токсинов является способность к индукции. Например, таким свойством индукции обладают барбитураты, что нашло применение в медицинской практике. Так активность обезвреживания токсических веществ у детей значительно ниже, чем у взрослых по причине низкой активности УДФ-глюкуронилтрансферазы. Этот фермент катализирует реакции конъюгации токсических соединений, в частности, билирубина с глюкуроновой кислотой. В случае низкой активности УДФ-глюкуронилтрансферазы у новорожденных детей накапливается в крови билирубин и развивается желтуха. Для ускорения созревания микросомальных ферментных систем печени новорожденных детей назначаются барбитураты (фенобарбитал, люминал) – индукторы ферментов системы обезвреживания токсических веществ. С другой стороны индуцибельность ферментов может приводить к эффекту «привыкания» к некоторым лекарственным средствам. Наиболее частой причиной «привыкания» есть индукция лекарственным препаратом микросомальных ферментов печени и ускорение его собственного метаболизма. Этот механизм преобладает в развитии привыкания к барбитуратам (фенобарбиталу и др.).

На первой стадии биотрансформации происходит образование или высвобождение гидрокси-, карбоксильных, тиоловых и аминогрупп, которые являются гидрофильными, и молекула может подвергнуться дальнейшему превращению и выведению из организма. В качестве кофермента – донора восстановительных эквивалентов - используется НАДФН. Кроме цитохрома P-450 в первой стадии биотрансформации принимают участие цитохром P450-редуктаза, цитохром  $b_5$ -редуктаза и цитохром  $b_5$ .

Следует иметь в виду, что многие лекарственные вещества, попадая в организм, превращаются на первой стадии биотрансформации в активные формы и оказывают необходимый лечебный эффект. Но часто ксенобиотики не детоксифицируются, а наоборот токсифицируются с участием монооксигеназной системы и становятся более реакционноспособными.

Продукты метаболизма чужеродных веществ, образовавшихся на первой стадии биотрансформации, подвергаются дальнейшей детоксикации с помощью ряда реакций второй стадии. Образующиеся при этом соединения легко удаляются из клеток. Преобладающим является процесс конъюгации, катализируемый глутатион-S-трансферазой, сульфотрансферазой или УДФ-глюкуронилтрансферазой. Конъюгацию с глутатионом, приводящую к образованию меркаптуровых кислот, принято рассматривать в качестве основного механизма детоксикации.

Клинически важным примером реакции конъюгации является образование гиппуровой кислоты при взаимодействии аминокислоты глицина с бензойной кислотой. Определение в моче количества гиппуровой кислоты после приема пациентом раствора бензоата натрия лежит в основе исследования



антиоксидической функции печени (проба Квика).

Конъюгаты с глутатионом, глюкокуроновой, серной, уксусной кислотами (например, и гидроксильная и карбоксильная группы салициловой кислоты и ее производных конъюгируются с ацетильной группой) и другими веществами выводятся из организма преимущественно с мочой.

Таким образом, метаболическая цепь обезвреживания гидрофобных токсических веществ внешнего и внутреннего происхождения, проходящая в печени, включает процесс их преобразования в гидрофильные соединения посредством окисления и конъюгации для последующей экскреции.

## II. Обезвреживание активных форм кислорода

Молекулярный кислород не токсичен для клеток, однако опасность представляют продукты его неполного окисления: перекисные соединения, супероксидные радикалы, синглетный кислород и др. В связи с биологической активностью эти соединения получили название активных форм кислорода (АФК). Появление АФК вызвано тем, что молекулярный кислород ( $O_2$ ) может перехватывать электроны у некоторых переносчиков цепи электронного транспорта. В результате одноэлектронного восстановления молекулы кислорода образуется супероксидный радикал или анион-радикал. Супероксидный радикал — заряженная частица, окруженная молекулами воды. Поэтому  $O_2^-$  не может преодолеть мембрану, оказывается «запертым» в клетке и становится источником других форм АФК, например перекиси водорода:  $O_2^- + \dot{e} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$ . Перекись водорода, в свою очередь, восстанавливается и дает гидроксил-радикал:  $H_2O_2 + \dot{e} + H^+ \rightarrow OH\cdot$ . Реакционная способность последнего чрезвычайно высока, поэтому гидроксил-радикал способен окислить практически любое вещество клетки. АФК вызывают образование органических гидропероксидов (ROOH) ДНК, белков, липидов. Этот процесс называют перекисным окислением. Защита клетки обеспечивается благодаря работе антиоксидантной системы. Основным способом защиты от АФК является их инактивация. Это достигается работой специальных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы и пероксидазы. Супероксиддисмутаза (СОД) — фермент, который широко распространен в природе. В активном центре СОД содержатся ионы металлов (меди, железа, марганца, цинка). СОД присутствует во всех аэробных организмах и служит для эффективного удаления супероксидных радикалов. СОД катализирует реакцию превращения двух анион-радикалов в перекись водорода ( $H_2O_2$ ) и молекулярный кислород:  $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ . Каталаза расщепляет перекись водорода с образованием воды и молекулярного кислорода, а пероксидазы восстанавливают перекись до воды специальными субстратами, например, глутатионом.

Глутатиону принадлежит особая роль, что связано со способностью восстанавливать перекись водорода, гидропероксиды ROOH, а также обезвреживать вторичные метаболиты. [Глутатион](#) представляет собой [трипептид](#)  $\gamma$ -глутамилцистеинилглицин, содержащий реактивную тиоловую группу. Большая его часть находится в восстановленной форме (GSH) и играет центральную роль в инактивации токсических и реактивных продуктов. Восстановление окисленного глутатиона осуществляет фермент - глутатионредуктаза, используя в качестве кофермента НАДФН. Глутатион выполняет коферментную функцию в составе разных ферментов. Кроме ранее упомянутой глутатион-S-трансферазы он используется в качестве кофермента глутатионпероксидазой (в активном центре содержится еще и селен). Этот фермент катализирует реакции, в которых пероксид водорода восстанавливается до воды, а также органические гидропероксиды (ROOH) восстанавливаются до гидроксипроизводных. Таким образом осуществляется защита белков, липидов, нуклеиновых кислот от окислительной атаки. Глутатионпероксидаза, разделяя эту функцию с каталазой, являются основными первичными антиоксидантами системы защиты от повреждающего действия активных форм кислорода.

Хотя роль [каталазы](#) и глутатионпероксидазы для клетки при восстановлении  $H_2O_2$  в печени приблизительно одинакова, однако для клетки в целом активность глутатионпероксидазы значительно важнее. Например, каталаза локализована в основном в пероксисомах, а глутатионпероксидаза обезвреживает перекись водорода в цитозоле и митохондриях. Родство глутатионпероксидазы к  $H_2O_2$  выше, поэтому глутатионпероксидаза защищает от низких концентраций  $H_2O_2$ , которые возникают чаще. В некоторых тканях, например, в сердце каталаза почти отсутствует, и поэтому там глутатионпероксидаза играет основную роль. Однако в крови активность каталазы высокая и эта особенность используется в клинической диагностике. Анализ активности каталазы крови находит применение в качестве биомаркера нарушений метаболических процессов в организме. Активность каталазы крови можно наблюдать при обработке кровотокающих ран раствором перекиси водорода: при попадании раствора в рану происходит обильное пенообразование за счет пузырьков газа кислорода ( $H_2O_2 + H_2O_2 = O_2 + 2H_2O$ ) и, вследствие,

механическое ее очищение от загрязняющих частиц, мелких инородных тел, сгустков крови. Это вспенивание способствует тромбообразованию и остановке кровотечений из мелких сосудов.

Печень, являясь центральным органом метаболизма, участвует в поддержании метаболического гомеостаза, способна осуществлять взаимодействие реакций обмена белков, липидов и углеводов. Помимо этого печень выполняет множество других важных функций, таких как антитоксическая, кроветворная и т.д. и т.п. Поэтому оценка функционального состояния печени составляет существенную часть клинико-лабораторных исследований. Количество существующих функциональных проб для печени чрезвычайно велико. Основные из них: показатели аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), альбумина, холинэстеразы (ХЭ), протромбиновый индекс и т.д.

**3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.** В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1	В толстом кишечнике декарбоксилируются некоторые аминокислоты с образованием токсичных веществ. Укажите, какое вещество образуется из орнитина: А. Агматин В. Аргинин С. Путресцин D. Лизин E. Кадаверин	
2	Моноксигеназная система мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов включает флавопротеин НАДФН-цитохром Р-450-редуктазу, цитохром Р-450 и способствует инактивации биологически активных веществ или обезвреживанию токсических соединений, катализируя реакции: А. Окисления В. Восстановления С. Метилирования D. Гидроксилирования E. Ацетилирования	
3	Метаболическая цепь обезвреживания неполярных (гидрофобных) токсических веществ внешнего и внутреннего происхождения, проходящая в печени, включает процесс их преобразования в полярные (гидрофильные) соединения. Укажите основные из них: А. Конъюгация В. Окисление и конъюгация С. Переаминирование D. Фосфорилирование E. Окисление	

№	Тест:	Пояснения:
4	<p>Метаболизм салициловой кислоты и ее производных происходит, главным образом, путем конъюгации гидроксильной или карбоксильной групп. Какое соединение или функциональная группа вступает в реакцию конъюгации с обеими функциональными группами молекулы салициловой кислоты?</p> <p>А. Глюкуроновая кислота  В. Ацетильная группа  С. Метильная группа  D. Глицин  E. Серная кислота</p>	
5	<p>При кишечных инфекциях, ухудшается переваривание белков, что приводит к образованию ядовитых продуктов. Назовите, какое токсическое соединение образуется из тирозина в толстом кишечнике под действием ферментов микроорганизмов:</p> <p>А. Фенол  В. Путресцин  С. Кадаверин  D. Агматин  E. Орнитин</p>	
6	<p>У больного наблюдается нарушение функций печени. Какие из приведенных биохимических показателей необходимо определить в крови для оценки состояния печени?</p> <p>А. Альдолазу  В. Липазу  С. АлАТ  D. ЛДГ<sub>1</sub>  E. Креатинфосфокиназу</p>	
7	<p>У мужчины, страдающего хронической непроходимостью кишечника, усиливается гниение белков в толстом кишечнике. Какое токсическое вещество образуется в этом случае из триптофана?</p> <p>А. Индол  В. Глюкоза  С. Билирубин  D. Креатин  E. Лактат</p>	
8	<p>У пациента в моче увеличена концентрация 17-кетостероидов. Ферменты какой системы принимают участие в гидроксилировании 17-кетостероидов?</p> <p>А. Белоксинтезирующей системы  В. Цикл Кребса  С. Орнитинового цикла  D. Микросомального окисления  E. Пентозофосфатного цикла</p>	

