

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

***КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ***

# *Клінічна біохімія*

## *Конспект лекції*

для студентів

IV курсу медичних факультетів

спеціальність: 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Запоріжжя

2023

УДК 577.1(075.8)  
Л 43

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол № від \_\_\_\_\_ 20 р.)*

**Колектив авторів:**

*С. В. Павлов - д-р біол. наук, професор;  
С. А. Біленький - канд. мед. наук, доцент;  
Н. В. Бухтіярова - канд. мед. наук, доцент;  
Л. В. Баранова - канд. фарм. наук, ст. викладач;  
К. В. Левченко – канд. мед. наук, асистент;  
К. А. Бурлака – асистент;  
Д. В. Робота – асистент;*

**Рецензенти:**

*І. С. Качан – канд. мед. наук, доцент кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО;*

*Б. С. Бурлака - канд. фарм. наук, доцент кафедри технології ліків.*

*За загальною редакцією завідувача кафедри клінічної лабораторної діагностики д-ра біол. наук, професора **Павлова С. В.***

Л43

**Лекції з клінічної біохімії:** посібник для самостійної аудиторної та позааудиторної підготовки до практичних занять і ліцензійного іспиту «Крок-Б» / С. В. Павлов, С. А. Біленький, [та ін.] ; за заг. ред. С. В.Павлова. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2023. – 121 с.

Запропонований курс лекцій є необхідним навчальним посібником для вивчення клінічної біохімії студентами четвертого курсу ІІ медичного факультету спеціальності «Технології медичної діагностики та лікування».

В посібнику міститься вся необхідна інформація щодо індивідуальної самостійної роботи студентів, а також питання для підготовки до складання підсумкового контролю засвоєння матеріалу навчальної дисципліни «Клінічна біохімія». Все вище зазначене допоможе студентам при підготовці до практичних занять, здачі підсумкового контролю засвоєння матеріалу та ліцензійного іспиту «КРОК-Б».

**УДК 577.1(075.8)**

©Колектив авторів, 2023

©Запорізький державний медичний університет, 2023

## **Зміст:**

1. План лекцій	4
2. Лекція № 1	6
3. Лекція № 2	17
4. Лекція № 3	26
5. Лекція № 4	40
6. Лекція № 5	57
7. Лекція № 6	65
8. Лекція № 7	69
9. Лекція № 8	72
10. Лекція № 9	76
11. Лекція № 10	90
12. Лекція № 11	95
13. Лекція № 12	101
14. Лекція № 13	106
15. Лекція № 14	108
16. Лекція № 15	114
17. Література	121

## ПЛАН ЛЕКЦІЙ

№ п/п	Тема
1	Дослідження обміну глюкози. Лабораторна діагностика цукрового діабету.
2	Метаболізм глікопротеїнів, протеогліканів, глюкозаміногліканів, глікогену та його порушення.
3	Метаболізм ліпідів. Транспорт ліпідів в крові. Метаболізм триацилгліцеролів. Обмін вищих жирних кислот
4	Обмін стероїдів та кетонових тіл. Регуляція обміну ліпідів
5	Лабораторна діагностика порушень обміну ліпідів. Дисліпідемії. Атеросклероз.
6	Загальний білок крові, його фракції в нормі та при патології. Основні типи протеїнограм
7	Функціональна характеристика білків плазми (транспортні білки, інгібітори протеолізу, білки гострої фази)
8	Залишковий азот крові та його фракційний склад. Азотемії. Основні органічні безазотисті компоненти плазми крові
9	Спадкові порушення циклу сечовиноутворення. Гіперамоніємії. Патології обміну окремих амінокислот та їх діагностика
10	Класифікація та властивості гормонів. Молекулярні механізми дії гормонів білково-пептидної природи та біогенних амінів
11	Механізм дії та вплив на обмін речовин стероїдних та тиреоїдних гормонів. Синтез і функції ейкозаноїдів
12	Біохімічні функції печінки
13	Мікросомальне окислення. Біотрансформація ксенобіотиків
14	Обмін води. Водно-електролітний баланс в нормі та при патології
15	Основи кислотно-лужної рівноваги. Буферні системи.

## Вступ

Клінічна біохімія – це розділ біологічної хімії, який визначає особливості обміну речовин і енергії людського організму за умов фізіологічної норми та патологічних станів, створює теоретичні засади та методіку біохімічної діагностики й лікування, раціонального харчування та профілактики захворювань. Роль біохімічних досліджень у діагностиці та лікуванні захворювань:

- виявлення причини хвороби;
- добір раціонального й ефективного шляху лікування;
- контролювання перебігу хвороби, ефективності її лікування та реабілітаційних процесів.

Клінічна біохімія як теоретична дисципліна пояснює механізми різних метаболічних процесів, їх регулювання, механізми патологічних процесів і можливі шляхи їх корекції.

Суттєвий внесок у формування класичної біохімії на певному етапі історичного розвитку внесла клінічна біохімія, яка створила умови для формування нової методології, сприяла професіоналізації і спеціалізації науки. Завдяки цьому збільшилася кількість спеціалістів, що володіють клінічними методами і здатні аналізувати біологічні об'єкти. Перші відомості про хімічні особливості сечі при деяких захворюваннях трапляються в літературі ще ХУІІ ст. Так, Ф. Деккер 1694 року вперше виявив білок у сечі при деяких захворюваннях (за реакцією денатурації). Хоча протеїнурію (альбумінурію) як патологічну ознаку вперше детально описав Д. Котуньо (1736–1822). Початок формування клінічної хімії пов'язують з епідемією холери, коли були створені спеціальні холерні лікарні, у складі медперсоналу яких були хіміки-фармацевти. Це було перше масове застосування хімічних аналізів у клініці.

Для клінічної хімії важливе значення мали роботи К. Шмідта (1831–1894) – фізіолога, професора Тартуського університету (Естонія), який запропонував нові методики клініко-хімічних аналізів. Він розробив методи мікроскопії щодо ідентифікації різних сполук в організмі за формою їх кристалів, розробив нові методи виявлення більш як 20 сполук (холестерину, молочної кислоти, цинку, сечовини тощо), уперше показав сталість у крові певної кількості цукру, розробив разом із Ф. Біддером нову концепцію травлення й азотого обміну.

Великий внесок у розвиток клінічної біохімії зробив лікар Т. Шванн (1810–1882) – німецький анатом, гістолог і фізіолог, доктор медицини. Він уперше відкрив травний фермент шлунково-кишкового тракту, який назвав пепсином. В 1937 року лікар Т. Кребс відкрив універсальний шлях катаболізму органічних речовин – цикл трикарбонових кислот, йому також належить відкриття 1932 року основного шляху знешкодження аміаку в печінці – орнітинового циклу. Вагомий внесок у розвиток біохімічної науки здійснили українські вчені. І.Я. Горбачевський (1854–1942), один з видатних біохіміків, народився на Львівщині, закінчив Львівську гімназію, у Мюнхенському університеті отримав ступінь доктора філософії. І.Я. Горбачевський також обіймав посаду професора Українського університету у Відні та Празі. Один із перших виділив амінокислоти як елементи білків. Уперше (1882) синтезував сечовину, установив джерела і шляхи її утворення в організмі. Здійснив 8 синтез креатину, відкрив фермент креатиноксидазу, пояснив причини захворювання пелагрою. Він є автором чотиритомного курсу хімії українською мовою, ініціатором створення української хімічної термінології. Я.О. Парнас застосував метод мічених атомів для дослідження процесів гліколізу та глікогенолізу. Ці відкриття мали велике значення для створення сучасних уявлень про хімізм гліколізу. Тому ланцюг реакції анаеробного перетворення вуглеводів називається шлях Ембдена–Мейергофа–Парнаса. Йому належить також відкриття явища фосфоролізу глікогену.

Засновником української школи біохіміків є О.В. Палладін (1885–1982). Він започаткував Інститут біохімії в Україні. Перші наукові роботи вченого присвячено обміну

креатину в м'язах. О.В. Палладін продовжував вивчення вітамінів, біохімії нервової системи. Від 1934 року почав випускати «Український біохімічний журнал» – перше періодичне видання з біохімії в СРСР. 1943 року О.В. Палладін отримав синтетичний аналог вітаміну К – вікасол і організував його виробництво.

Рівень розвитку науки залежить від методів дослідження, які набувають першочергового значення в загальному комплексі сучасних методів обстеження й лікування хворого. Сучасні біохімічні методи контролю у клінічних обстеженнях є базовими в показаннях щодо прийняття рішення про залучення заходів і методів фізичної реабілітації хворих.

## ЛЕКЦІЯ № 1

**ТЕМА: Дослідження обміну глюкози. Гіпо-, гіперглікемія, глюкозурія. Лабораторна діагностика цукрового діабету.**

**Вуглеводи** – невід'ємна складова частина клітин і тканин всіх живих організмів, один із чотирьох найбільших класів біомолекул (разом з білками, ліпідами та нуклеїновими кислотами). Вони містяться переважно в рослинних продуктах. Вуглеводи ще часто називають **цукрами**. На їх частку припадає 60-70% харчового раціону людини. Середня потреба у вуглеводах – 400-500 г/добу, в т.ч.: крохмалю 350-400 г, моно- та дисахаридів 50-100 г, харчових баластних речовин (целюлоза та пектинові речовини) – 25 г.

Недостатнє вживання вуглеводів призводить, насамперед, до зменшення енергозабезпечення організму. Надмірне вживання цукру сприяє карієсу зубів, порушує нормальне співвідношення між збуджувальними та гальмівними процесами в ЦНС дітей, що виявляється в невірноваженій поведінці. Надлишок цукру підтримує запальні процеси, сприяє алергізації, спотворює нормальні реакції на холод (замість розширення судин та нагрівання шкіри, відбувається їх звуження та переохолодження з усіма наслідками).

**Вуглеводи** – це органічні сполуки, які за хімічною природою є **полігідроксиальдегідами** або **полігідроксикетонами** (моносахариди) або перетворюються на них при гідролізі (оліго- та полісахариди). Більшості вуглеводів відповідає формула –  $C_n(H_2O)_m$ , звідки й походить їхня назва. Але відкриття цілого ряду вуглеводів (дезоксирибоза –  $C_5H_{10}O_4$ , рамноза –  $C_6H_{12}O_5$ ), в яких не дотримується дане співвідношення, назва втратила своє обґрунтування. Окрім того, деякі похідні вуглеводів містять нітроген, сульфур, фосфор і т.д.

### Класифікація вуглеводів

(відповідно до особливостей їх будови і властивостей, зокрема, за здатністю гідролізуватися з утворенням різного числа мономерів):

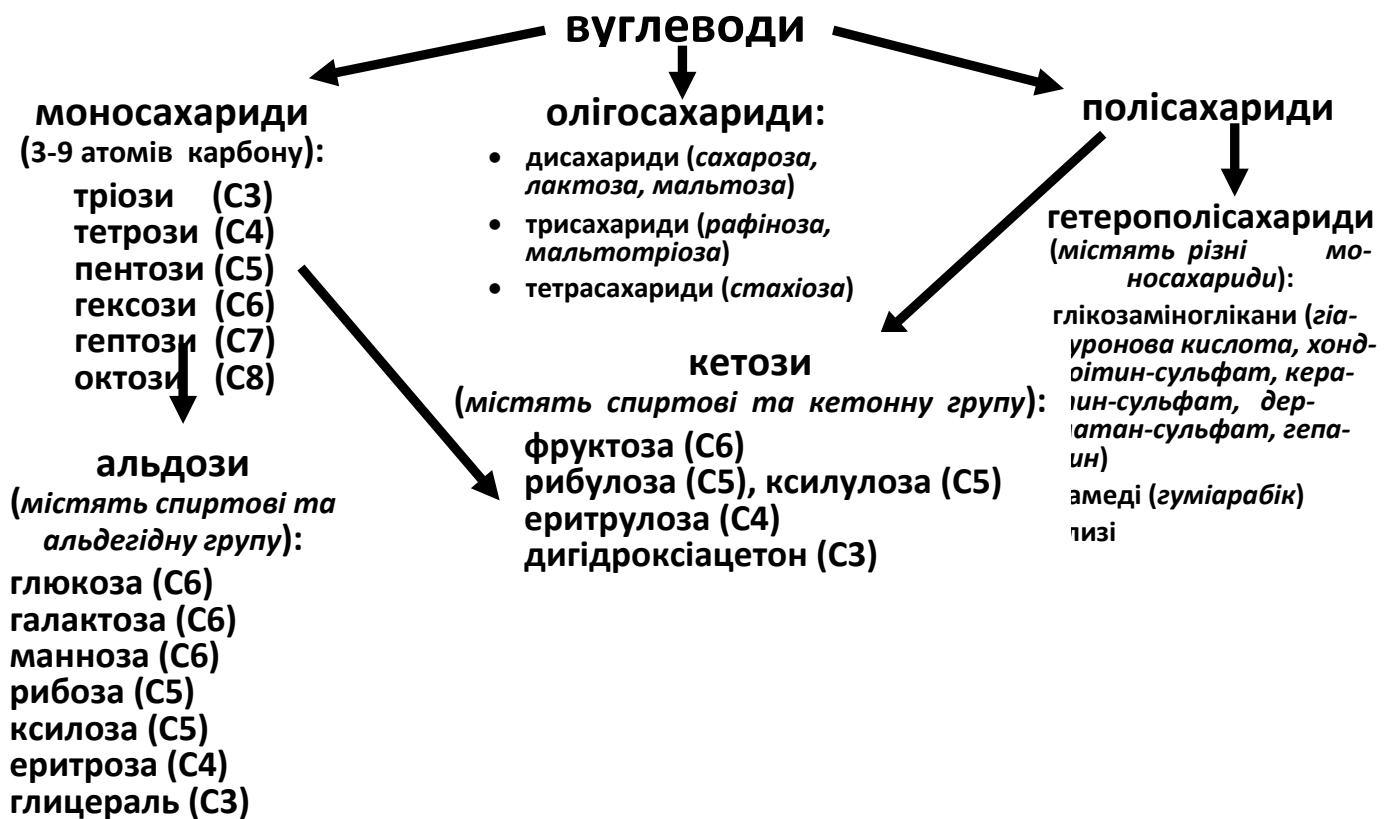
1. Моносахариди (монози, прості цукри). До них відносяться вуглеводи, які не гідролізуються з утворенням простіших цукрів.
2. Олігосахариди (цукроподібні полісахариди) – сполуки, що гідролізуються з утворенням невеликої кількості (2-10) простих цукрів.
3. Полісахариди (нецукроподібні полісахариди) – сполуки, що гідролізуються з утворенням великої кількості цукрів-мономерів.

Коротка характеристика особливостей структури трьох вказаних груп вуглеводів приведена на схемі на наступній сторінці.

Вуглеводи в організмі людини виконують наступні головні функції:

- **енергетичну** – при їх окисненні вивільняється енергія, яка задовольняє приблизно 60% потреби в ній людини
- **інтегративну** – з вуглеводів в організмі можуть синтезуватися сполуки інших класів, зокрема ліпіди і деякі амінокислоти
- **пластичну** – вуглеводи входять до складу структурно-функціональних компонентів клітин

- *гідроосмотичну* – гіалуронова кислота зв'язує міжклітинну воду і катіони, регулюючи міжклітинний осмотичний тиск



- *кофакторну* – входять до складу кофакторів ферментів (НАД, ФАД)
- *опорну* – хондроїтин-сульфати в кістковій тканині, дерматан- та кератин-сульфати
- *захисну* (імуноглобуліни)
- *регуляторну* (гормони-глікопротеїни) та ін.

Після перетравлення та всмоктування в ШКТ вуглеводи у вигляді моносахаридів через ворітну вену поступають в печінку. Основний продукт травлення вуглеводів – **глюкоза**. Інші моносахариди можуть перетворюватися на глюкозу або продукти її метаболізму. Частина глюкози депонується в печінці у вигляді глікогену, а інша з током крові поступає в різні тканини та органи й використовується там. При нормальному раціоні концентрація глюкози в крові підтримується на рівні 3,3-5,5 ммоль/л, а в період травлення може зростати до 8 ммоль/л та вище.

В подальших перетвореннях в клітинах глюкоза та інші моносахариди беруть участь лише у вигляді фосфорних ефірів. Фосфорилювання – це обов'язкова реакція на шляхах їх подальшого використання. Вона призводить до утворення більш реакційно спроможних сполук, тому її розглядають як реакцію активації:



Дану реакцію в клітинах більшості тканин каталізує фермент гексокіназа, і лише в печінці та підшлунковій залозі – глюकोкіназа. Відмінності у властивостях цих ферментів вказані в таблиці.

За допомогою глюкокінази печінка затримує більшу частину глюкози, не допускаючи значного зростання рівня глюкози в крові. Гормон підшлункової залози інсулін підвищує активність та індукує синтез глюкокінази.

Утворення глюкозо-6-фосфату в клітинах – процес практично незворотний, тому що він супроводжується витрачанням значної кількості енергії. Це своєрідний спосіб

«приватизації» глюкози клітинами, оскільки їх мембрана непроникна для глюкозо-6-фосфату. Окрім того, фосфорилювання зменшує концентрацію вільної глюкози в цитоплазмі, створюючи сприятливі умови для подальшої полегшеної її дифузії з крові в клітини.