№	Тест:	Пояснения:
9	<p>Активность обезвреживания токсических веществ у детей ниже в 4 раза, чем у взрослых. Какой фермент, необходимый для конъюгации токсических соединений, имеет низкую активность у детей?</p> <p>А. ЛДГ                      В. Глюкуронилтрансфераза                      С. АсАТ                      D. АлАТ                      Е. Креатинфосфокиназа</p>	
10	<p>У малыша, родившегося недоношенным, высокий уровень билирубина. Для снижения гипербилирубинемии ребенку ввели фенобарбитал в дозе 5 мг. На какой процесс влияет фенобарбитал?</p> <p>А. Активация протеолитических ферментов                      В. Эритропоэз                      С. Торможение распада гемоглобина                      D. Индукция синтеза цитохрома P450                      Е. Синтез инсулина</p>	
11	<p>Пациенту при психозе назначен нейролептик аминазин. Основным путем биотрансформации этого препарата в организме является индукция реакций микросомального окисления. Укажите главный компонент этой системы:</p> <p>В. Цитохром С                      С. НАДН-дегидрогеназа                      D. Цитохромоксидаза                      Е. Цитохром P-450                      F. КоQ-редуктаза</p>	
12	<p>Выберите функцию, не присущую печени:</p> <p>А. Распределение веществ, поступающих в организм из ЖКТ                      В. Образование желчи                      С. Синтез веществ, используемых в других тканях (креатин, кетоновые тела и т.п.)                      D. Синтез кортизола и альдостерона                      Е. Инактивация токсических веществ</p>	
13	<p>При физиологической гипогликемии в печени активируется фермент:</p> <p>А. Креатинкиназа                      В. Глутаминаза                      С. Глутаматдекарбоксилаза                      D. Гликогенфосфорилаза                      Е. Гликогенсинтаза</p>	

№	Тест:	Пояснения:
14	<p>В печени активно протекает глюконеогенез. Какое вещество не может быть использовано в качестве субстрата этого метаболического пути:</p> <p>А. Аланин            В. Лактат            С. Пируват            D. Ацетил-КоА            Е. Глицерол</p>	
15	<p>Распад гликогена в печени приводит к образованию глюкозо-6-фосфата. Дальнейшее превращение этого метаболита многовариантно. Выберите продукт, образующийся из глюкозо-6-фосфата преимущественно:</p> <p>А. Пируват            В. Лактат            С. Аланин            D. Рибозо-5-фосфат            Е. Глюкоза</p>	
16	<p>Мобилизация липидов из жировых депо и окисление высших жирных кислот (ВЖК) в печени замедляется при употреблении избыточных количеств углеводов. Что лежит в основе такого нарушения:</p> <p>А. Уменьшается всасывание ВЖК            В. Уменьшается доставка ВЖК к печени            С. Дефицит КоА            D. Дефицит НАДФН            Е. Дефицит биотина</p>	
17	<p>В регуляции метаболизма липидов печени принадлежит ведущая роль. Только одна из указанных функций не осуществляется печенью. Укажите какая:</p> <p>А. Синтез желчных кислот            В. Синтез холекальциферола            С. Образование липопротеинов            D. Регуляция обмена холестерина            Е. Синтез кетоновых тел</p>	
18	<p>Большая часть аминокислот, поступающих из пищи, используется в печени для:</p> <p>А. Синтеза белков крови            В. Синтеза креатина            С. Синтеза мочевины            D. Синтеза мочевой кислоты            Е. Синтеза желчных кислот</p>	

№	Тест:	Пояснения:
19	<p>При обработке кровоточащих ран раствором перекиси водорода происходит ее разложение одним из ферментов крови. Выберите этот фермент:</p> <p>А. Каталаза                      В. Цитохромоксидаза                      С. Моноаминоксидаза                      D. Лактатдегидрогеназа                      E. Аспаратаминотрансфераза</p>	
20	<p>Укажите локализацию основных ферментативных систем обезвреживания ксенобиотиков в гепатоците:</p> <p>А. Лизосома                      В. Мембрана гладкого ЭР                      С. Мембрана шероховатого ЭР                      D. Внешняя мембрана митохондрии                      E. Ядро</p>	
21	<p>Суть превращения липофильных ксенобиотиков в первой стадии их детоксикации заключается в:</p> <p>А. Повышении полярности                      В. Понижении полярности                      С. Повышении липофильности                      D. Увеличении положительного заряда                      E. Уменьшении отрицательного заряда</p>	
22	<p>Реакции первой стадии катализируются преимущественно:</p> <p>А. Оксидазной системой                      В. Диоксигеназной системой                      С. Моноксигеназной системой                      D. Пируватдегидрогеназным комплексом                      E. Трансферазами</p>	
23	<p>Основной фермент монооксигеназной системы:</p> <p>А. Цитохром <i>c</i>                      В. Цитохром <i>b</i>                      С. Цитохром <i>b</i><sub>5</sub>                      D. <a href="#">Цитохром P-450</a>                      E. Цитохром <i>c</i><sub>1</sub></p>	

№	Тест:	Пояснения:
24	<p>Все нижеперечисленные компоненты входят в структуру монооксигеназной системы, кроме:</p> <p>А. <a href="#">Цитохром P-450</a>  В. <a href="#">Цитохром P-450</a>-редуктаза  С. Цитохром <math>b_5</math>-редуктаза  D. КоQ-цитохром с-редуктаза  E. НАДФН</p>	
25	<p>Естественные пептиды могут выполнять разнообразные функции. Какой биологически активный пептид является одним из главных антиоксидантов и выполняет коферментные функции?</p> <p>А. Ансерин  В. Окситоцин  С. Глутатион  D. Брадикини  E. Либерин</p>	
26	<p>Одним из важнейших свойств ферментов системы обезвреживания токсических веществ в печени для понимания эффекта «привыкания» к некоторым лекарственным веществам является:</p> <p>А. Способность к полимеризации  В. Способность к индукции  С. Способность к многовариантности посттранскрипционного процессинга  D. Способность к репрессии  E. Способность к мутации</p>	
27	<p>Цитохром P450 является сложным белком. Укажите небелковую часть этого фермента:</p> <p>А. Тиаминпирофосфат  В. Тетрагидрофолиевая кислота  С. Гем  D. Коэнзим А  E. Коэнзим Q</p>	
28	<p>Больного с явлениями энцефалопатии госпитализировали в неврологический стационар и выявили корреляцию между нарастанием энцефалопатии и веществами, поступающими из кишечника в общий кровоток. Какие соединения, образующиеся в кишечнике, могут вызвать эндотоксемию?</p> <p>А. Индол  В. Цистин  С. Орнитин  D. Бутират  E. Ацетоацетат</p>	

№	Тест:	Пояснения:
29	<p>Больному, страдающему хроническим гепатитом, для оценки обезвреживающей функции печени была проведена нагрузка бензоатом натрия. По выделению какого вещества с мочой судят об обезвреживающей функции печени?</p> <p>А. Фенилускусной кислоты                      В. Лимонной кислоты                      С. Щавелевой кислоты                      D. Валериановой кислоты                      E. Гиппуровой кислоты</p>	
30	<p>Некоторые лекарственные средства могут стимулировать синтез в печени ферментных систем, принимающих участие в метаболизме лекарственных и токсических веществ. Какое соединение стимулирует метаболизм лекарственных веществ в микросомах печени?</p> <p>А. Викасол                      В. Аспирин                      С. Стрептоцид                      D. Фенобарбитал                      E. Гепарин</p>	

**4. ЛИТЕРАТУРА.** см страницу...



## ЗАНЯТИЕ 36

**1. ТЕМА: РОЛЬ КРОВИ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА.****2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ.**

Кровь – ткань внутренней среды с жидким межклеточным веществом (плазмой), в которой находятся разнообразные клетки и постклеточные элементы. Общий объем крови у человека составляет 6-8% от массы его тела (в среднем 4-6 л). До 1 л крови находится в депо, преимущественно в селезенке.

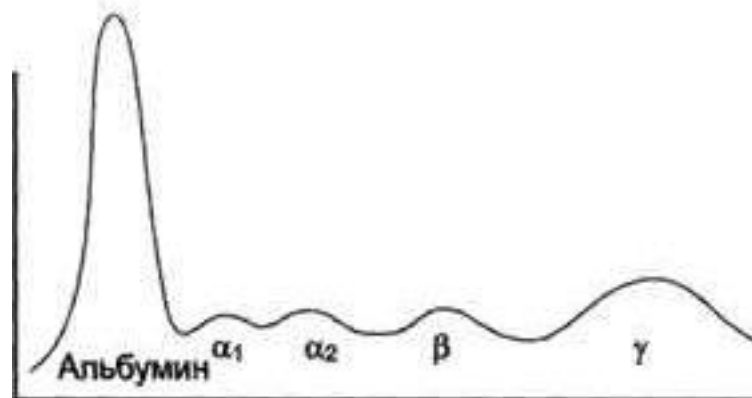
Функции крови:

- 1) транспортная: наиболее универсальная функция, связанная с переносом различных веществ (газы, питательные вещества, гормоны и др.). Например, в транспорте холестерина принимают участие сложные белки липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП);
- 2) гомеостатическая: обеспечение постоянства внутренней среды (кислотно-щелочное, осмотическое равновесие, водный баланс тканевых жидкостей);
- 3) защитная: нейтрализация антигенов специфическими и неспецифическими механизмами;
- 4) экскреторная: транспорт конечных продуктов обмена к легким, к почкам, к коже и т.д.;
- 5) дыхательная: транспорт кислорода и диоксида углерода;
- 6) питательная (трофическая): транспорт продуктов переваривания белков, липидов, углеводов;
- 7) регуляция температуры тела через перераспределение тепла с током крови.

В норме кровь, как ткань, состоит из плазмы и взвешенных в ней форменных элементов. К последним относятся эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. На долю плазмы приходится около 55% от объема крови.

Среди приблизительно 100 различных белковых компонентов крови простые белки, главным образом представлены альбуминами и глобулинами. К сложным белкам относят гликопротеины, липопротеины, фосфопротеины, хромопротеины, металлопротеины, нуклеопротеины.

Методом электрофореза белки плазмы крови можно разделить на 5 фракций: альбумины (альбумин, транстретин),  $\alpha_1$ -глобулины (протромбин, транскортин),  $\alpha_2$ -глобулины (церулоплазмин, гаптоглобин),  $\beta$ -глобулины (фибриноген, трансферрин) и  $\gamma$ -глобулины (иммуноглобулины, интерферон).

**Электрофореграмма белков сыворотки крови.**

В клиничко-диагностических целях часто исследуют значение общего белка в сыворотке крови которое в норме составляет 65-85 г/л. К нарушениям содержания белков в плазме крови относятся гиперпротеинемии (>85 г/л), гипопропротеинемии (<65 г/л), парапротеинемии (появление в сыворотке крови белков, отсутствующих в норме), диспротеинемии (изменение процентного соотношения отдельных белковых фракций при нормальных значениях общего белка сыворотки)

Гиперпротеинемии бывают:

1. Гиперсинтетическая (истинная). Возникает в результате гиперпродукции белка (например, Ig), парапротеинов (например, при В-лимфоцитарных лейкозах, плазмоцитомах, миеломной болезни);

2. Гемоконцентрационная (ложная). Развивается в результате гемоконцентрации без усиления протеосинтеза (например, при ожоговой болезни, диарее, повторной рвоте, длительном усиленном потоотделении).

Гипопротеинемии бывают:

1. Гипосинтетическая (истинная), может быть двух видов.

а) Первичная (наследственная или врожденная; например, гипопротеинемия при болезни Брутона);  
в) Вторичная (приобретенная, симптоматическая; например, при печеночной недостаточности, белковом голодании, почечной недостаточности, гипоаминоацидемии различного генеза, ожоговой болезни).

2. Гемодилюционная (ложная). Обусловлена гиперволемией (например, при гиперальдостеронизме или почечной недостаточности).

Парапротеинемии наблюдаются при:

а) миеломной болезни: опухолевые плазмциты продуцируют аномальные лёгкие или тяжёлые цепи молекулы Ig;

в) лимфомах (лимфоцитарных или плазмочитарных): синтезируются аномальные IgM.

#### **Белки острой фазы и краткая характеристика некоторых из них**

При ряде заболеваний происходит изменение соотношения распределения белковых фракций при электрофорезе по сравнению с нормой, а так же резко увеличивается концентрация, либо появляются не характерные для нормального состояния организма. белки острой фазы: С-реактивный белок, криоглобулин, альфа-1-антитрипсина, сывороточный амилоид А и Р, орозомукоид, трансферрин, церулоплазмин, альфа-2-макроглобулин.

С-реактивный белок очень чувствительный компонент крови, быстрее других реагирующий на повреждения тканей. Чаще всего определяется при: ревматических заболеваниях, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, раке, инфаркте миокарда, сепсисе новорожденных, туберкулезе, менингите, послеоперационных осложнениях.

Криоглобулины - белки, осаждаемые при низкой температуре. Чаще всего определяется при: аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), васкулитах, вирусных гепатитах В и С, болезнях печени (билиарный цирроз), почек (гломерулонефрит), болезни Рейно.

Церулоплазмин (концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови у взрослых в норме составляет 180-450 мг/л) медьсодержащий белок увеличение концентрации которого вызывается инфекционными заболеваниями, особенно в скрытой или хронической форме. Также превышение нормы церулоплазмينا отмечается при следующих патологических состояниях: цирроз печени, различные гепатиты. тремор, нарушение тонуса мышц, наличие колец Флейшера (коричневый ободок вокруг радужки), замедление роста, желтуха, повышенная утомляемость, трудности при глотании, при ходьбе, анемия, тошнота, боли в животе, мониторинг течения болезни Вильсона-Коновалова, а также при оценке результатов терапии данной патологии.

#### **Липопротеины**

Важным клиническим показателем патологических процессов в организме человека является увеличение липопротеинов (ЛП). Во всех ЛП плазмы имеется ядро, состоящее из эфиров холестерина и триацилглицеролов. Хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) образуются соответственно в кишечнике и печени, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) - в кишечнике, печени, а также в крови из других ЛП. Идентифицированы некоторые апопротеины, каждый из которых обладает определенными свойствами, связанными с превращением липопротеинов в организме. Хиломикроны и ЛОНП, попадая в кровоток, захватывают апопротеин С-II из ЛПВП и активируют мембраносвязанную липопротеинлипазу, катализирующую расщепление в них триацилглицеролов. Во время катаболизма ацилглицеролов апопротеин С-II возвращается к ЛПВП, а хиломикроны и ЛПОНП превращаются в липопротеины низкой плотности (ЛПНП) - основной источник клеточного холестерина. ЛПНП поступают во все клетки организма, взаимодействуя со специальным рецептором мембраны, активность которого понижается с увеличением концентрации внутриклеточного холестерина. ЛПВП, наоборот, способны выводить холестерин из клеток и транспортировать его к печени. **Предполагают, что высокое содержание в плазме ЛПНП ЛПОНП - важный фактор возникновения атеросклероза (заболевания, обусловленного отложениями холестерина и его эфиров на внутренней поверхности кровеносных сосудов).**

### Небелковые азотистые компоненты крови

В клинической практике большое значение придается определению небелковых азотистых компонентов крови: остаточного азота и продуктов, входящих в его состав. Остаточный азот — это азот соединений, остающихся в крови после осаждения ее белков. Нормальное содержание остаточного азота в крови 14,3–28,6 ммоль/л. В состав последнего входит группа азотсодержащих соединений (мочевина, аминокислоты, мочевая кислота, креатинин, индикан и др.).

Главным конечным продуктом обмена белков в организме является мочевина. В норме ее концентрация в крови 3,3–6,6 ммоль/л. Нарастание содержания мочевины в крови является признаком нарушения функции почек. При острой почечной недостаточности концентрация мочевины в крови достигает 50–83 ммоль/л.

К важным небелковым азотистым веществам крови относится мочевая кислота (МК) и ее соли. У человека МК является конечным продуктом обмена пуриновых оснований. В норме концентрация МК в цельной крови составляет 0,18–0,24 ммоль/л (в сыворотке крови – около 0,29 ммоль/л). Повышение содержания МК в крови (гиперурикемия) – главный симптом подагры. При подагре уровень МК в сыворотке крови возрастает до 0,5–1,1 ммоль/л.

Креатинин – важный показатель деятельности почек (норма в крови женщины: 53–97 мкмоль/л, мужчины – 62–115 мкмоль/л.). Креатинин является конечным продуктом метаболизма креатина. Креатин синтезируется в организме, преимущественно в почках и печени, из трех аминокислот – аргинина, глицина и метионина (норма в крови женщины: 13–53 мкмоль/л, мужчины – 27–71 мкмоль/л). При фосфорилировании он превращается в креатинфосфат, являющийся, как известно, важнейшим источником энергии для мышечного сокращения. При увеличении в крови креатина, можно судить об усиленном распаде мышечной ткани.

### Ферменты крови.

В крови содержится множество ферментов, а так же изоферментов, но их количество бывает настолько минимально, что их не удастся обнаружить в качестве отдельной электрофоретической фракции. Ферменты крови принято условно разделять на три группы:

1. Собственные ферменты крови (секреторные) – ферменты которые синтезируются в печени и выделяются в плазму, выполняют определенные функции в крови. Ферменты свертывающей и антисвертывающей системы крови. Фермент липопротеидлипаза, триглицеридлипаза, ЛХАТ, холинэстераза.

2. Индикаторные ферменты – ферменты, поступающие в кровь из тканей (где выполняют свои функции) в результате гибели клеток или утечки через мембрану. Например АсАТ (аспартатаминотрансфераза), АлАТ (аланинаминотрансфераза), ЛДГ (лактатдегидрогеназа), КФК (креатинфосфокиназа), кислая и щелочная фосфатаза и др.

3. Экскреторные ферменты – ферменты, которые синтезируются в печени и в норме выделяются с желчью. При нарушении оттока желчи их содержание и активность в плазме возрастает (щелочная фосфатаза, лейцинаминопептидаза).

Для клинической практики имеют значение гиперферментемии или гипоферментемии. Чаще встречаются первые.

В целом активность и количество ферментов в крови и определяется соотношением различных процессов:

Для энзимодиагностики используется в настоящее время определение активности более 50 ферментов. Определяют активность ферментов всех групп (секреторных, индикаторных, экскреторных), но наибольшее значение имеет определение органоспецифичных индикаторных ферментов.

Так, например, при инфаркте миокарда увеличивается активность АсАТ ЛДГ-1, ЛДГ-2, КФК, МВ-изофермент, при аденоме простаты увеличивается кислая фосфатаза, при панкреатитах – липаза, амилаза, при гепатитах АлАТ, ЛДГ-4, ЛДГ-5. Не смотря на наличие специфичных ферментов не всегда можно получить полную клиническую картину заболевания. Например, 30% больных инфарктом миокарда имеют атипичную клиническую картину этого заболевания. Поэтому необходимо проводить дополнительные методы исследования для подтверждения диагноза.

### Нарушения кислотно-основного равновесия

Кислотно-щелочной баланс, кислотно-основное равновесие крови – совокупность физико-химических и физиологических процессов, обуславливающих относительное постоянство водородного показателя (рН) внутренней среды организма. В норме рН крови человека поддерживается в пределах 7,35-7,47, несмотря на поступление в кровь кислых и основных продуктов обмена веществ. Постоянство рН внутренней среды организма — необходимое условие нормального течения жизненных процессов. Значения рН крови, выходящие за указанные пределы, свидетельствуют о существенных нарушениях в организме, а значения ниже 6,8 и выше 7,8 несовместимы с жизнью.

Ацидоз (закисление) развивается в результате увеличения концентрации ионов  $H^+$  выше нормы или уменьшения концентрации ионов  $HCO_3^-$  ниже нормы, что приводит к ацидемии, т.е. снижению рН артериальной крови ниже 7,35.

Различают:

Метаболический ацидоз. Такое состояние возникает в результате избыточного образования или поступления в организм органических или неорганических кислот. Чаще всего образование кислот увеличивается вследствие нарушения обмена веществ, например, при сахарном диабете или голодании, когда в тканях и в крови создается избыток продуктов неполного окисления белков, жиров и углеводов, являющихся преимущественно кислотами.

Респираторный ацидоз. Причиной респираторного ацидоза является уменьшение выделения из организма углекислого газа через легкие в результате нарушения функции самой легочной ткани, иннервационного аппарата, дыхательной мускулатуры, уменьшения возбудимости дыхательного центра и других причин.

Алкалоз (защелачивание, алкалемия) происходит вследствие уменьшения концентрации ионов  $H^+$  в жидкостях организма или избытка ионов  $HCO_3^-$ , что приводит к увеличению рН артериальной крови более 7,45.

Различают:

Метаболический алкалоз. Возникает в результате либо избыточной потери кислот, в основном хлора, в составе  $HCl$ , и калия из внеклеточной жидкости организма (тогда возникают гипокалиемические, гипохлоремические алкалозы), либо вследствие избыточного поступления в организм солей щелочных металлов – бикарбонатов и др.

Дыхательный алкалоз. Возникновение дыхательного алкалоза обусловлено первичной гипервентиляцией, которая может возникнуть вследствие прямой стимуляции дыхательного центра, при поражении головного мозга, истерии и отравлении салицилатами.

### Система гемостаза крови

Система гемостаза – это биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в жидком состоянии, с другой – предупреждение и остановку кровотечений.

Свертывание крови (гемокоагуляция) – это сложный многоэтапный ферментативный процесс, в котором помимо первичного (сосудисто-тромбоцитарного) звена гемостаза участвует коагуляционное его звено, обеспечивающее формирование фибринового тромба, т.е. окончательную остановку кровотечения. Коагуляционное звено гемостаза представлено 3-мя системами: свертывающей (прокоагулянты), противосвертывающей (антикоагулянты), плазминовой, или фибринолитической, обеспечивающей лизис фибринового сгустка.

Эти системы, являясь звеньями единого биологического процесса, находятся в физиологическом равновесии, обеспечивая гомеостаз организма.