Завдяки наявності в печінці, нирках і (частково) ентероцитах ферменту глюкозо-6-

#### Властивості гексокінази і глюкокінази

Ознаки	Гексокіназа	Глюкокіназа
розподіл в організмі	більшість тканин	тільки печінка
субстратна специфічність	D-глюкоза та інші D-гексози (фруктоза, маноза)	тільки D-глюкоза
константа Міхаеліса ( $K_m$ ) для глюкози	низька (близько $10^{-5}$ моль/л)	висока ( $10^{-2}$ моль/л)
максимальна швидкість реакції	низька	висока
ретрогальмування продуктом реакції (глюкозо-6-фосфатом)	так	ні

фосфатаза, який каталізує гідролітичне відщеплення фосфатної групи, в них може відбуватися зворотнє перетворення глюкозо-6-фосфату на вільну глюкозу, яка дифундує в кров:



В деяких тканинах цей фермент практично відсутній, тому дефосфорилювання не відбувається. Приклад абсолютно незворотного проникнення глюкози в клітини – м'язи, в яких весь утворений глюкозо-6-фосфат використовується лише у власному метаболізмі.

Основне фізіологічне значення катаболізму глюкози – використання енергії, яка вивільняється, для синтезу АТФ. Деякі тканини дуже залежать від глюкози як джерела енергії. Так, клітини головного мозку впродовж доби використовують до 100 г глюкози, окислюючи її аеробним шляхом. За умов нормального клітинного дихання аеробне окиснення є переважаючим для більшості тканин і найефективнішим з точки зору енергетичної цінності. Проте в цілому ряді випадків велике значення має й анаеробний розпад глюкози, насамперед – в м'язах в перші хвилини м'язової роботи, в еритроцитах (в яких відсутні мітохондрії), а також в різних органах за умов їх обмеженого постачання киснем (в тому числі, й у клітинах злоякісних пухлин!).

Катаболізм глюкози досить тісно зв'язаний з її анаболізмом, оскільки проміжні продукти катаболізму можуть використовуватися для синтезу інших сполук. Так фруктозо-6-фосфат і гліцеральдегід-3-фосфат беруть участь в утворенні рибозо-5-фосфату – структурного компоненту нуклеотидів, а 2-фосфогліцерат може включатися в синтез певних амінокислот (серин, гліцин, цистеїн). Утворений при окисному декарбоксілюванні пірувату в печінці ацетил-КоА використовується як субстрат при біосинтезі жирних кислот та холестерину, а діоксіацетонфосфат – для синтезу гліцерол-3-фосфату та ТАГ.

Головні напрями метаболізму глюкози представлені на схемі нижче.

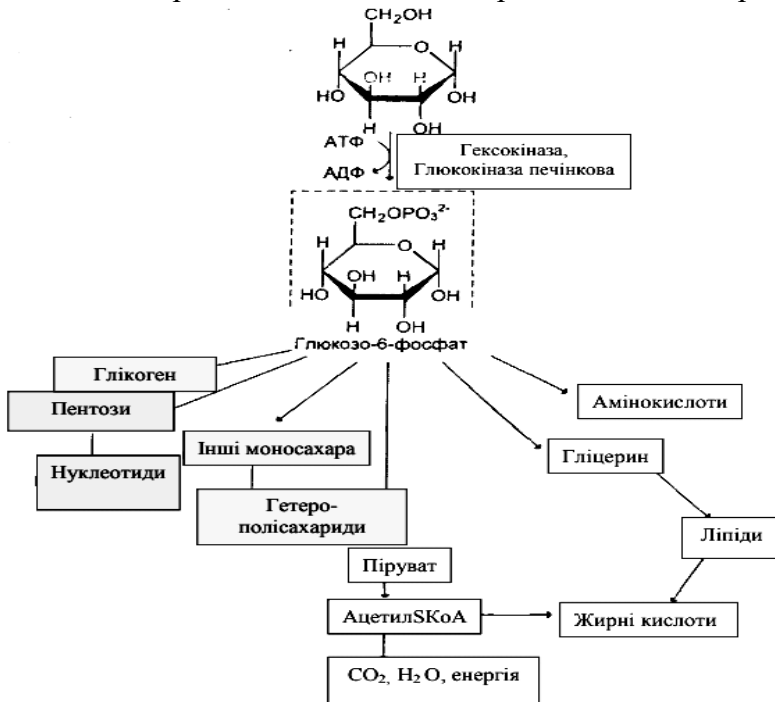
Метаболізм глюкози на рівні клітин багато в чому залежить від особливостей гормонального статусу організму. З факторів ендокринної регуляції концентрації глюкози в крові основна роль відводиться інсуліну – гормону, що синтезується в  $\beta$ -клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози. Інсулін сприяє проникненню глюкози в клітини. Це єдиний гормон, що призводить до зниження рівня глюкози.

Глюкагон – гормон, який виробляється  $\alpha$ -клітинами острівців Лангерганса. Він активує фосфорилазу печінки що прискорює розщеплення глікогену в ній. В результаті рівень глюкози підвищується.

До такого ж ефекту призводять й інші контрінсулярні гормони:



1. глюкокортикоїди (*кортизол, кортизон, кортикостерон*) – гормони кори наднирників (пригнічують її окислення й сприяють утворенню глюкози шляхом глюконеогенезу)
  2. тиреоїдні гормони (*тироксин, трийодтиронін*), які посилюють всмоктування глюкози і активують глікогеноліз;
  3. гормони передньої долі гіпофізу (*СТГ, ТТГ, АКТГ*).
- У здорових людей зниження рівня глюкози в крові викликає рефлекторно обумов-



лену інтенсифікацію глікогенолізу в печінці, а підвищення – посилює глюконеоз.

### Визначення концентрації глюкози в крові

Визначення концентрації глюкози в крові – одне з біохімічних досліджень, яке практично щоденно виконується в клініко-діагностичних лабораторіях. Причина виняткової популярності тесту пов'язана з високою захворюваністю на цукровий діабет. Даний тест призначається лікарями як в умовах стаціонару, так і в поліклініках. Крім того, хворі на цукровий діабет також змушені постійно контролювати рівень глюкози в крові в домашніх умовах, оскільки без цієї інформації їм важко скоригувати свою дієту, фізичні навантаження, застосування інсуліну та інших цукрознижувальних препаратів. Виняткова діагностична важливість тесту і велика частота та обсяги досліджень зумовили появу чисельних методів визначення концентрації глюкози в крові та створення різноманітних типів приладів для їх реалізації.

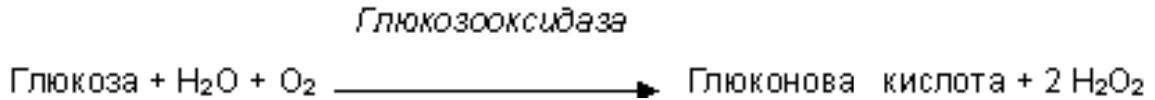
В даний час існує більше сотні методів визначення глюкози, які за специфікою та хімічними механізмами можна розділити на три групи:

1. Редуктометричні (в наш час майже не використовуються через недостатню точність), які базуються на відновлювальних властивостях альдегідної групи глюкози
2. Колориметричні (в наш час майже не використовуються через недостатню точність), які базуються на властивості глюкози та деяких її похідних утворювати забарвлені сполуки
3. Ферментативні:
  - а) глюкозооксидазний
    - фотометричний по кінцевій точці

- фотометричний кінетичний
  - фотометрія відображення (відбиття) – «суха» хімія
  - електрохімічний
- б) гексокіназний.

### Глюкозоксидазний метод

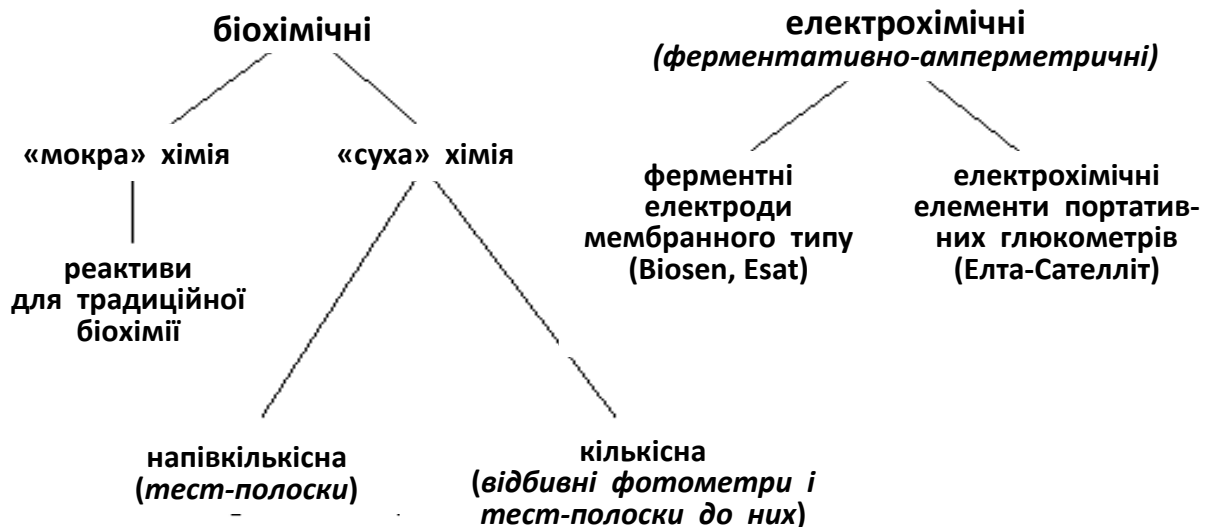
Сьогодні найбільшого поширення набули методи, засновані на використанні ферменту глюкозоксидازی. В основі методу лежить наступна реакція:



Глюкозоксидаза окислює глюкозу до глюконової кислоти, каталізуючи «перенесення» двох протонів та двох електронів з першого вуглецевого (альдегідного) атому глюкози на розчинений в рідкому реагенті кисень з утворенням перекису водню. Причому, в ході реакції перекис водню відносно глюкози утворюється в еквімолярних кількостях, тобто кількість утвореного перекису (в молях) дорівнює кількості глюкози (в молях) в розчині. Таким чином, використання глюкозоксидазної реакції, трансформує досить складне завдання визначення безпосередньо концентрації глюкози в завдання визначення концентрації перекису водню, яке значно простіше першого. Насьогодні існує декілька методів визначення концентрації перекису водню, що широко застосовуються в лабораторній практиці.

Головні методи виконання глюкозоксидазної реакції, які застосовуються в сучасних лабораторіях, та способи реєстрації її результатів приведені на схемі.

#### Способи реєстрації результатів глюкозоксидазної реакції



Серед перерахованих вище способів реєстрації найбільшого поширення набув фотометричний біохімічний метод, в якому молекули перекису водню під дією ферменту пероксидази розщеплюються з утворенням активної форми кисню – супероксид-аніону ( $\text{O}_2^-$ ), який в свою чергу окисляє хромоген, що призводить до значної зміни спектру поглинання вихідного хромогену.



Велика популярність даного методу визначення глюкози зумовлена його високою специфічністю і простотою виконання. Метод можна реалізувати як із застосуванням звичайного фотометра, так і за допомогою автоматичних біохімічних автоаналізаторів.

Глюкозоксидазний метод визнаний сьогодні одним з найбільш точних кількісних методів визначення глюкози. В якості біологічного матеріалу використовується як сироватка крові, так і цільна кров. При роботі з останньою слід враховувати той факт, що при взятті капілярної крові частка сироватки (плазми) залежить від величини гематокриту, що може негативно відбитися на точності результату. Тому при визначенні глюкози вищезазначеним методом більш доцільно використовувати сироватку крові пацієнта.

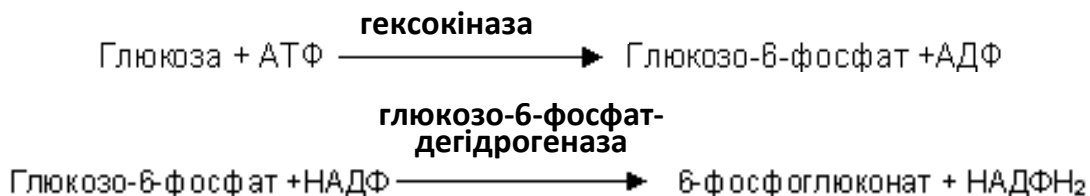
Окрім традиційного методу **фотометрування по кінцевій точці**, кілька років тому з'явилися набори, в яких реалізований **кінетичний метод фотометрування**. Його суть полягає в тому, що при певному співвідношенні активностей глюкозоксидози та пероксидази, швидкість утворення фарбованої сполуки деякий час після внесення проби в робочий розчин буде пропорційна концентрації глюкози в пробі. Перевага такого методу полягає в тому, що результат не залежить від наявності в пробі інших сполук, оскільки поглинання останніх стабільне в часі. Проте він передбачає застосування кінетичного фотометра, напівавтоматичних аналізаторів або автоматичних біохімічних аналізаторів.

Концентрацію глюкози цільної крові зручно вимірювати приладами, робота яких заснована на **амперометричному принципі вимірювання**, за допомогою спеціальних ферментних датчиків. Перекис водню – вкрай нестабільна хімічна сполука, яка може служити джерелом заряджених частинок. Саме це й використовується в ферментних датчиках мембранного типу або електрохімічних елементах портативних глюкометрів.

Слід пам'ятати й про недоліки глюкозоксидазного методу. По-перше, перекис водню і супероксид аніон-радикал, які утворюються, можуть окисляти не тільки хромоген, а й інші речовини, присутні в біологічних рідинах: аскорбінову кислоту, сечову кислоту, білірубін. При цьому, відповідно, частка перекису, яка бере участь в окисленні хромогену, знижується, що призводить до заниження результату по глюкозі. По-друге, цей метод зберігає лінійність, як правило, до концентрації глюкози не вище 20-30 ммоль/л.

#### Гексокіназний метод

Гексокіназний метод також складається з двох послідовних реакцій, але зовсім інших:



Результати реєструються за світлопоглинанням НАДФ-Н (довжина хвилі 340 нм).

Цей метод є високоспецифічним і не дає реакцій з іншими компонентами сироватки крові. Він вважається референтним для визначення глюкози.

Гексокіназний метод (на відміну від глюкозоксидазного) зберігає лінійність до концентрації глюкози 50 ммоль/л, що дозволяє його рекомендувати, передусім, для ендокринологічних диспансерів та клінік з ендокринологічними відділеннями.

#### Лабораторна діагностика цукрового діабету

Розрізняють дві основні групи **гіперглікемій**:

1. **Інсулярна** – пов'язана з недостатнім вмістом інсуліну або обумовлена неефективністю його дії.

2. **Неінсулярна** (позаінсулярна) – не залежить від впливу інсуліну. Найбільш істотно значення в її формуванні мають:

- гальмування синтезу глікогену
- посилений розпад глікогену
- підвищений глюконеогенез
- зниження утилізації глюкози тканинами

Гальмування синтезу глікогену або його посиленій розпад найчастіше пов'язаний з дифузними ураженнями печінки феохромоцитомі (гіперфункція мозкового шару надниркових залоз – гіпекатехоламінемія).

Підвищений гліоконеогенез та зниження утилізації глюкози тканинами під впливом гормональних антагоністів інсуліну (*глюкокортикоїдів, соматотропіну, глюкагону, тироксину* та ін.) спостерігається при синдромі Іценко-Кушинга (гіперпродукція кортизолу), акромегалії (гіперпродукція соматотропного гормону), тиреотоксикозі, глюкагономах.

Виділяють також гіперглікемії центрального походження – наслідок механічного, токсичного, гіпоксичного та ін. збудження нейронів «цукрового центру», який розташований на дні IV шлуночку довгастого мозку. Неврогенні гіперглікемії спостерігаються при травмах головного мозку, тромбозі мозкових судин, внутрішньочерепному крововиливі, а також при тяжкій інтоксикації, лихоманці, енцефалопатіях та інших станах. У цих випадках рівень глюкози підвищується несуттєво – максимум до 10 ммоль/л. Різновидом неврогенних гіперглікемій є емоційна.

Зниження вмісту глюкози в крові (**гіпоглікемія**) може бути обумовлене абсолютним (гіперплазія  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса) або відносним (дегенерація  $\alpha$ -клітин острівців Лангерганса) підвищенням рівня інсуліну, який інгібує глікогеноліз, гальмує гліоконеогенез та прискорює трансмембранний транспорт глюкози в клітини.

Первинна гіперінсулінемія спостерігається, насамперед, при інсулін-продукуючих пухлинах острівців підшлункової залози (інсулінома – найчастіша функціонуюча ендокринна пухлина підшлункової залози, частота якої за даними деяких досліджень, складає до 60% і більше) і синдромі Золінгера-Елісона (гастронома).

Непанкреатична гіпоглікемія спостерігається в результаті порушення балансу між вираженістю процесів утворення та розпаду глікогену в печінці при гострих і хронічних гепатитах, цирозах, гострій і підгострій дистрофії печінки, алкогольній інтоксикації, отруєнні миш'яком, тривалій механічній жовтяниці, первинному або метастатичному раку печінки.

Гіпоглікемія супроводжує багато ендокринних захворювань, в тому числі гіпофізарну і надниркову недостатність, гіпофункцію щитовидної залози.

Вона може виникнути також і при цукровому діабеті внаслідок різкого зниження рівня глюкози при неправильно підібраній терапії(!).

Описані випадки транзиторної гіпоглікемії центрального походження – наслідки перенесених психологічних травм, енцефаліту, субарахноїдального крововиливу, пухлини мозку.

Зустрічається й спонтанна гіпоглікемія, що виникає після короткочасної аліментарної гіперглікемії, викликаній частим вживанням багатой вуглеводами їжі. Найчастіше вона відзначається у астеників, емоційно нестійких осіб, для яких характерна підвищена чутливість до інсуліну.

Особлива форма гіпоглікемії з кетозом виявляється у новонароджених дітей внаслідок дефіциту аланіну або при непереносимості лейцину, який індукує секрецію інсуліну. Також гіпоглікемічні стани спостерігаються у дітей, народжених від жінок хворих на цукровий діабет. Причиною цього є те, що підвищений вміст глюкози в крові матері передається плоду і викликає у нього гіперплазію  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса, що зберігається після народження і викликає посилену продукцію інсуліну.

**Глюкозурія.** При фізіологічному рівні глюкози в крові в сечі здорової людини вона не виявляється, оскільки після фільтрації в клубочках реабсорбується в проксимальних канальцях нефронів. Нирковий поріг для глюкози складає 7,8-9,0 ммоль/л. Тому при гіперглікемії вище цих значень глюкоза виявляється в сечі (**гіперглікемія з глюкозурією**).

Разом з тим, поява глюкози в сечі визначається не тільки її концентрацією в крові. Це залежить також від стану нирок, тобто відповідності процесів фільтрації та реабсорбції глюкози в них. В зв'язку з цим розрізняють 2 групи глюкозурій: гіперглікемічна і нормо-

глікемічна. Гіперглікемічна, як зазначалось вище, спостерігається при вираженій гіперглікемії. **Нормоглікемічна глюкозурія** пов'язана з порушенням реабсорбції глюкози в ниркових каналцях. Основними причинами її є інтоксикація ртуттю, окисом вуглецю, стрихніном, снодійними препаратами, хлороформом, морфіном та іншими сполуками. Також вона зустрічається при гломерулонефриті, хронічному піелонефриті, нефро-склерозі, нефротичному склерозі, вагітності.

Розрізняють також аліментарну глюкозурію, яка спостерігається після прийому великої кількості вуглеводів і зникає через 2-3 години.

Найчастіше стійка і виражена гіперглікемія спостерігається при цукровому діабеті.

**Цукровий діабет** – одна з найбільш серйозних проблем сучасної світової медицини. За останні 30 років відмічається різке зростання розповсюдженості та чисельності захворювань на цукровий діабет в усьому світі, в першу чергу в промислово розвинутих країнах (5-6% населення). За даними ВООЗ, на сьогодні у світі нараховується 371 млн. хворих, а до 2025 року очікується 552 млн. хворих на цукровий діабет, з яких 80-90% будуть складати хворі на цукровий діабет другого типу.

За даними епідеміологічних досліджень останніх років в Україні зареєстровано близько 1,5 млн хворих на цукровий діабет (його поширеність складає понад 3000 хворих на 100 тис. населення) та існує наявна тенденція постійного збільшення числа хворих.

Однією з найбільш актуальних особливостей діабету в наш час є значне збільшення чисельності захворювань серед молодих людей працездатного віку (до 40 років) та, особливо, дітей.

Різноманітні ускладнення при цукровому діабеті є головною причиною інвалідизації хворих (найбільш ранньої серед усіх хронічних захворювань!), скорочення тривалості їх життя та високої летальності.

**Цукровий діабет** – це група метаболічних захворювань, що характеризується гіперглікемією (з глюкозурією та кетоацидозом або без них), порушенням всіх видів обміну, які є наслідком дефектів синтезу інсуліну чи зниженням чутливості до його дії або обох цих чинників. Хронічна гіперглікемія при діабеті супроводжується ураженням, дисфункцією та недостатністю різних органів та систем, зокрема, очей, нирок, нервової системи, серця та кровоносних судин.

Розрізняють 2 основних типи цукрового діабету: тип I (інсулінозалежний, ІЗЦД) і тип II (інсулінонезалежний, ІНЗЦД). Характерні симптомокомплекси у вигляді поліурії, полідипсії і втрати маси тіла спостерігаються при обох типах.

Виділяють також порушення толерантності до глюкози – проміжний етап між метаболічним станом здорових людей і хворих на цукровий діабет. Цей стан діагностується на підставі тривалої підвищеної концентрації глюкози в крові після попереднього вживання певної стандартної кількості вуглеводів.

**Цукровий діабет I типу** – це метаболічне захворювання, яке характеризується хронічною гіперглікемією, обумовленою зменшенням секреції інсуліну або практично повною її відсутністю. Причиною абсолютного дефіциту інсуліну є втрата бета-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози. При цьому порушуються вуглеводний, ліпідний і білковий обмін.

Такий діабет частіше виявляють в дитячому або підлітковому віці. За сучасними уявленнями, виникнення захворювання пов'язане з вірусною інфекцією, неадекватною роботою імунної системи і спадковими причинами (успадковується не сам діабет, а тільки схильність до нього).

Найбільш характерними симптомами діабету I типу є аномальна спрага і сухість у роті, прискорене сечовипускання, нічне нетримання сечі, дефіцит енергії і крайня втома, постійне відчуття голоду, раптова втрата ваги, катаракта та порушення зору.

Діабет I типу діагностується за наявності цих симптомів у поєднанні з результатом аналізу, що вказує на високий рівень глюкози в крові.

**Цукровий діабет II типу** – це порушення вуглеводного обміну, спричинене переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або з переважним дефектом секреції інсуліну з інсулінорезистентністю.

Цей тип, як правило, розвивається у віці 30-40 років і більше у людей, що мають надмірну вагу. При цьому підшлункова залоза виробляє інсулін, але клітини організму не можуть правильно на нього реагувати, їх чутливість до інсуліну знижена. Через це глюкоза не може проникнути в тканини і накопичується в крові. Згодом при діабеті другого типу може знижуватися і продукція інсуліну, так як довго існуючий високий рівень глюкози крові згубно діє на клітини, які його виробляють.

Симптомами цукрового діабету II типу є прискорене сечовипускання, надмірна спрага, надзвичайно сильне почуття голоду, розпливчастість зору, дефіцит енергії і крайня втома, оніміння та поколювання в руках і ногах, повільне загоєння ран і рецидивні інфекції.

Багато людей з діабетом II типу не знають про свій стан протягом тривалого часу, тому що симптоми хвороби зазвичай не такі очевидні, як симптоми діабету I типу.

Основні діагностичні критерії цукрового діабету базуються на дослідженні цукру крові й наявності клінічних симптомів.

Клінічні симптоми цукрового діабету – це поліурія; полідипсія; поліфагія; втрата маси тіла; нічне нетримання сечі; сухість слизових оболонок рота; сверблячка шкіри і слизуватих; підвищена нервова збудливість; головний біль; біль в черевній порожнині, нудота, блювота (особливо при кетоацидозі); діабетичний рум'янець; запах ацетону з рота; стоматит, в т.ч. ангулярний; часті інфекції; фурункульоз, ячмені; порушення зору.

Лабораторні – гіперглікемія; глюкозурія (зазвичай з'являється при рівні глікемії більше, ніж 8,88 ммоль/л); кетонурія, підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну; наявність аутоантитіл до антигенів бета-клітин, до інсуліну, рівень С-пептиду.

Діагностика цукрового діабету базується на наступних дослідженнях:

1. Аналіз рівня глюкози в плазмі натще. Перевіряє рівні глюкози натще. Для його проведення необхідно не їсти і не пити нічого, крім води, протягом 8 годин перед аналізом. Проведення аналізу зазвичай призначається на ранкові години, до сніданку.

2. Вимірювання рівня глюкози в плазмі в будь-який момент без по-передньої підготовки до тесту. Цей аналіз, зазвичай, проводиться тоді, коли є очевидні симптоми діабету (несподівана втрата ваги, крайня втома та ін.).

3. Пероральний тест на толерантність до глюкози (ПТТГ). Перевіряє реакцію організму на цукрове навантаження. Для проведення цього аналізу необхідно випити спеціальний солодкий напій. Рівень цукру в крові вимірюється до пиття і через кожні 30 хв. після нього протягом 2 годин.

4. Аналіз на глікований гемоглобін (HbA1c). Визначає середній рівень цукру в крові за останні 2-3 місяці. Для проведення цього аналізу не потрібно голодувати або пити що-небудь особливе.

Відмінності та особливості перебігу цукрового діабету I-го і II-го типів наведені в таблиці.

	<b>Тип I</b>	<b>Тип II</b>
патогенез	аутоімунне знищення β-клітин; нестача інсуліну	комбінований дефект секреції інсуліну та інсулінорезистентності
епідеміологія (по Європі)	0,02–0,4 %	1–3 %
етіологія	аутоімунна деструкція β-клітин панкреатичних острівців	невідома, недостатня інсулінова секреція або інсулінорезистентність
вік виникнення	дитячий вік	> 30 років
вага тіла	зазвичай знижена	нормальна, часто надлишкова

початок захворювання	швидкий	повільний
схильність до кетоацидозу	висока	низька
ожиріння	рідко	часто
ендогенний інсулін	низький або відсутній	норма чи підвищений
антитіла до клітин острівців Лангерганса	наявні	відсутні
генетична залежність	полігенна	сильна
лабораторна діагностика	гіперглікемія, глюкозурія, кетонурія, кетоацидоз. Додаткові дослідження – низький рівень інсуліну і С-пептиду	гіперглікемія, глюкозурія. Інсулін на початку захворювання високий або в нормі, пізніше – знижується. Кетоацидоз – рідко
лікування	екзогенний інсулін, дієта	дієта, пероральні гіпоглікемічні ліки

В наведеній нижче таблиці зазначені результати визначення рівня глікемії та їх інтерпретація.

Тест	Результат	Діагноз
Рівень глюкози в плазмі венозної крові натще	> 4,0–< 6,1 ммоль/л	Норма
	≥ 6,1–< 7 ммоль/л	Порушення глікемії натще (предіабет)
	≥ 7 ммоль/л.	ЦД, що потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Випадковий рівень глюкози капілярної крові	≥ 5,6–< 11,1 ммоль/л	Для встановлення діагнозу зробити тест на визначення рівня глюкози в плазмі венозної крові натще
	≥ 11,1 ммоль/л із наявністю класичних симптомів гіперглікемії	ЦД, що потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Пероральний глюкозотолерантний тест (ГТТ)	< 7,8 ммоль/л	Норма
	≥ 7,8–< 11,1 ммоль/л	Порушення толерантності до глюкози (ПТГ, предіабет)
	≥ 11,1 ммоль/л	ЦД, що потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Глікозильований гемоглобін HbA1c (як бажаний тест)	≥ 6,5 %	ЦД, що потребує підтвердження повторним тестом в інший день

**Глюкозотолерантний тест (ГТТ)** проводиться для діагностики прихованих порушень вуглеводного обміну. Обстеження показане у випадках, якщо зміст глюкози в крові натще коливається від норми до 7,0 ммоль/л, а також особам з виявленими факторами ризику розвитку цукрового діабету (цукровий діабет у близьких родичів, народження великого плоду, порушення толерантності до глюкози в анамнезі, епізодичні гіперглікемії і глюкозурії, ожиріння (індекс маси тіла > 27 кг/м<sup>2</sup>), клінічна симптоматика цукрового діабету на тлі нормоглікемії, наявність у пацієнта артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії, особи, які тривалий час отримують діабетогенні препарати). Показання для тесту толерантності до глюкози можуть залежати від конкретного клінічного випадку.

Впродовж трьох діб перед проведенням ГТТ харчування людини має звичайний характер (з достатньою кількістю вуглеводоємних продуктів). За 3 доби відмінюється прийом тiazидних діуретиків, контрацептивних препаратів, глюкокортикоїдів. При систематичному застосуванні будь-яких препаратів необхідно повідомити лікаря. Тест проводиться вранці натще після 12-годинного попереднього голодування.

При проведенні тесту визначають рівень глікемії натще. Потім обстежуваний впродовж 5 хв. приймає 75 г глюкози, розчиненої в 200-250 мл води (для дітей доза глюкози

визначається з розрахунку 1,75 г на 1 кг маси тіла). Під час проведення тесту виключаються підвищене фізичне навантаження, паління, вживання їжі. Рівень глікемії визначається через 1 і 2 год. після прийому глюкози (в певних випадках через 30, 60, 90 та 120 хв.).

У здорової людини вже через 15 хв. після прийому глюкози спостерігається збільшення її вмісту в крові, яке між 30 і 60 хвилинами досягає максимальної величини. Потім починається зниження і до 120 хвилини вміст глюкози сягає вихідного рівня, яке відзначали натщесерце (чи з незначними відхиленнями в сторону підвищення або зниження). У хворих на цукровий діабет відзначається підвищений вихідний рівень глюкози і висока гіперглікемія (понад 8 ммоль/л) вже через годину після цукрового навантаження.

При проведенні ГТТ з **подвійним навантаженням глюкозою** другу порцію дають через 1,5 години після першої. У здорової людини другий пік гіперглікемії буде меншим, ніж перший, а у хворого на цукровий діабет він буде вище першого.

Глікемічна крива має три фази. Перша фаза зумовлена дією вегетативної нервової системи, коли рефлекс із слизової оболонки ротової порожнини, шлунка передається на симпатичні нервові волокна, після чого посилюються продукція адреналіну і розпад глікогену печінки. Початок підвищення рівня глюкози в крові спостерігається через 10-15 хв. від початку навантаження.

Друга фаза характеризується максимальним підйомом, який відмічається на 60 хв. після навантаження, і в нормі рівень глюкози на цей час більший від вихідного на 35-80%. Ця фаза зумовлена всмоктуванням глюкози в кров із кишок.

Третя фаза характеризується зниженням вмісту глюкози, і в нормі через 2,5-3 год. може спостерігатися повернення рівня глюкози до вихідного або близького до нього за значенням.

Розрізняють декілька основних видів глікемічних кривих (на схемі нижче).

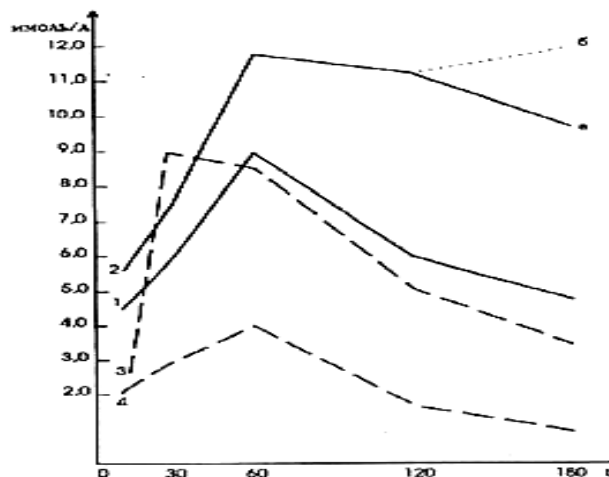
1) **норма**

2) **діабетойдна** – крива з високим підйомом, яка через 2-3 години після навантаження не повертається до вихідних значень (2а – простий ГТТ, 2б – подвійний ГТТ). Спостерігається при цукровому діабеті, а також феохромоцитомі, акромегалії, хворобі Іценка-Кушінга та ін.

3) **іритативна** – крива з високим підйомом та швидким падінням. Такі криві спостерігаються при гіпертиреозі, глікогенозах, сильних емоційних або токсико-інфекційних станах

4) **торпідна** – крива з низьким підйомом і швидким або повільним зниженням. Спостерігається при інсуліномах, патології печінки, мікседемі та ін.

Для правильного трактування результатів проведення ГТТ найбільш важливий саме характер глікемічної кривої, хоча в деяких випадках рекомендується також розраховувати й певні коефіцієнти:





**коефіцієнт Бодуена** (відношення максимального підйому глюкози до її вихідного значення, тобто натще). В нормі він дорівнює 1,3-1,5. Підйом вище 1,5 означає патологію

**коефіцієнт Рафальського** (відношення цифри мінімального значення глюкози до її вихідного значення, натще). В нормі він дорівнює 0,9-1,04.

В 2011 р. ВООЗ в якості діагностичного критерію цукрового діабету схвалила визначення рівня **глікозилизованого гемоглобіну** (HbA1c > 6,5%). Перевага визначення HbA1c полягає в тому, що цей тест, на відміну від ГТТ, може бути проведений у будь-який час, відзначається менша варіабельність його значень у різні дні (залежність від стресів, різних захворювань і т.п.), а за точністю він не поступається вимірюванню глюкози крові.