Обобщенно механизм свертывания можно представить следующим образом. Под влиянием протромбиназы (активатора протромбина), образующейся при повреждении тканей, агрегации и разрушении тромбоцитов, и в результате сложных химических взаимодействий факторов свертывания крови, белок плазмы протромбин превращается в тромбин, который, в свою очередь, расщепляет растворенный в плазме фибриноген (группа белков, которая является важным звеном коагуляционного гомеостаза) с образованием фибрина. Волокна фибрина образуют основу тромба, который в последующем стабилизируется XIII (фибринстабилизирующим) фактором. Через несколько часов волокна фибрина активно сжимаются - происходит ретракция (уменьшение) сгустка. При наличии различных заболеваний либо возрастных особенностей человека образование сгустка внутри сосуда может привести к частичной или полной его закупорке (тромбозу). Эти состояния опасны, а в некоторых случаях не совместимы с жизнью. С целью профилактики и лечения данного

состояния применяют препараты оказывающие действия на различные этапы свертывания. Наиболее часто применяют ацетилсалициловую кислоту (аспирин), гепарин, стрептокиназу. Гепарин - гетерополисахарид (глюкозаминогликан) использующийся в медицинской практике как антикоагулянт. Механизм действия обусловлен его способностью специфически связываться с антитромбином III, что резко повышает ингибирующее действие последнего по отношению к тромбину и прочим протеазам, участвующим в свертывании крови. Аспирин способен блокировать циклооксигеназу, которая участвует в синтезе эйкозаноидов. Стрептокиназа соединяясь с белком крови плазминогеном, образует комплекс, который активирует переход плазминогена в плазмин (фибринолизин) – активный протеолитический фермент, который растворяет волокна фибрина в тромбах. Плазмин разрушает фибриноген и другие факторы свертывания, препятствуя образованию сгустка. Препарат растворяет тромбы как на их поверхности, так и изнутри.

**3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.** В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1	<p>Больной жалуется на боли за грудиной, потовыделение и усиленное сердцебиение. Какие из перечисленных ферментов следует определить в крови для подтверждения диагноза инфаркта миокарда?</p> <p>А. Кислая фосфотаза, ЛДГ-5, ЛДГ-4</p> <p>В. Амилаза, щелочная фосфатаза, АлАТ</p> <p>С. Альфа-фетопроtein, альдолаза, КФК</p> <p>Д. АсАТ, КФК, ЛДГ-1</p> <p>Е. АлАТ, альдолаза, ЛДГ-4</p>	
2	<p>У больного 46-ти лет в сыворотке крови обнаружено повышение активности креатинфосфокиназы. О какой патологии следует думать?</p> <p>А. Хронический гепатит</p> <p>В. Инфаркт миокарда</p> <p>С. Гемолитическая анемия</p> <p>Д. Острый панкреатит</p> <p>Е. Почечная недостаточность</p>	
3	<p>У больного в плазме крови повышен уровень липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности. О наличии какой патологии свидетельствуют эти изменения?</p> <p>А. Артроз</p> <p>В. Подагра</p> <p>С. Гастрит</p> <p>Д. Атеросклероз</p> <p>Е. Лейкоз</p>	

№	Тест:	Пояснения:
4	<p>У больного в крови повышено содержание хиломикронов, особенно после употребления пищи обогащённой жирами, обнаружена гиперпротеинемия I типа, которая связана с дефицитом такого фермента:</p> <p>А. Липопротеинлипазы                      В. Простагландинсинтетазы                      С. Аденилатциклазы                      Д. Протеинкиназы                      Е. Фосфолипазы С</p>	
5	<p>У мужчины есть признаки атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы. Увеличение какого из показателей биохимического анализа крови, наиболее вероятно, для этого состояния?</p> <p>А. Содержание липопротеинов низкой плотности                      В. Содержание хиломикронов                      С. Активность панкреатической липазы                      Д. Содержание липопротеинов высокой плотности                      Е. Активность ЛДГ<sub>5</sub></p>	
6	<p>Больной страдает атеросклерозом сосудов головного мозга. Анализ крови выявил гиперлиппротеинемию. Содержание какого класса липопротеинов плазмы крови, наиболее вероятно, увеличено в этом случае?</p> <p>А. Комплексы глобулинов со стероидными гормонами                      В. Комплексы жирных кислот с альбуминами                      С. Липопротеины высокой плотности                      Д. Липопротеины низкой плотности                      Е. Хиломикроны</p>	
7	<p>При обследовании у больного обнаружено повышение содержания липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови. Наличие какого заболевания можно ожидать у этого больного?</p> <p>А. Гломерулонефрит                      В. Острый панкреатит                      С. Гастрит                      Д. Атеросклероз                      Е. Воспаление легких</p>	

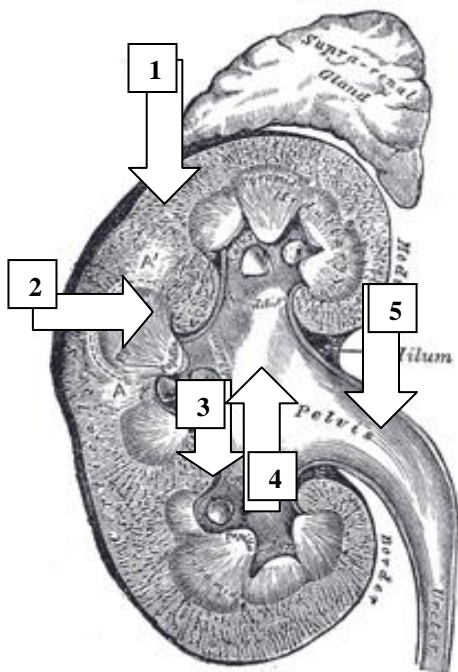
№	Тест:	Пояснения:
8	<p>Транспортной формой липидов в крови являются липопротеины. В виде какого комплекса преимущественно транспортируется холестерин к печени?</p> <p>А. Липопротеины высокой плотности  В. Липопротеины низкой плотности  С. Липопротеины очень низкой плотности  D. Интерфероны  E. Альбумины</p>	
9	<p>В крови больного определена высокая активность протромбина, что является угрозой тромбоза сосудов. Какой препарат следует использовать в данном случае?</p> <p>А. Оксалат натрия  В. Оксалат калия  С. Цитрат натрия  D. Гепарин  E. Этилендиаминтетраацетат (ЭДТА)</p>	
10	<p>В состав сухого остатка плазмы крови обязательно входят белки. Какая группа белков обеспечивает процессы коагуляционного гемостаза?</p> <p>А. Альфа-глобулины  В. Альбумины  С. Гамма глобулины  D. Бетта-глобулины  E. Фибриноген</p>	
11	<p>Какие нарушения кислотно-щелочного состояния наблюдаются при тяжелой форме сахарного диабета?</p> <p>А. Респираторный ацидоз  В. Метаболический ацидоз  С. Респираторный алкалоз  D. Метаболический алкалоз  E. Компенсированный алкалоз</p>	
12	<p>При электрофоретическом исследовании сыворотки крови больного обнаружили интерферон. В зоне какой фракции этот белок находится?</p> <p>А. <math>\alpha_2</math>-глобулинов  В. Альбуминов  С. <math>\gamma</math>-глобулинов  D. <math>\alpha_1</math>-глобулинов  E. <math>\beta</math>-глобулинов</p>	

№	Тест:	Пояснения:
13	<p>В крови больного при обследовании обнаружено повышенное содержание ферментов: креатинкиназы (МВ-форма), АсАТ и ЛДГ1 и 2. Какую патологию следует прежде всего предположить в этом случае?</p> <p>А. Мышечная дистрофия                      В. Цирроз печени                      С. Инфаркт миокарда                      D. Панкреатит                      Е. Поражение центральной нервной системы</p>	
14	<p>Фибринолитические лекарственные средства способны растворять в организме человека уже образованные тромбы. Какой фармацевтический препарат обладает фибринолитической активностью?</p> <p>А. Рибофлавин                      В. Стрептокиназа*                      С. Изониазид                      D. Фенобарбитал                      Е. Викасол</p>	
15	<p>Протеогликаны в организме выполняют разнообразные функции. Какой гетерополисахарид используется в медицинской практике как антикоагулянт?</p> <p>А. Гепарин                      В. Дерматансульфат                      С. Хондроитинсульфат                      D. Кератансульфат                      Е. Гиалуроновая кислота</p>	
16	<p>Биохимический анализ крови указывает на повышение уровня мочевины. О нарушении какого вида обмена это свидетельствует?</p> <p>А. Углеводный                      В. Белковый                      С. Триацилглицериновый                      D. Липидный                      Е. Стериновый</p>	



№	Тест:	Пояснения:
17	<p>Суставы больного увеличены в размерах, имеют вид утолщённых деформированных узлов. При анализе крови обнаружено повышенное содержание мочевой кислоты и её солей. Нарушение обмена каких веществ является причиной такого состояния?</p> <p>А. Фосфолипиды  В. Порфирины  С. Холестерин  D. Пурины  E. Пиримидины</p>	
18	<p>Больной 56-ти лет жалуется на боли в суставах костей рук, в основном в ночное время, ограничение движений. Объективно: имеет место деформирующая, болезненная припухлость пораженных суставов. В крови и моче обнаружено повышенное содержание мочевой кислоты. Какое заболевание у больного?</p> <p>А. Подагра  В. Пеллагра  С. Алкаптонурия  D. Тирозиноз  E. Фенилкетонурия</p>	
19	<p>В крови больного обнаружено повышение активности ЛДГ1, ЛДГ2 АсАт, креатинфосфокиназы – МВ. В каком органе отмечается нарушение биохимических процессов?</p> <p>А. В сердце  В. В печени  С. В поджелудочной железе  D. В почках  E. В скелетных мышцах</p>	
20	<p>Больному после операции назначили глюкозаминогликан, обладающий антикоагулянтным действием. Назовите данное вещество:</p> <p>А. Хондроитин-4-сульфат  В. Хондроитин-6-сульфат  С. Кератансульфат  D. Гепарин  E. Гиалуроновая кислота</p>	

**4. ЛИТЕРАТУРА.** см страницу142.

**1.ТЕМА:** БИОХИМИЯ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ**2.ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ****ВВЕДЕНИЕ**

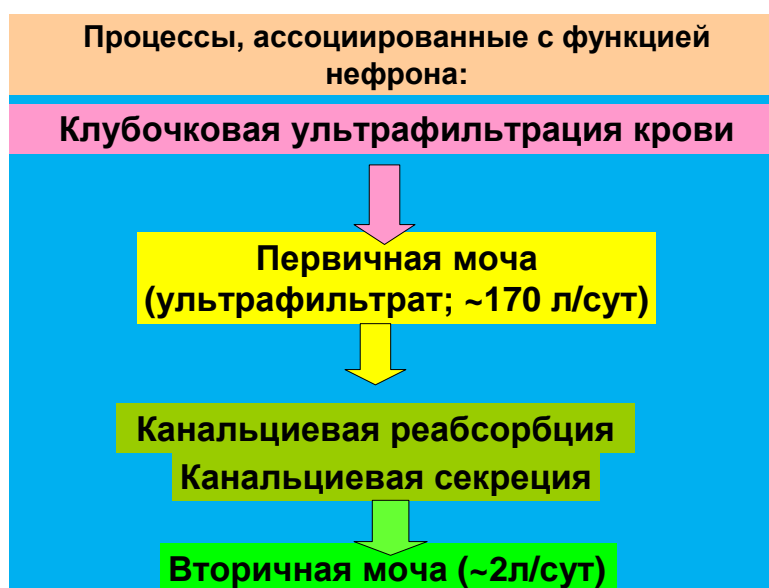
На рис. 1 представлен вертикальный срез человеческой почки. Каждая почка покрыта прочной соединительнотканной фиброзной капсулой, и состоит из паренхимы, системы накопления и выведения мочи. Капсула почки представляет собой плотный чехол из соединительной ткани, покрывающий почку снаружи. Паренхима почки представлена внешним слоем коркового вещества (рис.1, 1) и внутренним слоем мозгового вещества (рис.1, 2), составляющим внутреннюю часть органа. Система накопления мочи представлена малыми почечными чашечками (рис.1, 3), которые, сливаясь между собой по 2-3, образуют большую почечную чашечку (их 2-4), последние, сливаясь, образуют почечную лоханку (рис.1, 4). [Почечная лоханка](#) переходит непосредственно в [мочеточник](#) (рис.1, 5).