Для диференціальної діагностики цукрового діабету I і II типів проводять визначення **С-пептиду**. С-пептид – це білок, що відщеплюється від молекули проінсуліну в процесі синтезу інсуліну. Кількість циркулюючого С-пептиду еквівалентна кількості інсуліну. Тому за його кількістю можна умовно оцінити стан збереження інсуліносекреторної здатності бета-клітин підшлункової залози. При цукровому діабеті I типу концентрація С-пептиду в крові низька або він відсутній взагалі, при цукровому діабеті II типу рівень цього білка може тривалий час залишатися в межах нормальних значень або навіть бути підвищеним (гіперінсулінемія).

В багатьох випадках для диференціальної діагностики цукрового діабету I і II типів у хворих, які не отримували інсулінотерапію, можна використовувати визначення **імунореактивного інсуліну** (ІРІ). Визначення ІРІ використовується для оцінки ступеня інсулінорезистентності й функціональної активності бета-клітин за індексами різних математичних моделей.

## ЛЕКЦІЯ № 2

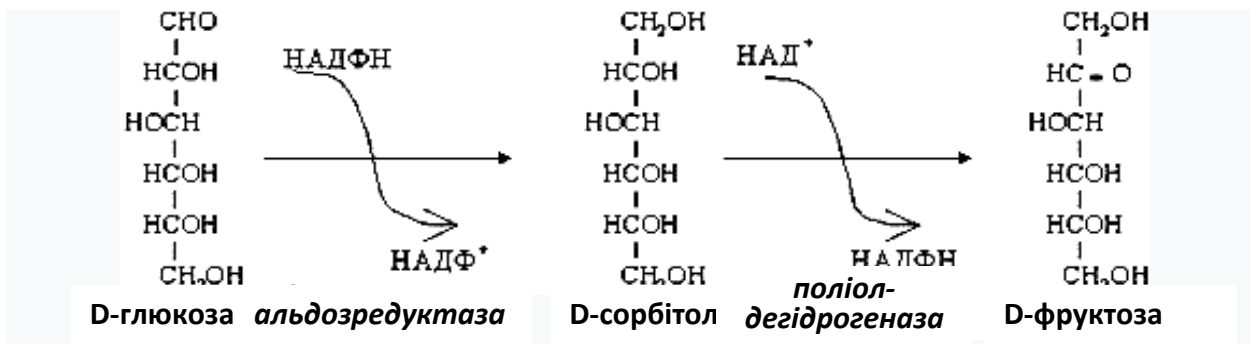
**ТЕМА: Метаболізм глікопротеїнів, протеогліканів, глюкозаміногліканів, глікогену та його порушення.**

Оскільки в кишечнику всмоктуються всі поступаючі з їжею моносахариди (фруктоза, галактоза, маноза і т.п.), то перед організмом постає завдання перетворити дані гексози в глюкозу для її використання клітинами. Мета цього процесу – утворення єдиного субстрату для подальших реакцій метаболізму ( $\alpha$ -D-глюкози), що дозволяє значно заощадити ресурси клітин, не утворюючи паралельні ферментативні шляхи для метаболічних перетворень кожного моносахариду окремо. Фруктоза та галактоза включаються в обмінні процеси шляхом їх перетворення на фосфорильовані ефіри глюкози або її метаболітів – інтер-медіатів гліколізу. Реакції перетворення цих моносахаридів в глюкозу протікають в епітелії кишечника і, в основному, в гепатоцитах. У новонароджених дітей деякий час навіть при гіпоглікемії в крові відзначається відносний надлишок фруктози і галактози, що пов'язано з функціональною незрілістю їх печінки.

При дефекті будь-якого з ферментів, які забезпечують перетворення зазначених гексоз в глюкозу, певний моносахарид накопичується в крові, що спричиняє виникнення відповідного патологічного стану (фруктоземія, галактоземія).

### Метаболізм фруктози.

Основним джерелом фруктози в організмі людини є її надходження з продуктами харчування. Вона входить до складу дисахариду сахарози, яка гідролізується в кишечнику ферментом ентероцитів сахаразою до двох гексоз (глюкози і фруктози). Окрім цього, певна її кількість може синтезуватись в організмі з глюкози. Синтез ендогенної фруктози з глюкози відбувається в так званому поліоловому метаболічному шляху через утворення проміжної сполуки – шестиатомного спирту **сорбітолу** (синонім – глюцит). За певних обставин реакції можуть протікати і в зворотньому напрямку. Схема взаємоперетворення гексоз поліоловим шляхом представлена нижче.



Поліоловий шлях має важливе фізіологічне значення, передусім, для сперматозоїдів (фруктоза є енергетичним джерелом забезпечення їх руху (за рахунок здатності мітохондрій цих клітин окислювати фруктозу в процесі фруктолізу). Тому концентрація фруктози в сім'яній рідині досягає 10 ммоль.

Негативна клінічна значимість поліолового шляху (при надмірному його посиленні) проявляється, насамперед, в відношенні клітин більшості інсулін-незалежних тканин, в які глюкоза надходить за градієнтом концентрації. Це – в першу чергу, нейрони, а також кристалик ока, ендотелій, клітини клубочків нирок і т.п. При вираженій та (особливо) тривалій гіперглікемії, збільшується надходження глюкози в дані клітини і, відповідно, різко зростає швидкість синтезу сорбітолу в них та супутні метаболічні зрушення, що є біохімічною основою розвитку характерних діабетичних ускладнень – нейропатії, ангіопатії, ретинопатії, катаракти, нефропатії.

В загальному, включення вільної фруктози в метаболізм клітин може відбуватись шляхом її фосфорилування під дією одного з двох ферментів – неспецифічної **гексокінази** (з утворенням D-фруктозо-6-фосфату) або специфічної **фруктокінази** (з утворенням D-фруктозо-1-фосфату).

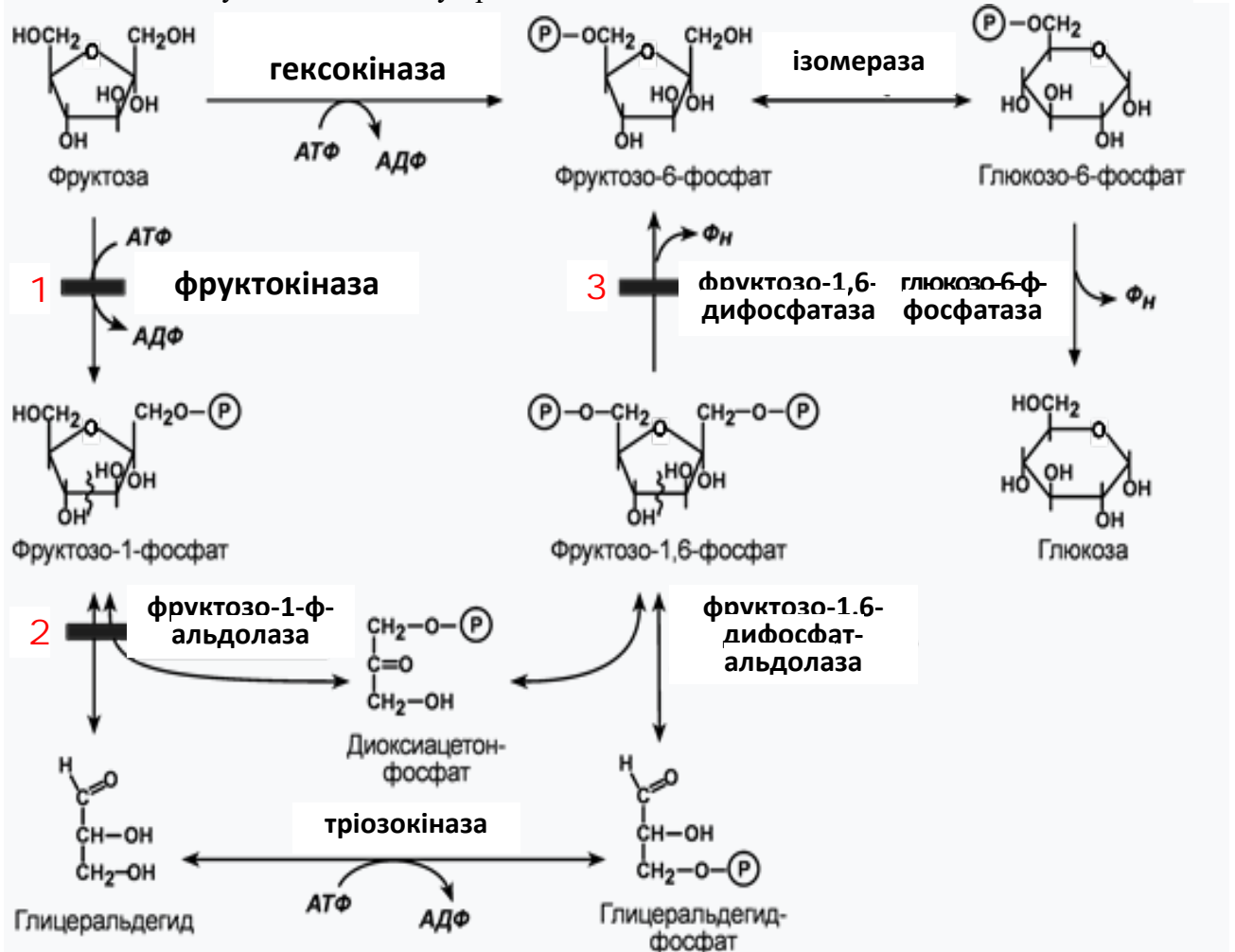
Гексокіназа – фермент, присутній в клітинах усіх тканин. Продукт її дії на фруктозу (D-фруктозо-6-фосфат) є звичайним проміжним метаболітом гліколізу та глюконеогенезу, тому подальші його перетворення відбуваються одним з цих двох шляхів (в залежності від потреб конкретної клітини на даний момент). Проте в більшості тканин гексокіназа має низьку спорідненість до фруктози (особливо за наявності в клітині глюкози), тому загалом цим шляхом в них фосфорилується лише незначна її кількість. Досить активно гексокіназний шлях метаболізму фруктози реалізується лише в м'язах і нирках, Це пояснюється практичною відсутністю в клітинах цих органів фруктокінази, тому фруктоза в них перетворюється в фруктозо-6-фосфат, який відразу надходить в реакції гліколізу або синтезу глікогену.

Фруктокіназа – фермент, виявлений в печінці, нирках і кишечнику. Він проявляє абсолютну специфічність до фруктози, тому інсулін не впливає на його активність. Продукт дії фруктокінази (фруктозо-1-фосфат) не може одразу вступити в гліколіз (через відсутність відповідного ферменту неможлива його ізомеризація у фруктозо-6-фосфат з наступним утворенням фруктозо-1,6-дифосфату). Замість цього фруктозо-1-фосфат зразу розщеплюється фруктозо-1-фосфатальдолазою (альдолаза В) навпіл на дві тріози – діоксиацетон-фосфат і гліцеральдегід, який фосфорилується при взаємодії з АТФ під дією тріозокінази. Таким чином обидві тріози переходять на шлях гліколізу, де використовуються для енергоутворення, або глюконеогенезу – для ресинтезу глюкози. В печінці фруктоза включається, головним чином, в другий шлях. Крім цього, частина дигідроксиацетон-3-фосфату може відновлюватися до гліцерин-3-фосфату і брати участь в синтезі триацилгліцеролів.

Оскільки в цьому випадку (участь фруктокінази) утворення фосфотріоз здійснюється в обхід двох регуляторних реакцій гліколізу (гексокіназної і, особливо, фосфотріозкіназної), які обмежують швидкість даного процесу в цілому, обмін фруктози відбувається значно швидше, ніж глюкози.

Фруктокіназа є інсулін-незалежним ферментом. Тому перетворення фруктози в піруват і ацетил-SКоА у діабетиків відбувається швидше, ніж глюкози. Це пояснюється, насамперед, «ігноруванням» лімітуючої (фосфотруктокіназної) реакції катаболізму глюкози. Подальший метаболізм надлишкового ацетил-SКоА в даному випадку може призвести до надмірного утворення вищих жирних кислот і триацилгліцеролів або виникнення діабетичного кетоацидозу.

Схема ферментативних реакцій перетворення фруктози в глюкозу та залучення її на шлях гліколізу/глюконеогенезу представлена нижче:



**Спадкові ензимопатії метаболізму фруктози** – патології пов'язані з генетичними дефектами синтезу певних ферментів метаболізму фруктози. До них належать:

1) доброякісна есенціальна фруктозурія – патологія обміну фруктози, спричинена недостатністю фруктокінази. Ензимопатія характеризується порушенням клітинної утилізації фруктози та появою її в сечі без суттєвих клінічних проявів

2) спадкова непереносимість фруктози (мальабсорбція фруктози, фруктоземія) – патологія, зумовлена вродженим дефіцитом ферменту фруктозо-1-фосфат-альдолази (альдолази В). Це аутосомно-рецесивне захворювання, викликане мутацією ALDOB-гена, розташованого в локусі q22.3 IX хромосоми. Ферментативний дефект спричиняє накопичення в тканинах фруктозо-1-фосфату, який є інгібітором деяких ферментів вуглеводного обміну, зокрема фосфорилази глікогену. Патологія зазвичай виявляється у малюків після введення прикорму та проявляється фруктоземією, фруктозурією і вираженою гіпоглікемією, які розвиваються після споживання продуктів, що містять фруктозу, а також компенсаторним посиленням ліполізу з небезпекою розвитку метаболічного ацидозу.

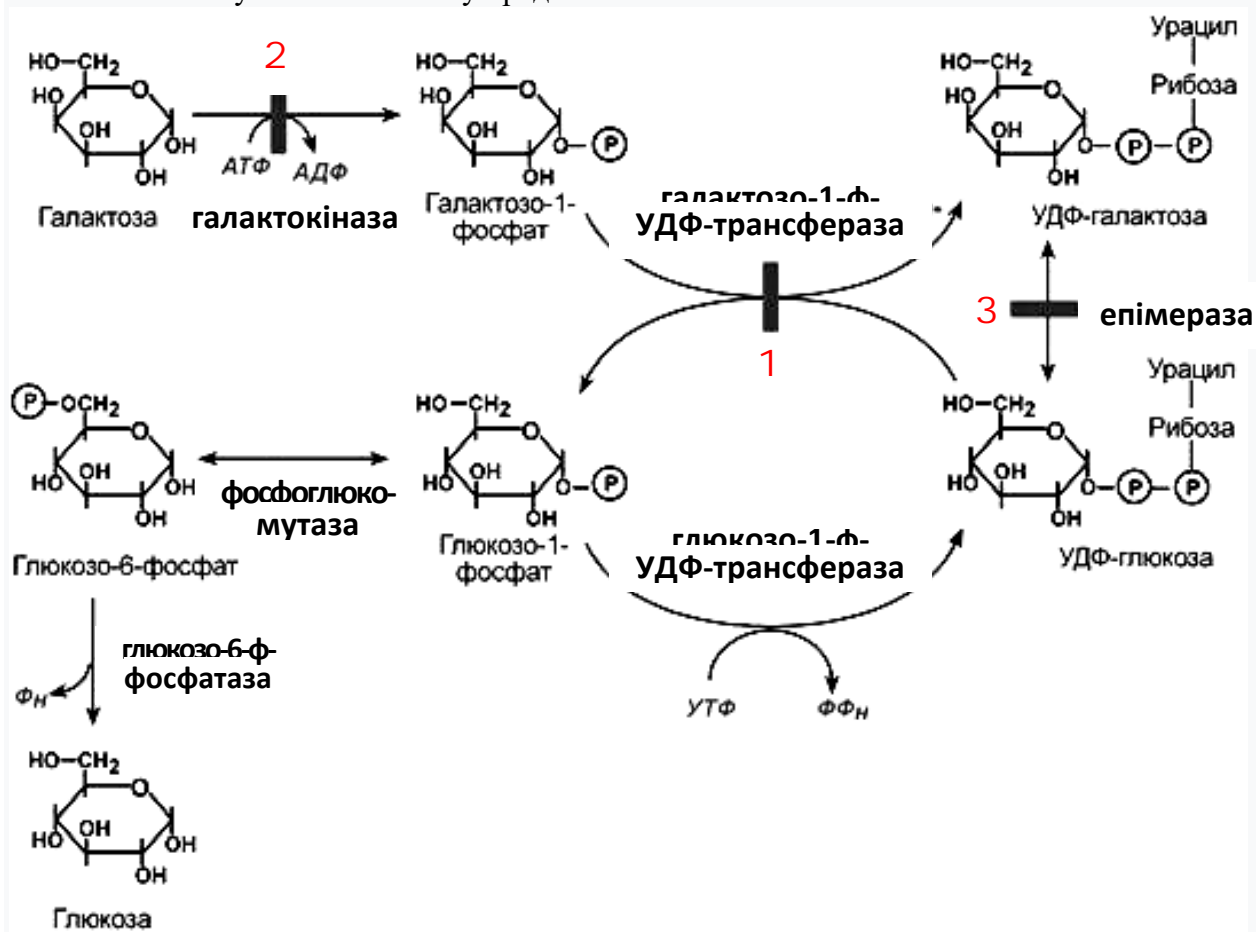
Крім того є окремі повідомлення, що до аналогічних порушень метаболізму можуть призвести також зниження активності фруктозо-1,6-дифосфатази (на схемі – **3**) та фруктозо-1,6-дифосфат-альдолази (альдолази А).

### Метаболізм галактози.

Основним джерелом галактози в організмі людини є її надходження з продуктами харчування. Вона входить до складу дисахариду лактози, яка гідролізується в кишечнику ферментом ентероцитів лактазою до двох гексоз (глюкози і галактози). Окрім цього, певна її кількість може синтезуватись в організмі з глюкози (реакцією епімеризації – дивись нижче).

Галактоза включається в метаболізм складнішим порівняно з фруктозою шляхом. Спочатку специфічна галактокіназа каталізує фосфорилювання галактози за допомогою АТФ з утворенням галактозо-1-фосфату. Відомо, що галактокіназа печінки плода і дітей раннього віку характеризується активністю, приблизно в 5 разів вищою, ніж у дорослих. В наступній реакції фермент печінки галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза каталізує утворення УДФ-галактози в реакції обміну між галактозо-1-фосфатом і УДФ-глюкозою (УДФ-глюкоза – це активна форма глюкози, яка використовується також для синтезу глікогену). Утворена УДФ-галактоза в клітинах використовується як донор галактози в реакціях синтезу багатьох сполук: лактози (в молочній залозі), глікозаміногліканів, протеогліканів, глікопротеїнів і гліколіпідів. Крім того, можливе подальше ферментативне перетворення залишку галактози в УДФ-галактозі – під дією УДФ-галактозо-4-епімеризи (реакція епімеризації біля IV атому вуглецю) вона перетворюється на залишок глюкози (кофермент в реакції – НАД). УДФ-глюкоза може знову взаємодіяти з галактозо-1-фосфатом, перетворюючись на глюкозо-1-фосфат, чи використовуватись на синтез глікогену.

Схема ферментативних реакцій перетворення галактози в глюкозу та залучення її на шлях гліколізу/глюконеогенезу представлена нижче.



**Спадкові ензимопатії метаболізму галактози** – патології пов'язані з генетичними дефектами синтезу певних ферментів її метаболізму.

Найбільше клінічне значення має спадковий дефект синтезу ферменту галактозо-1-фосфат-УДФ-трансферази, який проявляється класичною маніфестною формою галактоземії (на схемі – 1). Внаслідок неспроможності біохімічних систем організму перетворювати галактозу на глюкозу в крові та внутрішніх органах хворих нагромаджується галактоза, галактозо-1-фосфат та продукти їх побічних перетворень (насамперед, галактіол або дульцит), які призводять до досить різких порушень загального метаболізму.

Захворювання проявляється в перші ж дні після народження, як тільки дитина починає отримувати молоко. Ранні симптоми захворювання неспецифічні: часті відрижки, погана прибавка маси тіла, дегідратація, діарея, жовтяниця. Потім приєднуються ознаки ураження печінки (гепатоспленомегалія), порушення функцій нирок, помутніння кришталика, затримка розумового розвитку, підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемія, гіпоальбумінемія, ацидоз, порушення згортання крові, асцит. Нерідко зустрічається гіпоглікемія. Частою причиною смерті є гострий сепсис, викликаний *E.coli*.

Хвороба має аутосомно-рецесивний тип успадкування з множинними алелями. Частота серед живонароджених коливається 1:2000–60000. Важкі форми закінчуються летально в перші тижні життя, при затяжному перебігу на перший план виступають явища хронічної недостатності печінки та/або ураження центральної нервової системи.

Лабораторні дослідження виявляють гіпергалактоземію, галактозурію, протеїнурію, патологічну криву при навантаженні галактозою, зниження активності галактозо-1-фосфатуридилтрансферази в еритроцитах.

Насьгодні на галактоземію проводиться масове обстеження новонароджених. Спочатку визначається рівень загальної галактози в плямах висушеної крові флуоресцентним методом. При виявленні підвищеного рівня галактози для уточнення діагнозу визначається рівень активності галактозо-1-фосфат-УДФ-трансферази.

Дуже рідко зустрічаються дефекти двох інших ферментів – галактокінази і уридилфосфат-4-епімерази (на схемі відповідно – 2 та 3). Вони проявляються галактоземією, галактозурією, катарактою (не завжди), проте важкі клінічні прояви при цьому відсутні.

Галактоземію не слід плутати з непереносимістю лактози (порушенням розщеплення цього дисахариду в ШКТ внаслідок недостатності лактази).

### **Обмін глікогену**

Гомополісахарид глікоген («тваринний крохмаль») – це основна форма зберігання глюкози в клітинах тварин, більшості грибів, багатьох бактерій та архей. Головними місцями накопичення глікогену в людському організмі є печінка та скелетні м'язи. Здатність печінки підвищувати концентрацію глюкози в крові за рахунок наявності в ній крохмалеподібної речовини, яку було названо глікогеном, була відкрита Клодом Бернаром (1875).

Запасання глюкози не у вільній формі, а у вигляді полісахаридів диктується двома причинами. По-перше, якби, наприклад, в гепатоциті вся глюкоза, що входить до складу глікогену, перебувала у вільному стані, її концентрація сягнула б 400 ммоль/л. Це призвело б до значного підвищення осмотичного тиску цитозолу, надмірного надходження води в клітину і її розривання. По-друге, така висока концентрація глюкози зробила б фактично неможливим її активний транспорт в клітини. Зберігання ж глюкози у формі глікогену дозволяє знизити її концентрацію в клітині до 0,01 ммоль/л.

Глікоген є гомополімером  $\alpha$ -D-глюкопіранози, залишки якої з'єднані між собою ( $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4)-глікозидними зв'язками в лінійні ланцюги. Через кожні 8-10 лінійно розташованих мономерних залишків є відгалуження (бічні гілки приєднані ( $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 6)-зв'язками), тобто молекула глікогену значно більш розгалужена і компактна, ніж крохмаль. Коли відбувається гідроліз глікогену для використання його як джерела енергії, залишки глюкози по одному відщеплюються від нередукуючих кінців (всі розгалуження глікогену мають нередукуючі кінці). Їх велика кількість дозволяє суттєво прискорити процес появи вільної глюкози.

Порушення обміну глікогену, обумовлене дефектами відповідних ферментів, призводить до розвитку глікогенозів різних типів.

**I тип (хвороба Гірке)** викликаний відсутністю активності ферменту глюкозо-6-фосфатази в печінці і слизовій кишківника. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Порушується одна з головних функцій печінки – підтримання гомеостазу глюкози крові – і порушується процес утворення глюкози з амінокислот. Водночас у гепатоцитах знаходять багато ліпідів. Клінічна картина дуже типова для печінкової форми глікогенової хвороби. Особливістю є те, що у дітей 5-7 років бувають геморагічні висипання і кровотечі, пов'язані з порушенням функції тромбоцитів. Іншою особливістю є підвищення в крові сечової кислоти, симптомокомплекс подагри розвивається в більш пізньому віці. Часто відзначається збільшення нирок. Діагностувати захворювання можна за допомогою введення мічених атомів глюкози. Остаточний діагноз ставлять за результатами біопсії печінки: наявність у клітинах великої кількості нормального за структурою глікогену, що є специфічною ознакою цього захворювання. Хворим рекомендують уникати вживання продуктів, які містять сахарозу і лактозу.

**II тип (хвороба Помпе)** – хвороба має найбільш несприятливий перебіг, при цьому в усіх органах відсутні лізосомальна альфа-глюкозидаза і гама-амілаза, що призводить до накопичення глікогену в усіх тканинах і насамперед інтенсивно працюючих м'язах (серце). Хвороба з'являється на першому році життя у вигляді симптомокомплексу серцевої недостатності. Відзначається збільшення серця, печінки, гіпертрофія м'язів, збільшення язика. Дигина часто збуджена, але її спонтанні рухи поступово стають обмеженими, сухожилкові рефлекси до 4-5-місячного віку зникають. Прогноз несприятливий – дитина гине до кінця I року життя. При патологоанатомічному дослідженні зміни виявляють в усіх органах і тканинах. Генетично захворювання вважається аутосомно-рецесивним. Частіше хворіють хлопчики. Ефективного лікування не існує. Можлива пренатальна діагностика цього захворювання методом амніоцентезу (дослідження клітин шкіри плоду).

**III тип (хвороба Корі)** викликаний відсутністю або зниженням активності аміло-1,6-глюкозидази. При ньому страждають печінка, серце і скелетні м'язи. Клінічна картина відноситься до печінкової форми захворювання і подібна до такої при I типі глікогенозу. Прогноз, як правило, сприятливий. Захворювання найбільш небезпечне в 4-5 років, коли часті напади гіпоглікемії. В більш зрілому віці симптоми захворювання згладжуються. Лікування дає хороші результати при застосуванні багатої на білки дієти з частими прийомами їжі, щоб утворення глюкози йшло обхідним шляхом за допомогою трансамінування амінокислот.

**IV тип (хвороба Андерсена)** спричинений відсутністю ферменту амілотранс-глюкозидази. Замість глікогену в уражених органах синтезується полісахарид, подібний до амілопектину. Хвороба з'являється з першого року життя і подібна за клінікою до цирозу печінки. Фермент відсутній в печінці, нирках, селезінці, серцевому і кістковому м'язах. Смерть настає на першому році життя.

**V тип (хвороба Мак-Арделя)** характеризується дефіцитом фосфорилази тільки в м'язах. Захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Клініка типова для м'язової форми глікогенозу.

Сполучні тканини, на відміну від всіх інших тканин характеризуються значно меншим співвідношенням загальної кількості клітин до вмісту міжклітинної речовини.

Міжклітинна речовина сполучної тканини має дуже складний хімічний склад. До міжклітинного матриксу входять три основних класи білкових молекул: **фібрилярні білки** двох функціональних типів – переважно **структурні** (сімейства колагену і еластину) та переважно **адгезивні** (сімейства фібронектину або ламініну), а також **протеоглікани**. Всі зазначені білки відносяться до групи білково-вуглеводних комплексів.

#### **Білково-вуглеводні комплекси позаклітинного матриксу**

Білково-вуглеводні комплекси класифікуються за двома критеріями: за кількістю (долею) вуглеводів в комплексі та за якісним моносахаридним складом. Серед них виді-

ляють **протеоглікани** (понад 95% вуглеводів), **мукопротеїни** (10-50% вуглеводів) та **глікопротеїни** (менше 10% вуглеводів).

**Протеоглікани** – це білкові комплекси, в яких з молекулами білка ковалентно зв'язані **глікозаміноглікани**. Білки протеогліканів називають коровими білками (*core* – серцевина, стрижень).

**Глікозаміноглікани** – це гетерополісахариди, побудовані за стандартним принципом. Вони складаються з великої кількості сполучених  $\beta(1-4)$  глікозидними зв'язками **дисахаридів**, що повторюються, мономерами яких – **уронової кислоти** та **гексозаміни** – зв'язані між собою переважно  $\beta(1-3)$  або  $\beta(1-4)$  глікозидним зв'язком.

Для більшості глікозаміногліканів характерні наступні ознаки:

- структурно є довгими лінійними полісахаридними ланцюгами
- мономерами їх полісахаридних ланцюгів є різні гетеродисахариди
- в складі їх структурних гетеродисахаридів один з двох залишків – це аміноцукор: N-ацетилглюкозамін або -галактозамін, який в більшості глікозаміногліканів сульфатується; другий цукор, як правило, уронова кислота (глюкуронова або ідурунова)
- полісахаридні ланцюги ковалентно зв'язані з коровими білками

Глікозаміноглікани класифікують за залишками моносахаридів, які утворюють їх структурні дисахаридні мономерні, за типами зв'язків між ними, за локалізацією сульфатних груп та ін.

Полісахаридні ланцюги глікозаміногліканів – рухомі структури. На відміну від білків вони не можуть утворювати компактні глобули. Структурна та хімічна організація глікозаміногліканів зумовлює їх здатність утворювати впорядковані мережі з мікропорами певної величини, що забезпечують селективну проникність для різних речовин (молекулярне сито) та є механічним бар'єром для бактерій. Саме в цьому полягає їх захисна роль. Глікозаміноглікани зв'язують величезну кількість води (до 500 молекул на одну макромолекулу). Порушення цієї властивості може привести до обезводнення або, навпаки, до надмірного накопичення води (наприклад, при мікседемі). Завдяки високій гідрофільності та свободі вибору конформації, глікозаміноглікани займають великі об'єми, утворюючи гелі при досить низьких концентраціях самого полісахариду. Цим зумовлений тургор тканин, який дозволяє протистояти компресійним силам. Наприклад, суглобовий хрящ може витримати тиск в сотні атмосфер.

**Гіалуронат** (гіалуронова кислота або гіалуронан) – найбільш простий глікозаміногліканів. Його структурним дисахаридом, що повторюються до 250000, є сполучені  $\beta(1-3)$  глікозидним зв'язком D-глюкуронат та глюкоз-N-ацетиламін. Він виявлений в усіх тканинах на всіх стадіях розвитку тварин. Це найбільш рання еволюційна форма глікозаміногліканів і, можливо, тому є не зовсім типовим за будовою. Гіалуронова кислота – це єдиний глікозаміноглікан, який не містить в своєму складі сульфатів; вона може синтезуватися прямо на поверхні комплексами ферментів, занурених в плазматичну мембрану. Вона не завжди з'єднується з білками, а якщо і з'єднується, то цей зв'язок нековалентний. Гіалуронат синтезується на базальній стороні епітеліального шару і часто служить для створення вільного позаклітинного простору, по якому під час морфогенезу і загоєння ран мігрують фібробласти та інші клітини. Саме її густа мережа з мікропорами і є бар'єром для бактерій (крім тих, що виділяють фермент гіалуронідазу).

На відміну від гіалуронату всі інші глікозаміноглікани містять сульфати і є відносно невеликими молекулами.

**Хондроїтин-4 (чи 6)-сульфати**. Протеоглікани, що містять хондроїтин-сульфати, з O-глікозидним зв'язком, виявлені в хрящі. Кожен ланцюг містить до 40 дисахаридних одиниць (D-глюкуронат + Галактоз-N-ацетил-4- або -6-сульфат, сполучені  $\beta(1-3)$  глікозидним зв'язком) з молекулярною масою 20000-50000. Хондроїтин-сульфати локалізуються також в місцях кальцифікації ендохондральних кісток. Крім цього, протеоглікан, що міс-

тять хондроїтин-сульфати, виявлений в деяких нейронах, де виконує роль ендоскелету, підтримуючи форму нейрона.

**Дерматан-сульфат.** Широко поширений в тваринних тканинах. Структурно подібний хондроїтин- і гепаран-сульфатам. На відміну від хондроїтин-сульфату замість глюкуронової кислоти містить ідурунову кислоту. Дерматан-сульфат склери додає їй міцність, що забезпечує підтримку форми очного яблука.

**Кератансульфати I і II.** Вони побудовані з дисахаридів, котрі включають галактозу і N-ацетилглюкозамін, сполучених  $\beta(1-4)$  глікозидним зв'язком. Галактоза і глюкозамін в складі цих дисахаридів сульфатуються. Кератан-сульфати відрізняються типом зв'язку з білком. Кератансульфат I і дерматансульфат присутні в рогівці. Вони розташовуються між колагеновими волокнами та відіграють важливу роль в прозорості рогівки.

**Гепарин.** Складається з глюкозаміну та двох типів уронових кислот: глюкуронової та ідурунової, сполучених, на відміну від усіх інших глікозаміногліканів,  $\alpha(1-4)$  глікозидним зв'язком. Більша частина аміногруп глюкозаміну сульфатована, а менша – ацетилована. Ідурунова кислота утворюється з глюкуронової вже після збірки молекули гепарину за участю спеціальних ферментів (епімераз). У тканинах входить до складу протеогліканів, білкові частини яких містять багато серину і гліцину. Гепарин є важливим антикоагулянтом. Він зв'язується з гемостатичними факторами IX і XI, але найбільш важливою є його взаємодія з антитромбіном III. Зв'язуючись з ним в співвідношенні 1:1, гепарин різко підсилює інгібуючу дію антитромбіну. Це пов'язано з тим, що гепарин змінює конформацію білка, підсилюючи взаємодію з сериновими пептидазами. Гепарин відомий також як сполука, здатна специфічно зв'язуватися з ліпопротеїнліпазою на стінках капілярів, призводячи до виходу ферменту в кровотік і підсилюючи катаболізм хіломікронів.

**Гепаран-сульфат.** Зустрічається переважно на клітинній поверхні. На відміну від гепарину в ньому переважає мало сульфатований глюкозамін і глюкуронова кислота.

Глікозаміноглікани характеризуються інтенсивним метаболізмом. Так наприклад, період напівжиття гіалуронової кислоти складає 2-4 дні. Деградація глікозаміногліканів здійснюється головним чином лізосомальними ферментами (екзо- та ендоглікозидазами, сульфогідролазами і ін.).