Рис. 1. Вертикальный срез человеческой почки с надпочечником

**Почки участвуют в:**

- поддержании кислотно-основного баланса и осмотического давления жидкой среды организма
- регуляции водного и минерального обменов в организме
- удалении из организма конечных продуктов обмена веществ
- контроле артериального и венозного давлений крови
- регуляции эритропоэза

Морфо-функциональной единицей почки является нефрон — специфическая структура (рис.2), выполняющая функцию мочеобразования. Большая часть нефронов расположена в корковом веществе почки (их называют корковыми). Только 15 % от всех нефронов расположены на границе между корковым и мозговым веществом почки (их называют юкстагломерулярными).



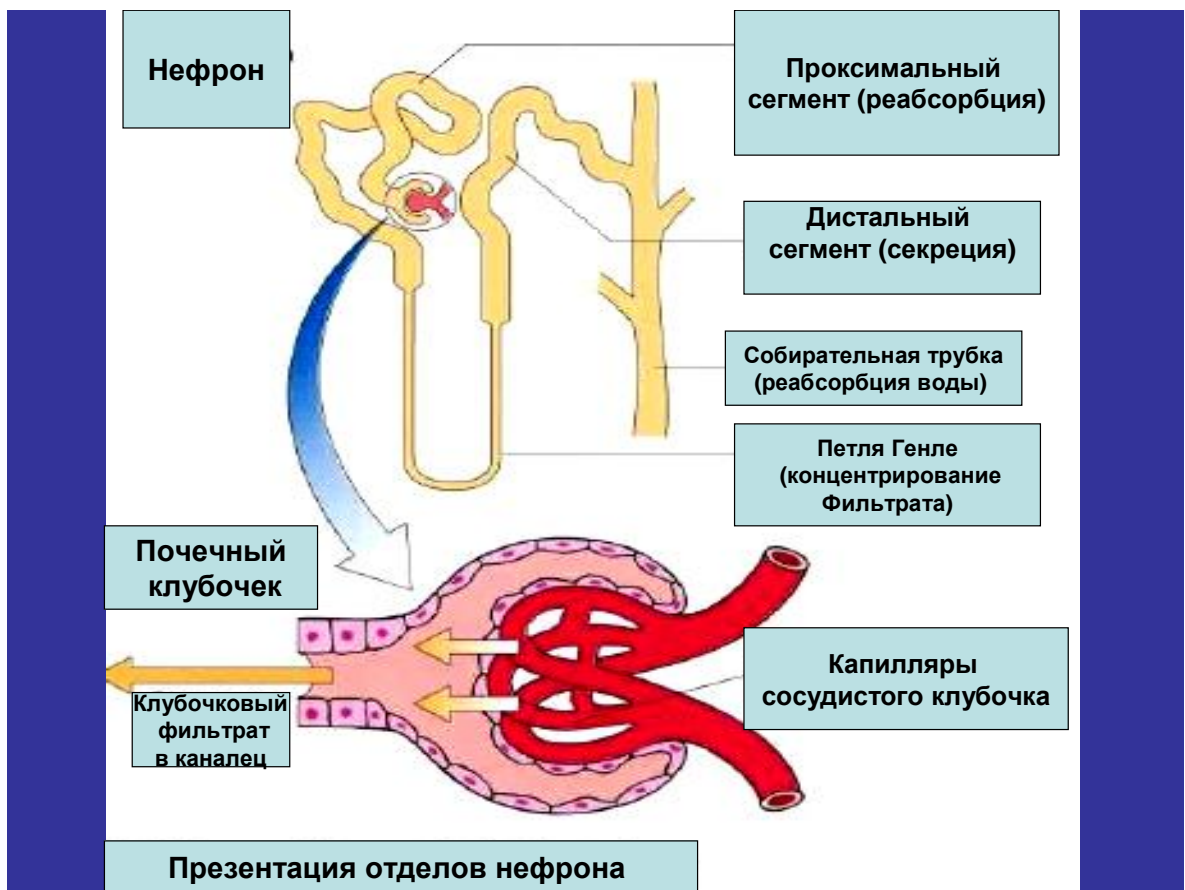


Рис.2 Структура нефрона с указанием главных функций его отделов.

Скорость *клубочковой ультрафильтрации* крови определяется разницей между давлением в клубочковых капиллярах (~30 мм рт.ст.) и гидростатическим давлением (~15 мм рт.ст.) в просвете нефрона. Это пассивный процесс. Диаметр пор клубочков <2, 9 нм, они сформированы при участии коллагена IV. Поэтому в *первичную мочу (ультрафильтрат)* попадают практически все компоненты плазмы крови за исключением высокомолекулярных белков.

*Канальцевая реабсорбция* полезных для человека компонентов плазмы крови из первичной мочи начинается в проксимальном отделе, и продолжается в петле Генле, дистальном отделе нефрона. На рис. 3 представлены некоторые транспортные системы эндотелиальной клетки канальца проксимального отдела по задаче реабсорбции катионов натрия, хлоридов, бикарбонатов, глюкозы и водорастворимых витаминов. Следует отметить, что большинство транспортных систем, участвующих в реабсорбции ионов, относится по механизму действия к системам активного транспорта, то есть они требуют потребления АТФ. В проксимальном отделе и в петле Генле реабсорбция воды не требует специальной транспортной системы и не контролируется гормонами. Здесь реабсорбция воды происходит по механизму пассивной диффузии, так как осмоляльность ультрафильтрата примерно в пять раз ниже осмоляльности интерстиция (тканевой среды, окружающей каналец). Только в дистальном отделе нефрона осмоляльности выравниваются, поэтому здесь контроль реабсорбции воды берет на себя антидиуретический гормон (вазопрессин), который по своему механизму действия (стимуляция аденилатциклазы и цАМФ-зависимой протеинкиназы А с дальнейшей стимуляцией синтеза белка аквапорина) способен увеличивать реабсорбцию воды в дистальном отделе нефрона.

*Канальцевая секреция* доказана для ограниченного числа компонентов плазмы крови – это катионы калия и водорода (протоны), мочевины и креатинина. Наиболее активно секреция мочевины, протонов наблюдается в петле Генле. Канальцевая секреция может быть рассмотрена также для некоторых лекарственных препаратов, например, антибиотиков пенициллинового ряда. Следует отметить, что канальцевая секреция протонов происходит благодаря специальной антипортной системе активного транспорта, способной против градиента концентрации секретировать ионы водорода в просвет канальца в обмен на ионы натрия (рис.3).

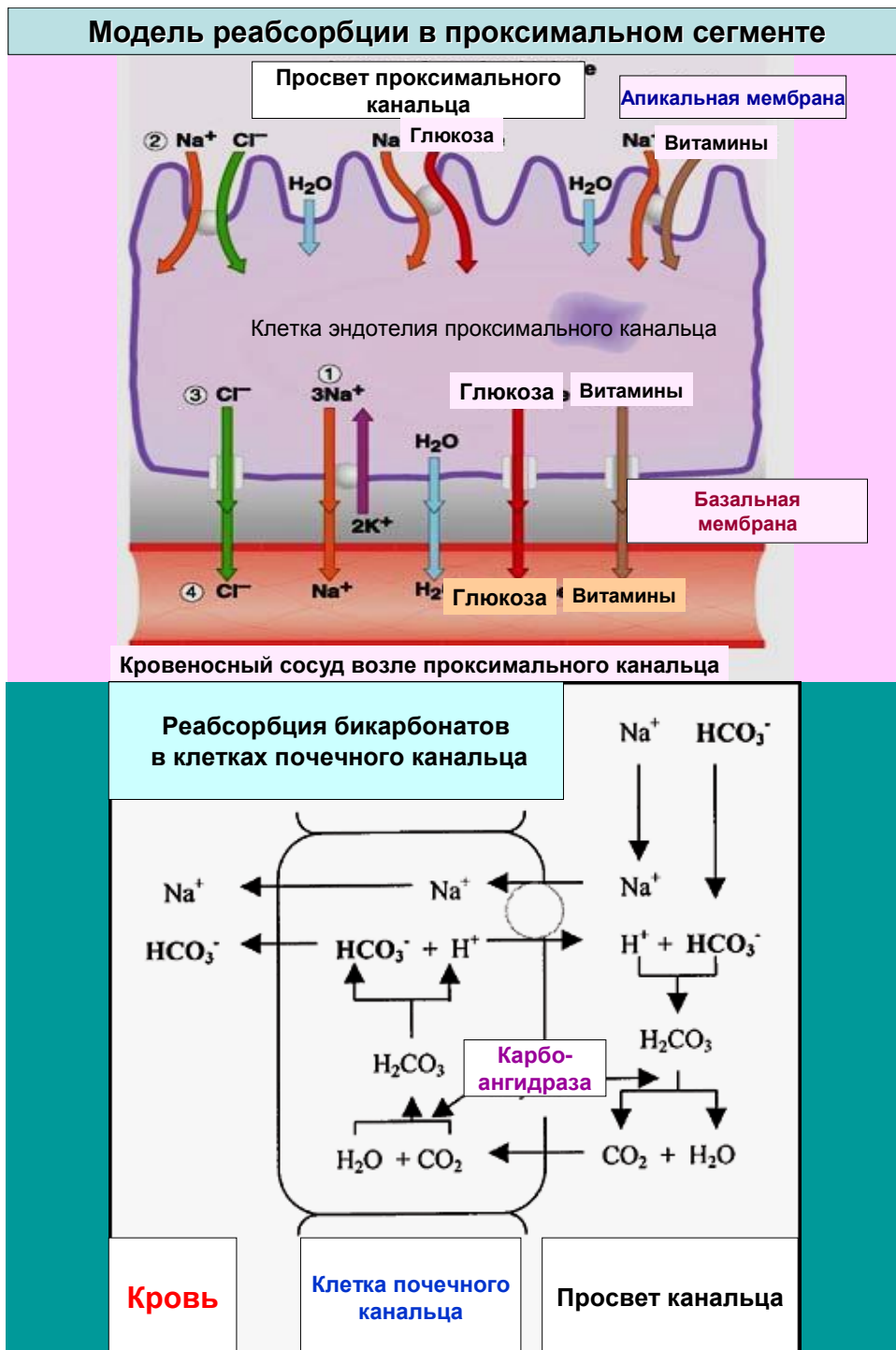


Рис. 3. Транспортные системы эндотелиальной клетки проксимального отдела нефрона в реабсорбции ионов натрия, бикарбонатов, хлоридов, глюкозы и водорастворимых витаминов.