Патологія глікозаміногліканів полягає в порушенні їх синтезу, розпаду або того й іншого процесів одночасно. Найбільш детально досліджено ряд патологічних станів, які об'єднані під назвою **мукополісахаридози** (хвороби накопичення глікозаміногліканів). Їх причина – це дефіцит ферментів, необхідних для деградації зазначених олігосахаридів. Як правило, цей дефіцит носить спадковий характер. Причому, в переважній більшості випадків блок на певному етапі розпаду глікозаміногліканів перешкоджає дії наступного по черзі ферменту, тому найхарактернішим для таких захворювань є накопичення в лізосомах клітин негідролізованих субстратів блокованої ферментативної реакції (часто разом з попередниками) і в той же час збільшене виділення їх з екскретами.

Комплексна біохімічна діагностика мукополісахаридозів включає кількісне визначення глікозаміногліканів, що екскретуються (за вмістом уронових кислот та гексоз), електрофоретичне фракціонування їх (по можливості з денситометрією) та визначення активності ферментів деградації глікозаміногліканів. Вказані дослідження дозволяють провести диференційну діагностику мукополісахаридозів з клінічно подібними патологічними станами (глікопротеїнозами, муколіпідозами, артрогрипозом, гіпотиреозом, спондилоепіфізарними дисплазіями та ін.), а також віднести хворих до відповідної фенотипічної групи (за видом продукту накопичення).

Мукополісахаридози диференціюють на декілька нозологічних одиниць (хвороб або синдромів), наведених в таблиці.

Синдром	Дефект ферменту	Продукт накопичення
Гурлера	$\alpha$ -L-ідуронідаза	дерматан- і гепаран-сульфати



Хантера	сульфоідуронат-сульфатаза	дерматан- і гепаран-сульфати
Санфіліппо	А. гепаран-N-сульфатаза В. $\alpha$ -N-ацетилглюкозамінідаза С. $\alpha$ -глюкозамін-ацетил-трансфераза * D. N-ацетилглюкозамін-6-сульфатаза	гепаран-сульфати
Моркіо	А. N-ацетилгалактозамін-6-сульфатаза В. $\beta$ -галактозидаза	кератан- і хондроїтин-6-сульфати
Шейє**	$\alpha$ -L-ідуронідаза	дерматан-сульфати
Марото-Ламі	N-ацетилгалактозамін-4-сульфатаза	дерматан-сульфати
Слая	$\beta$ -D-глюкуронідаза	хондроїтин-сульфати

\* фермент бере участь не в розпаді, а в синтезі(!) гепаран-сульфату

\*\* насьогодні вважається більш м'яким варіантом типу I (маніфестується пізніше та повільніше); описана також проміжна клінічна форма – синдром Гурлера-Шейє

Всі вказані хвороби успадковуються по аутосомно-рецесивному типу, за винятком синдрому Хантера (рецесивний, зчеплений з X-хромосою).

Ураження сполучної тканини при різних варіантах мукополісахаридозів суттєво відрізняються за ступенем вираженості симптомів та органом локалізацією.

Тип мукополісахаридозу	Характерні симптоми
Гурлера	Розумова відсталість, рання катаракта, важкі порушення скелету, гарголізм, вісцеромегалія
Хантера	Розумова відсталість, дизостоз, карликовість, гепатоспленомегалія, кардіопатії
Санфіліппо	Розумова відсталість, помірні порушення скелету, вісцеромегалія, катаракта
Моркіо	Інтелект в нормі, катаракта, важкі порушення скелету, аортальна недостатність
Шейє	Інтелект в нормі, катаракта, незначні порушення скелету
Марото-Ламі	Інтелект в нормі, катаракта, важкі порушення скелету, гарголізм
Слая	Розумова відсталість, дизостоз, гепатоспленомегалія

Протеоглікани побудовані з різних за розміром та структурою ланцюгів глікозаміногліканів, ковалентно зв'язаних з коровими білками. Виділяють три типи зв'язку між глікозаміногліканами та коровими білками:

- O-глікозидний зв'язок між ксилулозою та серином. Цей зв'язок характерний для більшості протеогліканів. Він утворюється при пострибосомальному процесингу значених білків шляхом перенесення ксилулози на серин корового білка. Субстратом для такого перенесення служить УДФ-ксилулоза. Потім до ксилулози додаються два залишки галактози, утворюючи зв'язуючий трисахарид. Ланцюг глікозаміноглікану росте шляхом поступового нарощування вказаного трисахариду.

- O-глікозидний зв'язок між N-ацетил-галактозаміном і серином (треоніном), характерний для кератан-сульфату. Донором галактозаміну є УДФ-N-ацетилгалактозамін.

- N-глікозиламіний зв'язок між N-ацетил-глюкоз(галактоз)-аміном і амідним азотом аспарагіну.

Будучи структурними компонентами позаклітинного матриксу, протеоглікани специфічно взаємодіють колагеном, еластином, фібронектином, ламініном та іншими білками; забезпечують міжклітинну взаємодію, беручи участь у формуванні рецепторів на

поверхні мембран; входять до складу синаптичних та інших везикул; впливають на клітинну міграцію; забезпечують тургор різних тканин; зв'язують полікатиони та катіони; регулюють фільтрацію в клубочках нирок; протистоять компресійним силам в хрящовій тканині; підтримують прозорість рогівки; виконують структурну роль в склері; діють як антикоагулянти.

**Глікопротеїни і мукопротеїни** – це два класи білково-вуглеводних комплексів, які можна об'єднати в один. Відмінності між ними стосуються лише кількості вуглеводів, ковалентно приєднаних до білків: у глікопротеїнів вуглеводи складають до 10%, а у мукопротеїнів – до 50% від маси молекули. Моносахариди гліко- та мукопротеїнів представляють собою більш різноманітну групу, порівняно з глікозаміногліканами. Крім глюкози, галактози та їх амінів в складі олігосахаридних компонентів цих складних білків виявлено фукозу, маннозу, N-ацетилнейрамінову кислоту і ін. Субстратами, які приймають участь в синтезі гліко- та мукопротеїнів, є активні форми зазначених моносахаридів та їх похідних: УДФ-галактоза(глюкоза), УДФ-ацетил-галактоз(глюкоз)-аміни, ГДФ-ман-ноза і ГДФ-фукоза, ГМФ-нейрамінова кислота.

Гліко- та мукопротеїни виконують різноманітні функції: вони є структурними компонентами клітинних мембран, фібрилярних волокон, кістково-го матриксу; виконують роль змащувального матеріалу, обумовлюючи зменшення тертя дотичних поверхонь (муцини); є транспортними молекулами для вітамінів, ліпідів, мікроелементів; виконують роль сполучного елемента в міжклітинній взаємодії. Глікопротеїнами є імуноглобуліни, антигени гістосумісності, комплемент, інтерферон, а також деякі гормони (тиреотропін, хоріонічний гонадотропін) та ферменти (гідролази, нуклеази, глікозидази, чинники системи гемостазу).

Тип зв'язку між білком і вуглеводом в білково-вуглеводних комплексах є результатом різних механізмів синтезу. Поліпептидні ланцюги (корові білки) обох типів білково-вуглеводних комплексів синтезуються на мембранозв'язаних полірибосомах. Вуглеводна ж їх частина утворюється двома різними способами.

Олігосахаридні ланцюги О-зв'язаних комплексів синтезуються шляхом поступового приєднання моносахаридів до утвореного поліпептидного ланцюга. Цей процес каталізують мембранозв'язані глікозилтрансферази. Утворення кожного типу зв'язку забезпечує окремий специфічний фермент. Приєднання першого цукру відбувається під час трансляції, а інші додаються ферментами, локалізованими на ендоплазматичній мережі. Ферменти, що приєднують останній цукор, локалізовані в апараті Гольджі.

Синтез олігосахаридної частини N-зв'язаних комплексів відбувається окремо від білкової компоненти. Провідну роль в цьому відіграє доліхол (сполука з 17-20 одиниць ізопренів), на якому проходить утворення вуглеводного ланцюга. Синтезований олігосахарид переноситься на амідний азот аспарагіну корового білка. Причому аспарагін входить до складу характерного три пептиду – **аспарагін-Х-серин** (чи треонін), де Х – будь-яка амінокислота окрім проліну та аспартату. Каталізує процес переносу єдиний мембранозв'язаний фермент – олігосахарид-трансфераза.

Порушення синтезу білково-вуглеводних комплексів призводить до важких системних захворювань.

Розпад білково-вуглеводних комплексів відбувається за участю відповідних лізосомальних гідролаз –  $\alpha$ -нейрамінідази,  $\beta$ -галактозидази,  $\beta$ -гексоз-амінідази,  $\alpha$ - і  $\beta$ -маннозидаз,  $\alpha$ -фукозидази, ендо- $\beta$ -N-ацетилглюкозамінідази, аспартилглюкозамінідази та ін. Генетично детермінований дефект вказаних ферментів веде до порушення розпаду певних білково-вуглеводних комплексів та розвитку одного з відповідних глікопротеїнозів: сіалидози, маннозидози, фукозидози, аспартилглюкозамінурія. Ці захворювання мають різноманітні клінічні прояви, іноді їх відносять до муколіпідозів. Їх діагностика заснована на дослідженні активності зазначених ферментів (найчастіше в лейкоцитах). В ряді випадків можлива пренатальна діагностика шляхом аналізу відповідних ферментів в амніотичній рідині і крові матері.

### ЛЕКЦІЯ № 3

**ТЕМА: Метаболізм ліпідів. Транспорт ліпідів в крові. Метаболізм триацилгліцеролів. Обмін вищих жирних кислот.**

**Триацилгліцероли (тригліцериди, нейтральні жири)** складають 85-90% всіх ліпідів організму людини. Більша частина триацилгліцеролів накопичується в жировій тканині (65%) і є потужним резервним джерелом енергії, що обумовлено, передусім, двома найбільш суттєвими чинниками:

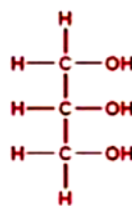
- **високою енергоємністю** триацилгліцеролів – при повному розщепленні 1 моля глюкози до  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$  утворюється 36-38 молів АТФ, а при повному розщепленні 1 моля тристеарату – 460 молів АТФ!

- **компактністю їх депонування** в клітинах – триацилгліцероли є неполярними, найбільш гідрофобними молекулами і тому накопичуються практично в безводній формі у вигляді внутрішньоклітинних жирових крапель, тоді як глікоген дуже гідратований (1 г резервного глікогену зв'язує 2 г води).

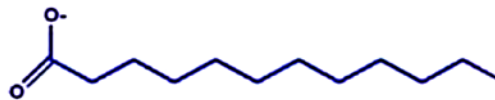
Тому надлишок вуглеводів в організмі людини для тривалого депонування, зазвичай, перетворюється в жири. Внаслідок цього загальні запаси глікогену в організмі дорослої людини масою 70 кг складають всього 350-400 г, а запаси триацилгліцеролів – 10-15 кг(!), яких достатньо для забезпечення енергетичних потреб організму протягом, принаймні, 40 днів голодування.

За хімічною структурою триацилгліцероли – це складні ефіри (естери), утворені трьохатомним спиртом **гліцеролом** та трьома **вищими жирними кислотами**, які можуть бути **насиченими** (пальмітинова, стеаринова) або **мононенасиченими** (пальмітолеїнова, олеїнова).

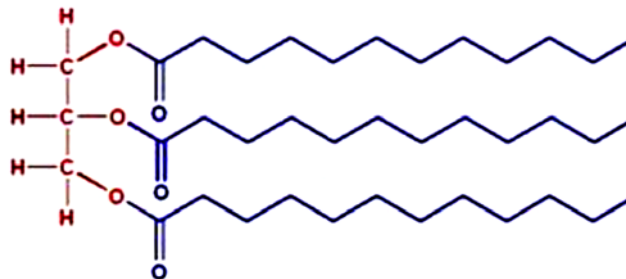
**Гліцерин**



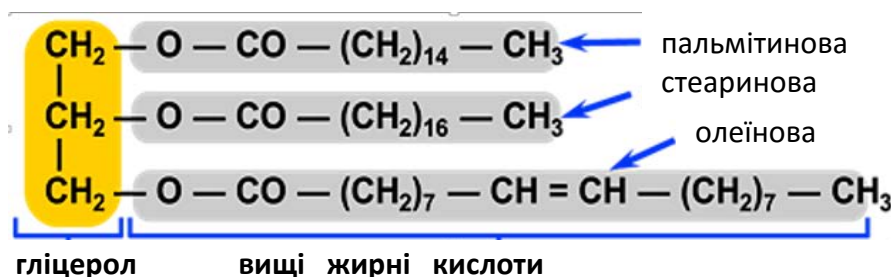
**Вільні жирні кислоти**



**Тригліцерид**



За складом вищих жирних кислот всі триацилгліцероли розподіляють на **прості** та **складні (змішані)**: в простих всі три жирні кислоти однакові (наприклад, трипальмітилгліцерол, тристеарилгліцерол), а в складних – різні (наприклад, дипальмітилстеарилгліцерол, пальмітилстеарилолеїлгліцерол).



### Синтез триацилгліцеролів.

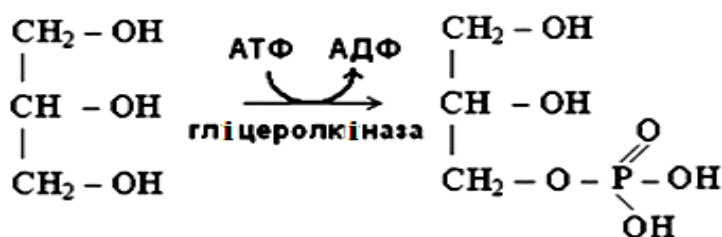
Триацилгліцероли (ТАГ) синтезуються в багатьох органах і тканинах, але найбільш важливу роль в їх синтезі відіграють клітини печінки, ентероцити, секретуючі клітини молочних залоз в період лактації та адипоцити жирової тканини. Внаслідок досить простої структури їх молекул для синтезу три-ацилгліцеролів необхідні всього два компоненти:

- активна форма гліцерину – **гліцерофосфат**
- активні форми вищих жирних кислот – **ацил-КоА**.

#### Активация гліцеролу:

Цей процес має відмінності в різних тканинах та органах.

Так, в ентероцитах та клітинах нирок активний фермент *гліцерол-кіназа*, використовуючи АТФ, фосфорилує наявний в них вільний гліцерол.



В жировій тканині гліцеролкіназа відсутня. Тому в адипоцитах та м'язах попередником гліцерофосфату є не вільний гліцерол, а проміжний продукт гліколізу – **діоксиацетонфосфат** (одна з фосфотріоз, що утворюється при розщепленні фруктозо-1,6-дифосфату альдолазою). Під дією *гліцерол-3-фосфатдегідрогенази*, коферментом якої є **НАД-Н**, він відновлюється до гліцерофосфату.



В даному випадку, ліпогенез (особливо в жировій тканині) суттєво залежить від постачання клітин глюкозою, яка є джерелом діоксиацетонфосфату. Оскільки проникність мембран адипоцитів для глюкози є інсулін-залежною (через стимуляцію трансмембранних транспортерів глюкози ГЛЮТ-4), нормальне вироблення підшлунковою залозою інсуліну є важливою передумовою біосинтезу триацилгліцеролів в адипоцитах.

В клітинах печінки можливі обидва шляхи утворення гліцерофосфату.

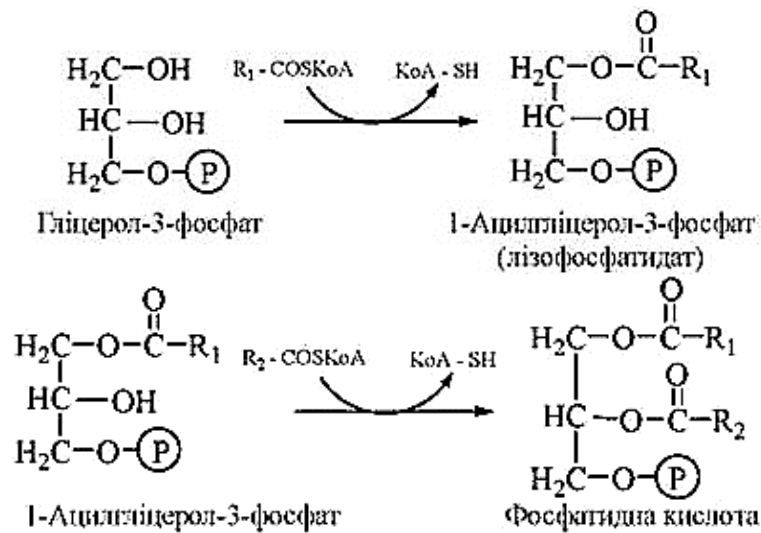
#### Активация вищих жирних кислот:

Активация вищих жирних кислот відбувається за участю специфічних ферментів *ацил-КоА-синтеаз* (*тіокіназ*) з затратою енергії АТФ (причому в даному випадку відбувається глибокий гідроліз АТФ до **АМФ** та неорганічного **пірофосфату!**):

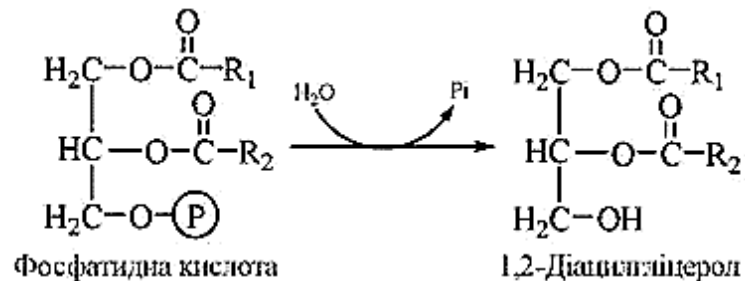


#### Власне синтез триацилгліцеролів:

Утворений будь-яким з зазначених шляхів гліцерофосфат за участю ферментів *гліцерол-3-фосфат-ацилтрансферази* та *1-ацилгліцерол-3-фосфат-ацилтрансферази* послідовно взаємодіє з двома молекулами активованих жирних кислот з утворенням **фосфатидної кислоти**. Причому, досить часто при другому ацилюванні використовується залишок **ненасиченої жирної кислоти**.



Далі фосфатидна кислота дефосфорилується під дією ферменту *фосфатази (фосфатидатфосфогідролази)* з утворенням **1,2-діацилгліцеролу**.



На завершальному етапі до діацилгліцеролу за допомогою ферменту *діацилгліцерол-ацилтрансферази* аналогічно двом попереднім приєднується третя молекула ацил-КоА і, таким чином, утворюється **триацилгліцерол**.

### Катаболізм триацилгліцеролів

Навіть в стані спокою серце, скелетні та гладенькі м'язи, печінка понад половину необхідної енергії отримують за рахунок окислення жирів. При фізичній роботі та станах організму, які потребують підвищених енерго-затрат, а також при голодуванні споживання тригліцеридів жирової тканини збільшується. Разом з тим, слід пам'ятати, що клітини головного мозку не можуть окислювати вищі жирні кислоти, тому забезпечення їх енергією відбувається лише за рахунок окислення вуглеводів. І тільки за певних умов (як виключення) клітини нервової тканини починають використовувати як резервне джерело енергії **кетоніві тіла** – продукт перетворень жирних кислот, але не самі жирні кислоти.

Близько 95% всієї біологічно доступної енергії молекули триацилгліцеролу міститься в залишках жирних кислот із довгим вуглецевим ланцюгом і лише 5% енергії припадає на частку гліцеролу. Спочатку триацилгліцероли розпадаються (гідролізуються) на гліцерол та вищі жирні кислоти, а потім обидва ці компоненти, попередньо активуючись, окислюються (кожен своїм шляхом) до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , що супроводжується виділенням енергії.

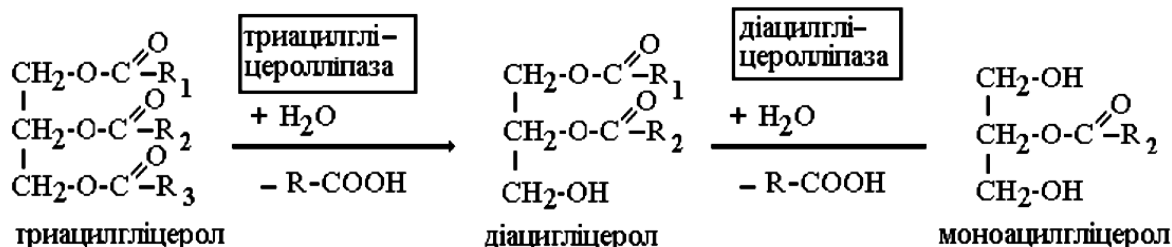
Ферментативний гідроліз триацилгліцеролів (ліполіз) в адипоцитах із вивільненням вільних вищих жирних кислот, які надходять в кров, отримав назву **мобілізація жирних кислот** із жирової тканини

Реакції гідролізу тригліцеридів прискорюються за допомогою внутрішньоклітинних ферментів *ліпаз* (КФ 3.1.1.X: клас 3 – гідролази, підклас 1 – естерази (гідроліз складних ефірів), підпідклас 1 – ефіри карбонових кислот).

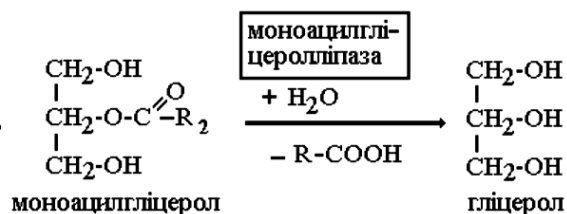
Розрізняють *прості ліпази*, які каталітично прискорюють гідроліз вільних тригліцеридів, і *ліпопротеїнліпази*, що забезпечують, головним чином, гідроліз ТАГ хіломікро-

нів та ліпопротеїнів дуже низької щільності – двох фракцій ліпопротеїнів (клас складних транспортних білків плазми крові), які містять найбільшу кількість триацилгліцеролів.

Специфічність дії ліпаз визначається положенням ефірних зв'язків в молекулі триацилгліцеролів. Гідроліз тригліцеридів, як і їх синтез, також йде ступінчасто: спочатку розпадаються два зовнішні аналогічні за властивостями складноєфірні  $\alpha$ -зв'язки (тобто зв'язки, утворені первинними спиртовими (-OH) групами гліцеролу) і утворюються  $\beta$ -моногліцериди. Так, наприклад, відбувається гідроліз тригліцеридів у кишечнику під впливом *панкреатичної ліпази*.



Далі  $\beta$ -моногліцериди можуть кінцево гідролізуватись під дією неспецифічних естераз, здатних прискорювати реакції гідролізу складних ефірів вторинних спиртів. Прикладом може служити гідроліз  $\beta$ -моногліцериду під дією карбоксиестерази (аліестерази) печінки.



Гліцерол добре розчиняється в плазмі, тому у вільному стані транспортується кров'ю в печінку, де, в основному, й відбувається його метаболізм, а значно гідрофобніші **неестерифіковані (вільні) жирні кислоти** зв'язуються в плазмі з альбумінами, якими транспортується до багатьох тканин, де використовуються як джерело енергії. Транспортування кислот від жирової тканини до різних органів проходить дуже швидко, тому їх концентрація в плазмі незначна – 1-3% від загального вмісту ліпідів у крові.

Для обміну жирів характерне широке зворотне використання продуктів їх гідролізу для ресинтезу нових необхідних ліпідів. Тому значна частина  $\beta$ -моногліцеридів, а також гліцерину і вищих жирних кислот, що ви-вільняються при гідролізі, знову використовується для ресинтезу тригліцеридів, але дещо іншого кислотного складу та будови, характерної для даного організму.

### Нейрогуморальна регуляція ліполізу

Центральна нервова система впливає на ліпідний обмін безпосередньо та через залози внутрішньої секреції.

Відповідні ділянки кори великих півкуль головного мозку та підкоркові ядра через вегетативні нервові волокна визначають склад та кількість секретів травного тракту, впливаючи, таким чином, на процеси перетравлення і всмоктування ліпідів, а також регулюють їх тканинний біосинтез і мобілізацію. Імпульси, які йдуть по симпатичних нервових волокнах, сприяють розпаду ліпідів, а імпульси парасимпатичних волокон – їх накопиченню. Центр регуляції знаходиться в проміжному мозку (гіпоталамус). Відомо, що пошкодження гіпоталамусу викликає ожиріння.

Досить багатофункціональною є й ендокринна регуляція обміну нейтральних ліпідів.

Як правило, загальна швидкість будь-якого багатоступеневого метаболічного ланцюга залежить від активності ключового ферменту, що каталізує найбільш повільну (лімітуючу) стадію всього процесу. Тому саме цей фермент і є *регуляторним*.

Ліполіз, що відбувається в адипоцитах жирової тканини, є прикладом багатоступеневого метаболічного процесу. Він каталізується трьома ферментами – *тригліцерид-, дигліцерид- та моногліцерид- ліпазами*. Загальна швидкість ліполізу контролюється активністю ТАГ-ліпази (триацилгліцеролліпази) – регуляторного ферменту, який каталізує найбільш повільну реакцію ліполізу. Два інші ензими постійно активні, але їх дія без участі ТАГ-ліпази неможлива через відсутність відповідних субстратів. Дія ключового ензиму регулюється багатьма гормонами.

**Катехоламіни (адреналін, норадреналін)** та **глюкагон** посилюють ліполіз за рахунок активації триацилгліцеролліпази адипоцитів шляхом стимуляції ц-АМФ-залежної внутрішньоклітинної каскадної системи. Молекулярна основа регуляції активності ТАГ-ліпази адипоцитів аналогічна регуляції активності глікогенсинтази та глікогенфосфорилази – *ковалентна модифікація* ферменту (зворотнє *фосфорилування-дефосфорилування*). Каталітично активною є фосфорильована форма ТАГ-ліпази, а неактивною – дефосфорильована.

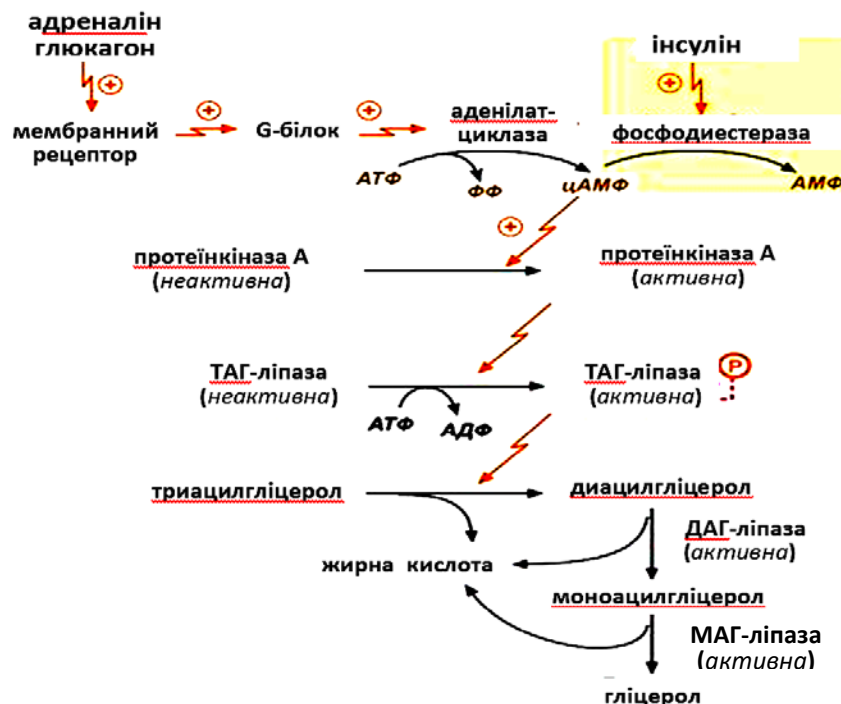
За рахунок дії катехоламінів та глюкагону відбувається швидка активація ліполізу в жировій тканині та мобілізація неестерифікованих жирних кислот, що забезпечує підвищені енергетичні потреби організму за умов стресу або голодування.

Ліполітична дія катехоламінів реалізується при фізичному напруженні, стресі, зниженні температури навколишнього середовища.

Дія глюкагону проявляється при зменшенні надходження глюкози через шлунково-кишковий тракт або посиленні використання її тканинами.

**Інсулін** інгібує ліполіз і уповільнює вивільнення вищих жирних кислот з адипоцитів за рахунок двох біохімічних механізмів:

- зменшення концентрації ц-АМФ через активацію фосфодіестерази ц-АМФ
- підвищення проникності мембран адипоцитів для глюкози, що приводить до активації гліколізу та посилення ліпогенезу з продуктів метаболізму глюкози.



**Соматотропін** (гормон росту) активує ліполіз в жировій тканині за рахунок підвищення синтезу необхідних для цього процесу білків-ферментів. Це підтверджується тим, що його дія (на відміну від вище розглянутих гормонів) повністю блокується інгібіторами синтезу відповідних м-РНК. Метаболічні ефекти гормону росту розвиваються повільно, що свідчить про провідне значення соматотропіну в поступовій адаптації організму до голодування.

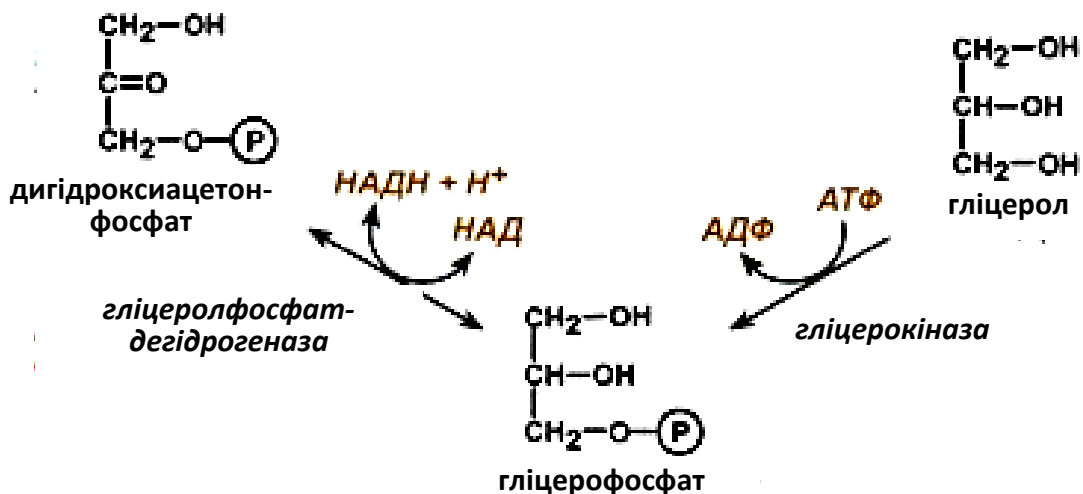
Ліполіз в інших тканинах (м'язах, печінці) регулюється за подібними нейрогормональними механізмами.

### Катаболізм гліцеролу та енергоефект його окислення

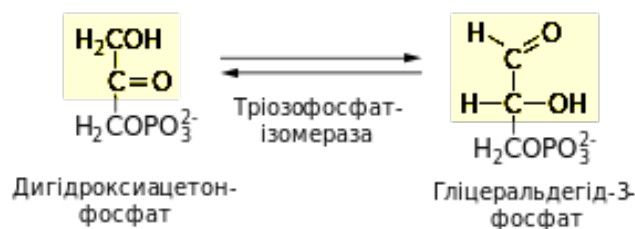
Гліцерол, який вивільняється під час гідролізу триацилгліцеролів або гліцерофосфоліпідів, захоплюється переважно печінкою і метаболізується за такими шляхами:

- окислюється в аеробних чи анаеробних умовах
- використовується як субстрат для синтезу глюкози в глюконеогенезі
- повторно використовується для біосинтезу різних класів гліцеридів.

Включенню гліцеролу до будь-якого з зазначених шляхів його метаболічних перетворень передую активация, яка полягає в його фосфорилуванні під дією *гліцеролкінази* за участю АТФ з утворенням **гліцеролфосфату**, який потім окислюється *гліцеролфосфатдегідрогеназою* (кофермент НАД) з утворенням **дигідроксиацетонфосфату** (ці дві ферментативні реакції аналогічні відповідним реакціям при синтезі ТАГ).

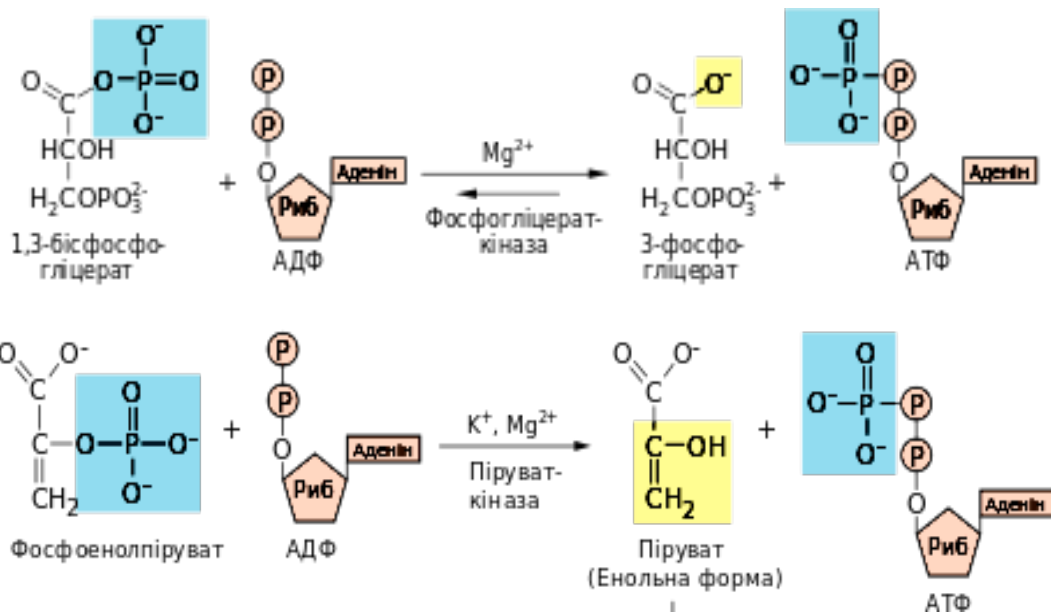


В подальшому дигідроксиацетонфосфат під дією *тріозофосфатізомерази* ізомеризується до **гліцеральдегід-3-фосфату**, який є одним з центральних метаболітів гліколізу та глюконеогенезу. Тому всі подальші перетворення гліцераль-3-фосфату, утвореного при окисленні гліцеролу, співпадають з метаболізмом його аналогу по відповідних шляхах обміну вуглеводів.