Данная транспортная система является частью комплекса транспортных систем базальной и апикальной мембран клеток канальца и ферментативных систем эндотелиальной клетки канальца по поддержанию в норме pH плазмы крови и pH мочи человека.

### Регуляция кислотно-основного равновесия при участии транспортных и ферментативных систем нефрона

Поддержание pH плазмы крови в норме происходит при участии симпортной транспортной системы, участвующей в реабсорбции бикарбонатов и ионов натрия (рис.3), локализованной в

базальной мембране клетки эндотелия канальца. Вспомогательными ферментативными системами, помогающими стимулировать данную реабсорбцию являются карбоангидраза эндотелия, карбоангидраза ультрафильтрата и антипортная система апикальной мембраны по секреции протонов в просвет канальца в обмен на ионы натрия (рис.3). Активность карбоангидразы ультрафильтрата определяет скорость связывания избытка протонов бикарбонат-ионами в ультрафильтрате в карбоновую кислоту, что помогает приводить pH ультрафильтрата постепенно к pH мочи, которую определяют у здорового человека - в диапазоне 5,5-6,5. Связывание избытка протонов в просвете канальца возможно благодаря компоненту фосфатной буферной системы ультрафильтрата – моногидрофосфат-аниону  $\text{HPO}_4^{2-}$  с образованием иона  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ .

В клетках эндотелия функционируют специальные ферментативные системы, приводящие pH ультрафильтрата к значениям pH мочи здорового человека – это глутаминаза и глутаматдегидрогеназа эндотелия почечного канальца (рис. 4):

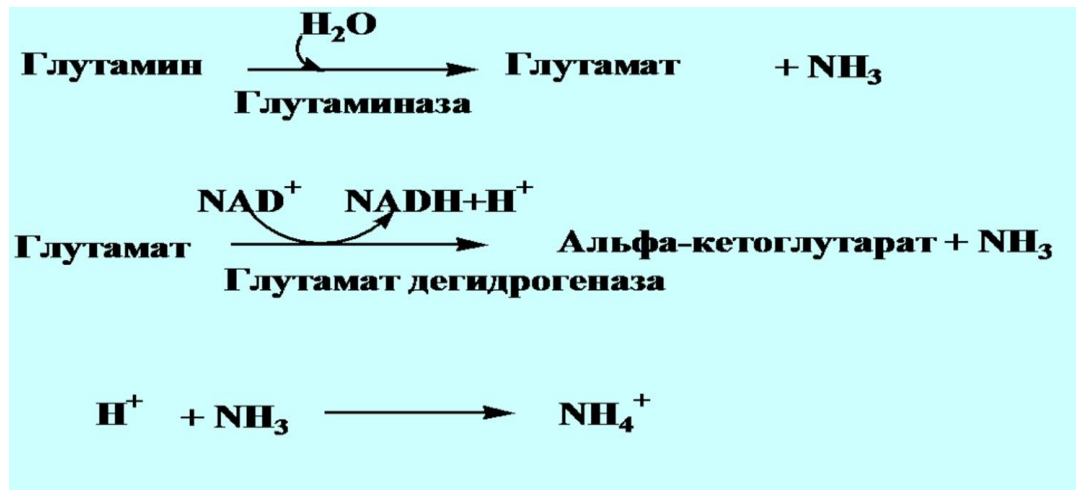


Рис. 4. Функция глутаминазы и глутаматдегидрогеназы в формировании пула аммиака в клетке эндотелия почечного канальца.

В результате этих ферментативных реакций образуется аммиак, который по градиенту концентрации пассивно диффундирует в просвет канальца, связывает избыток протонов с образованием ионов аммония, таким образом, приводя pH ультрафильтрата к нормальным значениям по вторичной моче (рис.4). Максимальная диффузия аммиака в просвет канальца наблюдается в петле Генле.

#### Особенности обмена веществ в почечной ткани человека

Наиболее важными метаболическими путями и ферментативными системами, обеспечивающими функции почечной ткани, являются:

- Аэробное окисление моносахаридов
- Окисление высших жирных кислот
- Утилизация кетоновых тел
- Пентозофосфатный цикл
- Глюконеогенез
- Репликация; транскрипция; трансляция
- Транспортные системы базальной и апикальной мембран клеток эндотелия канальца нефрона
- Антиоксидантные системы эндотелия
- Глутаминаза и глутаматдегидрогеназа

Первые три метаболические пути активно функционируют в почечной ткани по задаче продукции АТФ с учетом высокой скорости течения цикла трикарбоновых кислот, транспорта электронов в дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий и окислительного фосфорилирования. В пентозофосфатном цикле, протекающем в цитоплазме клеток эндотелия почечных канальцев, наблюдается высокая скорость течения неокислительной фазы, так как она поставляет дополнительные субстраты в аэробный гликолиз. Таким образом, почечная ткань максимально использует все энергетические источники для получения АТФ, который необходим для систем активного транспорта веществ, подлежащих реабсорбции в почечных канальцах.

Глюконеогенез в почечной ткани – активно протекающий процесс, при условии стимуляции его

такими гормонами, как глюкагон и глюкокортикоиды. Для здорового человека синтез глюкозы из неуглеводных субстратов в почечной ткани стимулируется в условиях голодания более суток и при действии экстремальных факторов. Значительное увеличение скорости глюконеогенеза наблюдается также при патологиях, сопровождающихся развитием метаболического ацидоза. В данном случае глюконеогенез способствует утилизации накопившихся кислых продуктов (кетокислот, некоторых аминокислот), нормализации рН плазмы крови.

Скорость регенерации почечной ткани невелика в сравнении с печеночной, эпителиальной тканями, поэтому почечная ткань уступает названным тканям в скорости репликации. Остальные процессы (транскрипция, трансляция) являются активными продуцентами наиболее важных молекул клетки – рибонуклеиновых кислот и белков.

Антиоксидантные ферментативные системы почечных канальцев (супероксиддисмутаза, пероксидаза, глутатионпероксидаза) способствуют утилизации побочных продуктов митохондриального окисления, таких как супероксид-анион, гидроперекисный радикал, органические перекиси и пероксид водорода, таким образом, препятствуя разрушению мембран почечных канальцев.

### Роль почечной ткани в регуляции минерального обмена и эритропоза

Процессы фильтрации, реабсорбции и секреции, протекающие в нефронах почки, при условии нормального функционирования нейроэндокринной системы обеспечивают постоянство минеральных компонентов плазмы крови и всех других тканей организма человека в целом. Почечная ткань является тканью-мишенью для целого ряда гормонов, участвующих в регуляции воды и других минеральных компонентов.

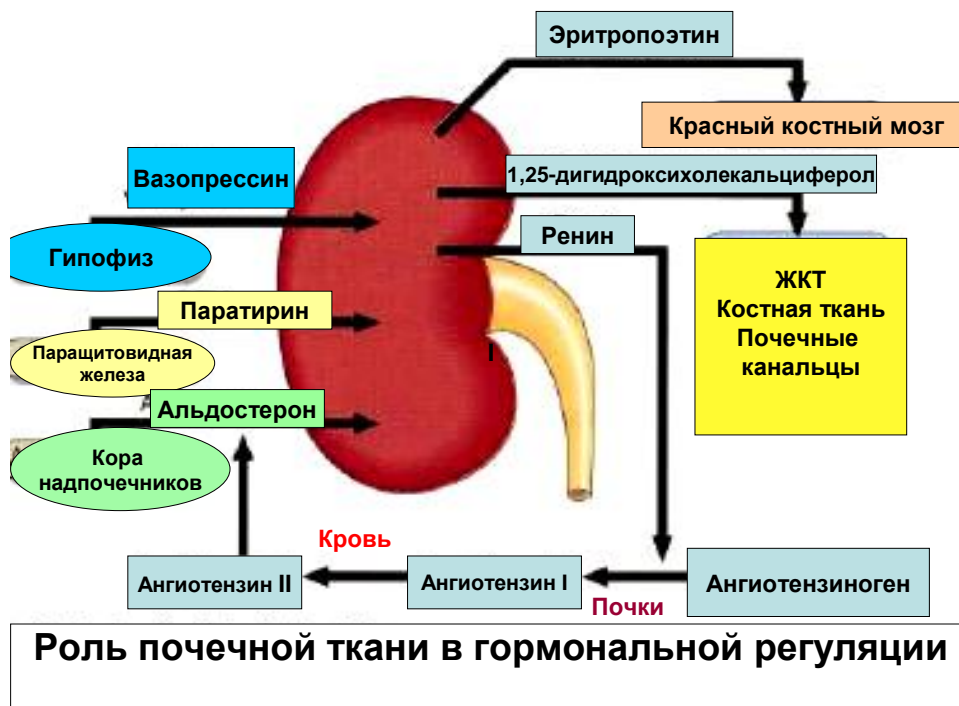


Рис. 5. Ренин-ангиотензиногенная система почечной ткани и другие гормоны в регуляции минерального обмена.

**Регуляция  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  и  $H_2O$ . Ренин-ангиотензиновая система. Альдостерон. Натрийуретический гормон. Вазопрессин.** В юкстагломерулярных нефронах почки находятся хеморецепторы, чувствительные к изменению осмоляльности плазмы крови. При снижении осмоляльности плазмы крови (это происходит в случае снижения концентрации катионов натрия в плазме), хеморецепторы передают сигнал по задаче стимуляции синтеза в почечной ткани специального фермента – **ренина**. Данный фермент катализирует протеолитическое разрушение полипептида **ангиотензиногена**, поступающего в почечную ткань из кровотока (на 80% синтезируется в печени), с образованием более короткого полипептида **ангиотензина I**. Данный полипептид из почечной ткани отправляется в кровоток, где подвергается ограниченному протеолизу

при действии специальной пептидилпептидазы А эндотелия сосудов, либо кининазы II (фермента кининовой системы крови) с образованием **ангиотензина II** (рис.5). Данный полипептид является гормоном, для которого найдены рецепторы в аденогипофизе и в задней доле гипофиза (стимулирует секрецию **АКТГ** и **вазопрессина**), в эндотелии кровеносных сосудов (обладает вазоконстрикторным действием), в коре надпочечников (стимулирует синтез и секрецию альдостерона). Первый и последний эффекты ангиотензина II способствуют повышению осмоляльности плазмы крови. Это происходит благодаря тому, что в дистальном отделе нефрона **альдостерон**, связываясь с цитоплазматическими рецепторами клеток эндотелия, стимулирует реабсорбцию ионов натрия и хлоридов и подавляет секрецию ионов калия. Таким образом, повышая осмоляльность плазмы крови. Антагонистом альдостерона является **натрийуретический гормон**, который вырабатывается и осуществляет:

- снижение реабсорбции натрия в дистальном извитом канальце через цГМФ-зависимое фосфорилирование эпителиальных натриевых каналов;
- ингибирование секреции ренина и, далее, снижение секреции альдостерона.

Стимуляция секреции **вазопрессина** приводит к увеличению скорости реабсорбции воды в дистальном отделе, а **натрийуретический гормон** подавляет в этом же отделе нефрона реабсорбцию воды.

**Регуляция  $Ca^{2+}$  и фосфатов.** В петле Генле активно происходит реабсорбция кальция и фосфатов при участии ряда гормонов. **Паратиреоидный гормон (ПГ)** имеет два типа рецепторов в почечных канальцах: при связывании с рецепторами в петле Генле ПГ стимулирует реабсорбцию ионов кальция, но не влияет на реабсорбцию фосфатов. При связывании с рецепторами в дистальном отделе нефрона ПГ стимулирует синтез фермента **альфа-1-гидроксилазы 25-гидроксиколекальциферола**. Данный эффект способствует образованию и секреции почечной тканью в кровотоке **1,25-дигидроксиколекальциферола (кальцитриола)**, который в петле Генле стимулирует реабсорбцию ионов кальция и фосфатов. Кальцитриол стимулирует всасывание ионов кальция и фосфатов в тонком кишечнике и депонирование данных ионов в виде солей в костной ткани. Выше описанные эффекты ПГ и кальцитриола позволяют поддерживать уровень ионов кальция и фосфатов в норме. Таким образом, почечная ткань является важной тканью-мишенью для обоих гормонов и главным продуцентом одного из них. При **почечной недостаточности** у взрослых пациентов развивается патологическое состояние – **остеопороз**, при котором снижается количество здоровых нефронов, имеющих рецепторы к ПГ. При этом стимулируется секреция ПГ, но уровень кальцитриолов продолжает быть низким, что создает дисбаланс кальция и фосфатов в костной ткани, и кости больного становятся хрупкими.

**Эритропоэтин.** Около 80% всего эритропоэтина синтезируется в почечной ткани, остальное количество продуцирует печень. Эритропоэтин является важным гормоном, стимулирующим эритропоэз (то есть, пролиферацию и дифференциацию стволовых клеток красного костного мозга с образованием эритроцитов), и поэтому в условиях развития почечной недостаточности, одним из клинических симптомов у такого больного наблюдается развитие анемии (снижение количества эритроцитов и гемоглобина в крови).

### Нормальные компоненты вторичной мочи человека

К нормальным компонентам мочи здорового человека относят:

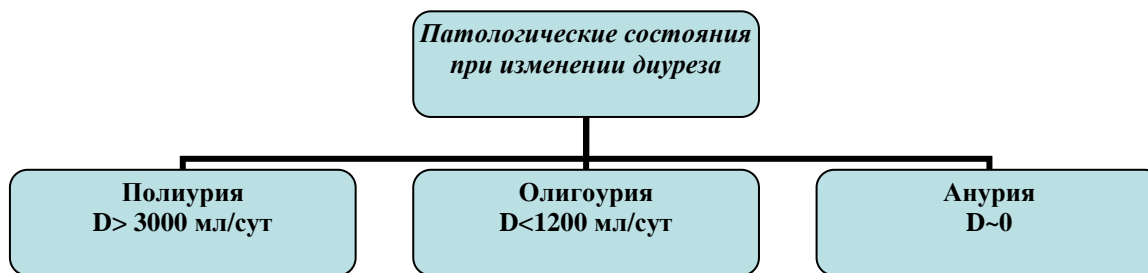
- неорганические молекулы и ионы: вода, мочевины, аммонийные соли, протоны, ионы натрия, калия, кальция, магния, хлориды, фосфаты, сульфаты, бикарбонаты. Однако, количество указанных ионов значительно меньше в сравнении с их концентрацией в плазме крови;
- органические соединения: креатинин, индикан, гиппуровая кислота, мочевины, урохром, стеркобилин (уробилин), 17-кетостероиды (конечные продукты распада стероидных гормонов, накопление которых наблюдается при стероидном диабете), свободные аминокислоты, оксалаты, пируват и другие органические кислоты, некоторые гормоны и водорастворимые витамины. Последние четыре компонента находятся в моче в низких концентрациях, так как скорость их реабсорбции достаточно велика. По содержанию индикана и гиппуровой кислоты в моче можно оценить скорость обезвреживания токсичных веществ в печени. Содержание креатинина в моче здорового человека находится в прямой зависимости от степени физических нагрузок на мышечную массу.

Все вышеуказанные компоненты мочи определяют всю совокупность её физико-химических свойств.

### Физико-химические свойства мочи человека

**Суточный объем мочи (диурез, D)** здорового человека зависит от:

- пола (средние значения): муж – 1500 мл/сут, жен – 1200 мл/сут;
- сезона года и количества выпитой жидкости;
- нейрогормонального статуса;
- факторов воздействия окружающей среды.



Состояние **полиурии** наблюдается при несахарном диабете (5000 мл/сут  $<D < 10000$  мл/сут), причиной таких изменений является снижение, либо полное отсутствие секреции вазопрессина у больного. Полиурия у больных с тяжелой формой сахарного диабета (5000 мл/сут  $>D > 3000$  мл/сут) обусловлена постоянным чувством жажды на фоне высокого уровня глюкозы в крови. **Анурия** наблюдается при шоковых состояниях, при острой форме гломерулонефрита (кратковременное состояние), при этом в крови больного начинают накапливаться все вещества, которые должны быть выведены из организма, и возникает состояние уремии. **Уремия** (*uraemia*; греческий *uron* моча + *haima* кровь; синонимы мочекуровие) — синдром аутоинтоксикации, развивающийся при выраженной [почечной недостаточности](#) в результате: задержки в организме продуктов азотистого обмена (в первую очередь, мочевины) и других токсических веществ; расстройства водно-солевого, кислотно-щелочного и осмотического гомеостаза. Уремия сопровождается такими клиническими симптомами, как рвота, понос, общая слабость, нестерпимый зуд кожи. **Олигоурия** сопровождает большую часть нарушений почечной ткани в хронической форме.

**pH мочи** у здоровых людей изменяется в пределах 5.3-6.5., определяется совокупностью кислых и щелочных компонентов, зависит от характера диеты: для вегетарианцев:  $>6.5$ ; после приема мясной пищи:  $\sim 5.0$ . Чем выше pH мочи, тем ниже её общая кислотность. Изменения от нормы наблюдаются:

- при кетоацидозе, при аминоацидуриях -  $\text{pH} < 4.5$ .
- при хроническом цистите, пиелонефрите -  $\text{pH} > 7.0$ .

**Удельная плотность мочи:** Нормальные значения: 1.012 – 1.020 г/мл

У пациентов с несахарным диабетом - 1.001-1.004 г/мл (снижение обусловлено высоким диурезом). У больных сахарным диабетом - более чем 1.02 г/мл (при появлении глюкозы в моче - **состояние глюкозурии**)

**Запах мочи.** Нормальный запах мочи обусловлен наличием в ней солей аммония и мочевины. Однако он меняется при патологиях:

- Болезнь «кленового сиропа» (запах кленового сиропа); обусловлен высокой концентрацией кетокислот, образованных из валина, лейцина и изолейцина;
- Фенилкетонурия (мышинный запах), обусловлен высокой концентрацией фенилпирувата и фенилацетата в моче;
- При интенсивном гниении белков в ЖКТ; у больных с сифилисом, гонореей (запах гнилого мяса);
- Сахарный диабет с глюкозурией (фруктовый запах).

**Цветность мочи.** У здоровых людей цвет мочи варьирует от соломенно-желтого до янтарного и зависит от концентрации ряда пигментов: урохрома, стеркобилина и других. При патологиях он может быть:

- черно-бурого цвета – при алкаптонурии у детей со снижением, либо полным отсутствием фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты. Очень высокая концентрация гомогентизиновой кислоты в моче окисляется кислородом воздуха до соответствующего алкаптона, который имеет черный цвет;
- цвета темного пива - признак появления в моче прямого билирубина (при желтухах, сопровождающихся повышением прямого билирубина);
- зеленого или голубого цвета – при скарлатине, либо усиленном гниении белков в ЖКТ, что сопровождается повышением в моче индоксилсерных кислот, которые разлагаются с образованием индиго;
- красноватого оттенка – при острой форме гломерулонефрита, либо почечнокаменной болезни, при острой форме цистита; обусловлена окраска появлением красных кровяных телец (эритроцитов);



при порфириях (наследственных патологиях синтеза гема) моча также может иметь такую окраску;

- белесого оттенка - при наличии в моче осадка солей (уратов, оксалатов и др.) или вагинальных выделений.

### Основные биохимические показатели диагностики заболеваний почечной ткани

Наиболее важными показателями оценки функциональной активности почечной ткани являются:

- **клиренс**- это отношение концентрации данного вещества в моче к его концентрации в плазме крови в расчете на минутный диурез (помогает оценить скорость клубочковой фильтрации):

$$C_{\text{Кр}} = \frac{[\text{Креатинин}]_{\text{моча}} \cdot V}{[\text{Креатинин}]_{\text{плазма}}} \quad \text{мл/мин}$$

Выше представлена формула расчета клиренса по креатинину. У здоровых людей клиренс 120мл/мин. При нарушении клубочковой фильтрации он снижается.

- показания **содержания мочевины в плазме крови и в моче**. Повышение показателя мочевины в плазме крови на фоне её снижения в моче пациента свидетельствует о развитии почечной недостаточности. Следует отметить, что при усиленном распаде белков в тканях (при тиреотоксикозе, туберкулёзе и др.) данный показатель также увеличивается в плазме крови, но при этом в моче он тоже увеличен по содержанию.
- показания **содержания ионов натрия в плазме крови и в моче**, некроз почечных канальцев приводит к увеличению его содержания в моче до значений > 40 ммоль/л, при одновременном понижении этого показателя в плазме крови
- **активность глицинамидинотрансферазы в сыворотке крови**, это органоспецифичный фермент, активность которого повышается в крови при некрозе проксимального отдела нефрона.
- **активность N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы в сыворотке крови, в моче**, это фермент эндотелия почечного канальца, используется для оценки степени некроза почечных канальцев; после трансплантации почки повышение его активности в крови – сигнал отторжения трансплантата.
- **физико-химические характеристики мочи пациента**
- **некоторые патологические компоненты мочи**

*К патологическим компонентам мочи относят следующие компоненты (присутствие компонента доказывается с помощью специальных качественных реакций):*

Компонент в моче	Название патологического состояния	Причины появления
Белок (>150мг/сут) Считается допустимым присутствие в моче здорового человека белка не более 150 мг/сут.	Протеинурия: • Альбуминурия (сопровождается развитием отеков мягких тканей); • Глобулинурия - более тяжелая форма протеинурии	Нарушение клубочковой фильтрации при гломерулонефритах Пиелонефриты Гематурия при мочекаменной болезни и остром цистите
Кетоновые тела (ацетоацетат, бета-гидроксипутират)	Кетонурия	Сахарный диабет
Глюкоза	Глюкозурия	Сахарный диабет; гиперсекреция глюкокортикоидов; глюкоза плазмы крови больше 9,5 ммоль/л
Креатин	Креатинурия	Миопатии
Прямой билирубин	Билирубинурия	Печеночная (паренхиматозная) и подпеченочная (обтурационная) желтухи

**3. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ.** В таблице с тестовыми заданиями подчеркните ключевые слова, выберите правильный ответ и обоснуйте его:

№	Тест:	Пояснения:
1.	<p>При каком состоянии у больного наблюдаются гипергликемия, глюкозурия, высокая плотность мочи, в крови повышено количество глюкокортикоидов; в крови и моче повышена концентрация 17-кетостероидов?</p> <p>А. Несахарный диабет            В. Сахарный диабет            С. Стероидный диабет            D. Печеночный диабет            E. Почечный диабет</p>	
2.	<p>Больной жалуется на полиурию (5 л мочи в сутки), жажду. Содержание глюкозы в крови – 5,1 ммоль/л, удельный вес мочи 1,001. Глюкоза и кетоновые тела в моче отсутствуют. Для какого состояния характерны указанные показатели?</p> <p>А. Несахарный диабет            В. Стероидный диабет            С. Микседема            D. Сахарный диабет            E. Тиреотоксикоз</p>	
3.	<p>При исследовании состава мочи обнаружили уменьшение концентрации ионов натрия. Какой из гормонов обеспечивает усиление реабсорбции ионов натрия в извитых канальцах нефронов?</p> <p>А. Соматостатин            В. Ацетилхолин            С. Адреналин            D. Вазопрессин            E. Альдостерон</p>	
4.	<p>После приема лекарств анализ мочи пациента показал увеличение количества <math>\text{Na}^+</math> и уменьшение количества <math>\text{K}^+</math>. Изменение секреции какого гормона может вызвать это состояние?</p> <p>А. Нарушение выработки инсулина            В. Нарушение выработки гидрокортизона            С. Нарушение выработки альдостерона            D. Нарушение выработки тироксина            E. Нарушение выработки пролактина</p>	

№	Тест:	Пояснения:
5	<p>Больной 40 лет жалуется на частое мочеиспускание, жажду. За сутки выделяется до 10 л мочи. Сахар в крови – 5,1 ммоль/л. В моче сахара и кетоновых тел не обнаружено. Нарушение выделения какого гормона может быть причиной данных изменений?</p> <p>A. Вазопрессина B. Гонадотропина C. Окситоцина D. Меланотропина Тироксина</p>	
6.	<p>У больного 43-х лет закупорка общего желчного протока. Появление в моче какого из перечисленных веществ наблюдается при этих условиях?</p> <p>A. Креатинин B. Кетоновые тела C. Мочевая кислота D. Билирубин E. Глюкоза</p>	
7.	<p>У мужчины 42-х лет с жалобами на острую боль в животе, судороги, нарушение зрения. У его родственников наблюдаются подобные симптомы. Моча красного цвета. Госпитализирован с диагнозом: острая перемежающаяся порфирия. Нарушение синтеза какого вещества может быть причиной заболевания?</p> <p>A. Гем B. Желчные кислоты C. Простагландины D. Коллаген E. Инсулин</p>	
8.	<p>Больная хронической почечной недостаточностью жалуется на потерю аппетита, рвоту, понос, общую слабость, нестерпимый зуд кожи. Какой из перечисленных механизмов является главным в возникновении этих симптомов?</p> <p>A. Нарушение обмена белков B. Накопление продуктов азотистого обмена C. Нарушение водно-электролитного обмена D. нарушение обмена углеводов E. Почечный ацидоз</p>	

№	Тест:	Пояснения:
9.	<p>Моча больного в реакции с хлоридом железа дает багрово-красное окрашивание, а на воздухе быстро окрашивается в черный цвет. При этом больной жалуется на боли в суставах. С патологией обмена какого вещества связано состояние больного?</p> <p>А. Фумарилацетоуксусной кислоты            В. Пангамовой кислоты            С. <math>\delta</math>-аминолевулиновой кислоты            D. Пара-аминобензойной кислоты            E. Гомогентезиновой кислоты</p>	
10.	<p>У больного диагностировано усиленное гниение белков в кишечнике. По количеству какого вещества в моче оценивают интенсивность этого процесса и скорость реакции обезвреживания токсических продуктов в печени?</p> <p>А. Креатина            В. Ацетона            С. Индикана            D. Молочной кислоты            E. Мочевой кислоты</p>	
11	<p>У пациента желтушность кожных покровов, в крови повышено содержание непрямого билирубина, в моче не обнаружен прямой билирубин. Уробилин в моче и стеркобилин в кале имеются в значительном количестве. Укажите патологию, для которой характерны данные признаки.</p> <p>А. Гемолитическая желтуха            В. Атеросклероз            С. Желтуха новорожденных            D. Обтурационная желтуха            E. Паренхиматозная желтуха</p>	
12	<p>При таких болезнях, как тиреотоксикоз, туберкулез и др. усиливается катаболизм собственных белков организма. Усиленным синтезом в печени и экскрецией с мочой какого соединения сопровождается этот процесс?</p> <p>А. Глюкозы            В. Ацетоновых тел            С. Нуклеотидов            D. Мочевины            E. Жирных кислот</p>	

№	Тест:	Пояснения:
13	<p>Больному три года назад был поставлен диагноз: хронический гломерулонефрит. В течение последних шести месяцев появились отеки. Что лежит в основе их развития?</p> <p>А. Протеинурия            В. Гиперальдостеронизм            С. Гиперпродукция глюкокортикоидов            Д. Гиперпротеинемия            Е. Гиперпродукция вазопрессина</p>	
14	<p>Образование первичной мочи в почках происходит вследствие фильтрации в почечных канальцах. Какие компоненты крови отсутствуют в первичной моче?</p> <p>А. Ионы            В. Белки            С. Глюкоза            Д. Аминокислоты            Е. Мочевина</p>	
15	<p>При исследовании состава мочи обнаружили изменение концентрации ионов натрия. Какой из гормонов обеспечивает регуляцию реабсорбции ионов натрия в канальцах нефрона?</p> <p>А. Соматостатин            В. Адреналин            С. Вазопрессин            Д. Паратгормон            Е. Альдостерон</p>	
16	<p>У больного при обследовании проводят анализ компонентов мочи. Какая составляющая часть плазмы крови не подлежит фильтрации в клубочках почек?</p> <p>А. Белки и креатинин            В. Высокомолекулярные белки            С. Низкомолекулярные белки            Д. Все белки            Е. Белки и глюкоза</p>	
17	<p>Укажите, какие количественные изменения диуреза могут привести к уремии:</p> <p>А. Анурия            В. Никтурия            С. Дизурия            Д. Полиурия            Е. Все вышеуказанные изменения</p>	

№	Тест:	Пояснения:
18	В процессе мочеобразования не все вещества фильтруются в капсулу нефрона. Некоторые затем секретированы канальцами. Какие вещества подвергаются секреции? А. Аминокислоты В. Мочевина С. Липиды D. Глюкоза Органические кислоты	

**4. ЛИТЕРАТУРА.** см страницу 157.

**РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА****Основная**

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія. - Київ-Тернопіль: Укрмед- книга, 2000. - 508 с.
2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.-М.:Медицина, 1990. – 528 с.
3. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. - Екатеринбург:Урал. рабочий, 1994. - 384 с.
4. Губський Ю. І. Біоорганічна хімія. - Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. - 464 с.
5. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини. Підручник .-Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.-744 с.
6. Кучеренко Н.Е., Бабенюк Ю.Д., Васильев А.Н. и др. Биохимия. К.: Выща шк. Изд-во при КГУ, 1988. - 432 с.
7. Николаев А.Я. Биологическая химия.- М.: Мед. информац. агентство, 1998. - 496 с.
8. Хмелевский Ю.В, Губский Ю.И., Зайцева С.Д. и др. Биологическая химия: Практикум. - К.: Вища шк., 1985. - 212 с.

**Дополнительная**

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. - М.: Универсум паблишинг, 1998. – 582 с.
2. Боечко Л.Ф., Боечко Л.О. Основні біохімічні поняття, визначення та терміни: Навч. посібник. - К.: Вища шк., 1993. - 528 с.
3. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран: Учебн.пособие. М.: Высш. шк., 1986. - 112 с.
4. Ленинджер А. Основы биохимии: В 3 т.- М.: Мир, 1985. - 1056 с.
5. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека. - М.: Мир, 1980. - 368 с.
6. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2 т. - М.: Мир, 1993. - т.1 - 381 с.; т.2 - 414 с.
7. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. - М.: Медицина, 1985. - 432с.
8. Николс Д.Дж. Биоэнергетика. Введение в химию-осмотическую теорию. – М.: Мир, 1985. - 190 с.
9. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. - М.: Мир, 1977. - 407 с.
10. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. - М.: Просвещение, 1987. - 815 с.
11. Парк Д. Биохимия чужеродных соединений. - М.: Медицина, 1973. - 288 с.
12. Розен В.Б. Основы эндокринологии. - М.: Высш. шк., 1984. - 336 с.
13. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран. – М.: Наука, 1989. – 564с.
14. Стент Г., Кэлиндар Р. Молекулярная генетика. - М.: Мир, 1981. – 646 с.
15. Тюкавкина Н. А., Бауков Ю. И. Биоорганическая химия. – М.: Медицина, 1985. – 480с.
16. Фридрих П. Ферменты: четвертичная структура и надмолекулярные комплексы. - М.: Мир, 1986. - 374 с.
17. Хухо Ф. Нейрохимия: основы и принципы.- М.: Мир, 1990. - 384 с.
18. Черних В. П., Зіменковський Б. С., Грищенко І. С. Органічна хімія: у 3 кн. – Харків: Основа, 1997. – Кн. 1. – 145 с.; Кн. 2. – 480 с.; Кн. 3. – 256 с.
19. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. / Под ред. Н.А.Тюкавкиной. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
20. Halkerston I.D.K. Biochemistry: 2nd edition. The National medical series for independent study. - 1988. - 522 p.
21. Murray R.K, Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. . Harper`s Illustrated Biochemistry., LANGE medical books, 26-edition, India, 2006.-868 p.
22. Stryer L. Biochemistry. - W.H.Freeman and Company. New York. - 1995. - 1064 p.