**Енергетичний ефект** окислення гліцеролу в **анаеробних умовах** становить всього **одну молекулу АТФ**. Хоча (як і в анаеробному гліколізі) в фосфогліцераткіназній та піруваткіназній реакціях синтезуються дві молекули АТФ (субстратне фосфорилування), необхідно враховувати, що одна молекула АТФ витрачається на активацию гліцеролу в першій реакції (при утворенні гліцеролфосфату). Нижче наведені схеми обох кіназних реакцій.





**Енергетичний баланс** повного окислення гліцеролу в аеробних умовах становить **22 молекули АТФ**, в т.ч.:

- 2 молекули АТФ утворюються шляхом субстратного фосфорилування (як і в анаеробних умовах) в 2 кіназних реакціях, розглянутих вище
  - ще 9 АТФ (3x3) синтезується в дихальному ланцюзі (окисне фосфорилування) з трьох молекул НАД-Н, утворених у відповідних реакціях гліколітичного шляху (одна молекула НАД-Н – при окисненні гліцерофосфату, друга – при окисненні гліцеральдегід-3-фосфату, а третя – під час окисного декарбоксілювання пірувату з перетворенням його в ацетил-КоА)
  - окислення ацетил-КоА до  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$  в циклі Кребса дає ще 12 АТФ.
- Їх сума складає 23 молекули АТФ, з яких (як і в попередньому випадку) необхідно вирахувати одну молекулу АТФ, що була витрачена на активацію гліцеролу.

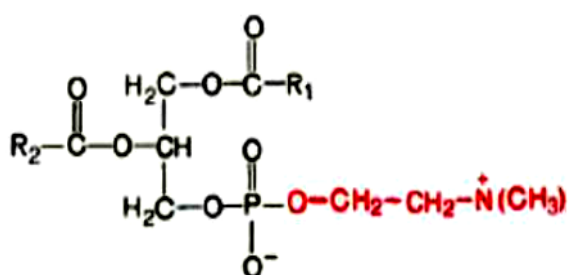
### Загальна характеристика гліцерофосфоліпідів та особливості їх обміну

На відміну від тригліцеридів і вищих жирних кислот полярні ліпіди не є істотним енергетичним матеріалом. Вони відіграють важливу роль в структурі та функціях біологічних мембран, внутрішньоклітинній регуляції метаболізму, проведенні нервових імпульсів, згортанні крові, імунологічних реакціях, процесах клітинної проліферації і регенерації тканин, формуванні ліпопротеїдних комплексів, активації мембранних і лізосомальних ферментів, в перенесенні електронів в дихальному ланцюзі мітохондій.

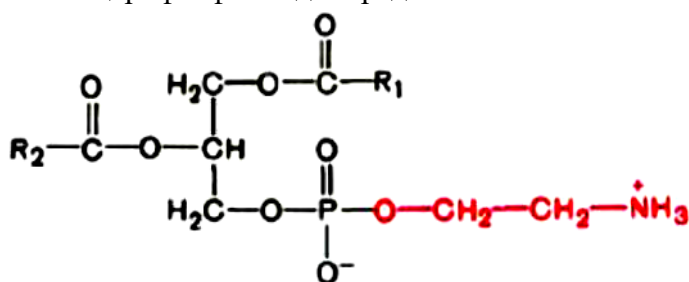
В цілому, полярні фосфоліпіди в організмі (залежно від спирту, що входить до їх складу!) представлені двома класами – **гліцерофосфоліпіди** і **сфінгофосфоліпіди** (в них замість гліцерину міститься двохатомний аміно-спирт сфінгозин. Їх представники – **сфінгомієліни**).

Спільною ознакою всіх фосфоліпідів є їхня **амфіфільність**: вони мають гідрофільну та гідрофобну частини, що власне й робить їх полярними. Така будова, насамперед, дозволяє їм утворювати в водному (полярному) середовищі міцели та двошарові структури, які складають основу біологічних мембран. Тому в організмі вони використовуються, головним чином, для пластичних функцій, являючись (разом з холестерином) обов'язковими структурними компонентами клітинних та органельних біомембран. Для фосфоліпідів, як і для інших структурних компонентів біомембран, характерним є постійне оновлення, тобто стан динамічної рівноваги між їхнім синтезом і катаболізмом. Фосфоліпіди інтенсивно оновлюються в активно функціонуючих тканинах (печінці, нервовій тканині, ендо- та екзокринних залозах тощо). Крім цього, в складі їх молекул (в положенні 2) часто містяться поліненасичені ейкозанові (C20) жирні кислоти, з яких, за необхідності, синтезуються високо активні тканеві гормони **ейкозаноїди**.

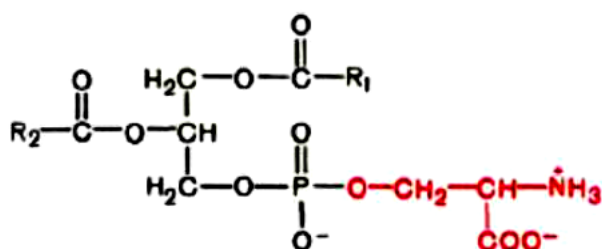
Гліцерофосфоліпіди містять в своєму складі два залишки жирних кислот, залишок ортофосфорної кислоти і, зв'язану з нею полярну частину (азотовмісні сполуки, серин, інозитол). Найбільш поширені представники гліцерофосфоліпідів представлені нижче:



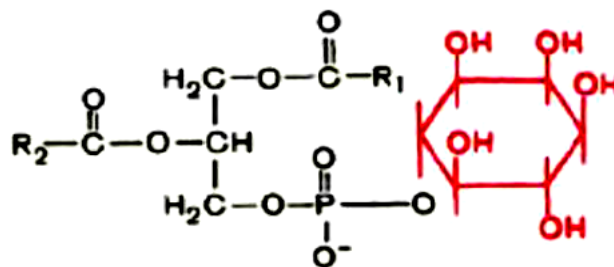
Фосфатиділхолін (лецитин)



Фосфатиділетаноламін



Фосфатидсерин

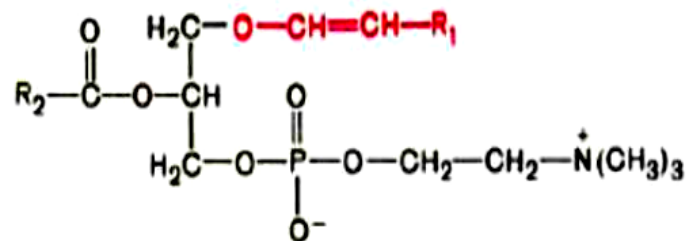
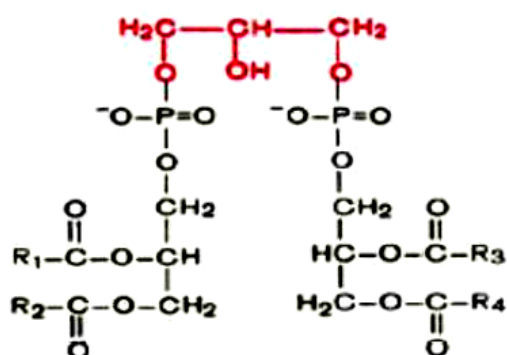


Фосфатиділінозитол

Крім вище зазначених гліцерофосфоліпідів, які мають «класичну» структуру, серед них досить розповсюджені і специфічні за будовою представники – це, насамперед, **кардіоліпіни** та **плазмалогени**.

В кардіоліпінах (*дифосфатиділгліцерилах*) дві молекули певного фосфатиділгліцеролу з'єднані між собою гліцирином, формуючи димерну структуру. Вони є важливим компонентом внутрішньої мембрани мітохондрій, необхідним для функціонування численних ферментів енергетичного обміну.

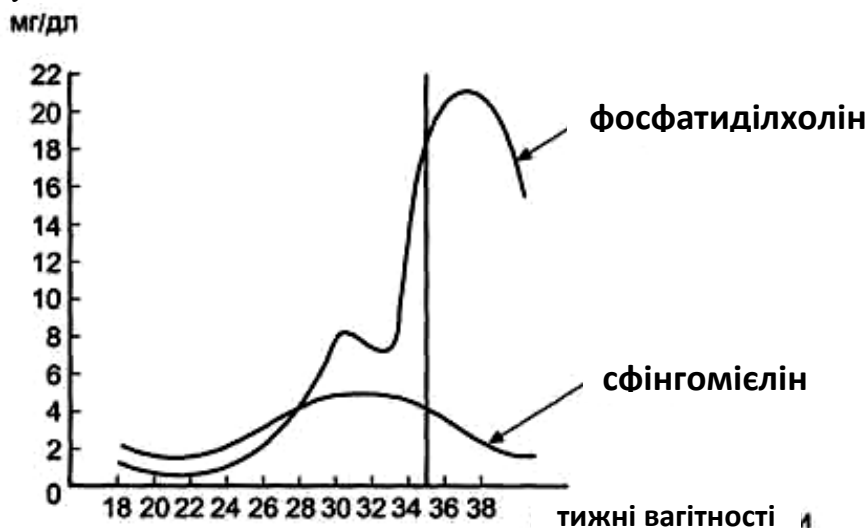
В плазмалогенах (*альдегідогенних ліпідах*) в першому положенні гліцерину знаходиться не жирна кислота, а зв'язаний з ним простим ефірним зв'язком залишок ненасиченого спирту з довгим аліфатичним ланцюгом. Оскільки при їх гідролізі утворюються альдегіди відповідних ненасичених спиртів, які називають **плазмалями**, це й визначило їх назву. Основні підкласи плазмалогенів – фосфатидальхоліни, фосфатидальетаноламіни і фосфатидальсерини.



Кардіоліпін (зліва) та плазмалоген

Всі фосфогліцероліпіди проявляють властивості **детергентів** (поверхнево-активних речовин). Тому, зокрема, головним компонентом **легеневого сурфактанту** (по-заклітинного ліпідного шару з невеликою кількістю гідрофобних білків, що вистилає поверхню легеневих альвеол і запобігає злипанню їх стінок під час видиху) є **дипальмітоїлфосфатиділхолін**, який становить близько 80% від усіх фосфоліпідів, що входять до складу сурфактанту. Він синтезується пневмоцитами II типу в процесі ембріонального ро-

звитку, особливо активно в період від 32 до 36 тижнів вагітності. Недостатнє формування сурфактанту у недоношених дітей після народження призводить до розвитку важкого респіраторного дистрес-синдрому. Важливий лабораторний показник нормального розвитку легенів плоду при проведенні пренатальної діагностики – це співвідношення фосфатиділхоліну та сфінгомієліну в амніотичній рідині, яке на 35-му тижні вагітності повинно складати не менше, ніж 4 : 1. Динаміка їх співвідношень на різних термінах вагітності показана на графіку.



### Біосинтез гліцерофосфоліпідів.

Початкові реакції синтезу триацилгліцеролів і гліцерофосфоліпідів співпадають і відбуваються за наявності гліцерину і жирних кислот:

1. Утворення гліцерофосфату через відновлення діоксиацетонфосфату або фосфорильовання вільного гліцерину.

2. Активація вищих жирних кислот за участю ацил-КоА-синтетаз (*тіокіназ*) з утворенням ацил-КоА.

3. Послідовне приєднання до гліцерофосфату двох молекул активованих жирних кислот з утворенням фосфатидної кислоти (ферменти – гліцеролфосфат-ацилтрансфераза та 1-ацилгліцерол-3-фосфат-ацилтрансфераза).

Слід зазначити, що подальшу долю фосфатидної кислоти визначає її жирнокислотний склад: якщо в її структурі містяться насичені і мононенасичені кислоти (пальмітинова, стеаринова, пальмітолеїнова, олеїнова), то вона «направляється» на синтез ТАГ, а фосфатидна кислота з поліненасиченими жирними кислотами (ліноленова, арахідонова, кислоти ω3-ряду) є попередником фосфоліпідів.

4. Далі фосфатидна кислота дефосфорильовується під дією фосфатидатфосфогідролази з утворенням 1,2-діацилгліцеролу.

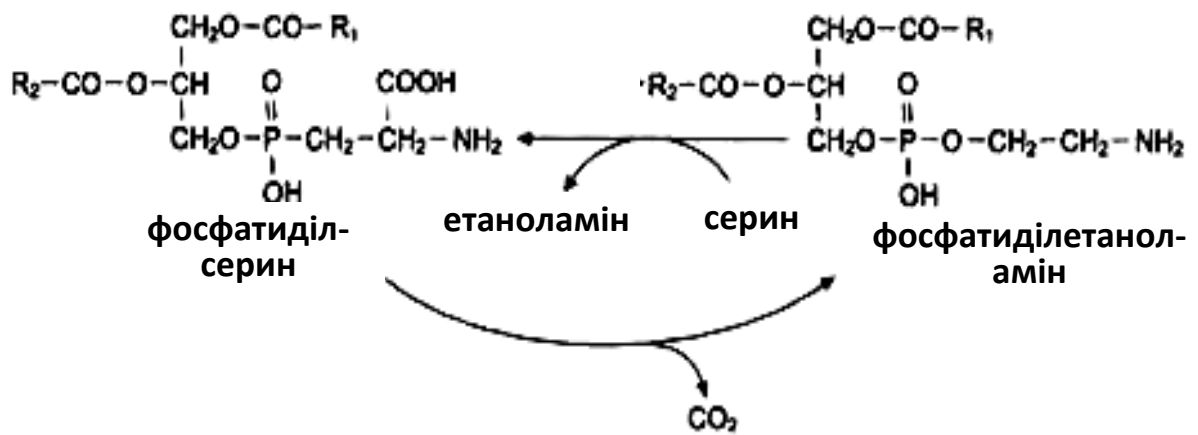
Подальші перетворення 1,2-діацилгліцеролу можуть йти різними шляхами.

Один з варіантів – це попередня активація майбутнього полярного компоненту фосфоліпиду – етаноламіну, холіну або серину, які за допомогою високо енергетичного нуклеотиду ЦТФ перетворюються відповідно в ЦДФ-етаноламін, ЦДФ-холін та ЦДФ-серин.

Далі з утвореними активними ЦМФ-похідними взаємодіє діацилгліцерол, при цьому виділяється ЦМФ і утворюється відповідний гліцерофосфоліпід.

Дані реакції аналогічні активації глюкози або галактози шляхом взаємодії з нуклеотидом УТФ, тобто подібно до того, як уридинтрифосфат бере участь в створенні високо активних нуклеотидних похідних в обміні вуглеводів, ЦТФ виступає в якості аналогічного важливого компоненту в біосинтезі ліпідів.





Існує ще один шлях синтезу фосфатидилхоліну, в якому ЦТФ використовується в якості переносника не фосфоетаноламіну, а безпосередньо фосфохоліну. Його називають шляхом реутилізації холіну або його «рятівним» (salvage) шляхом, адже він запобігає безповоротній втраті цінного холіну, який вивільняється при розщепленні ацетилхоліну та інших холіновмісних сполук.

В даному випадку, на першому етапі вільний холін попередньо активується під дією холінкінази з утворенням фосфохоліну:



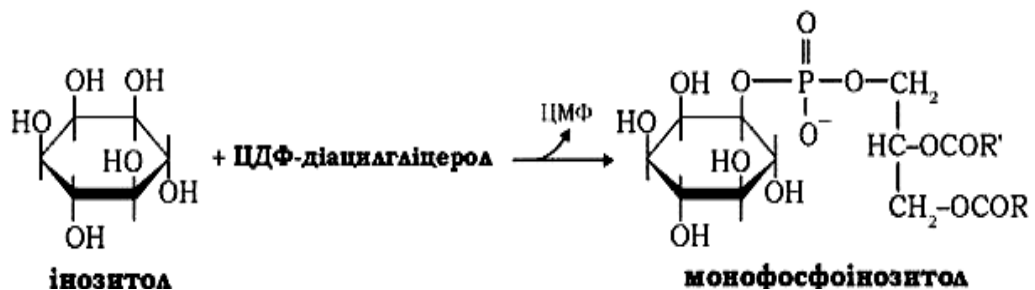
Потім фосфохолін реагує з ЦТФ, утворюючи цитидиндифосфатхолін:



В подальшому ЦДФ-холін взаємодіє з 1,2-дигліцеридом, в результаті чого й утворюється фосфатидилхолін:



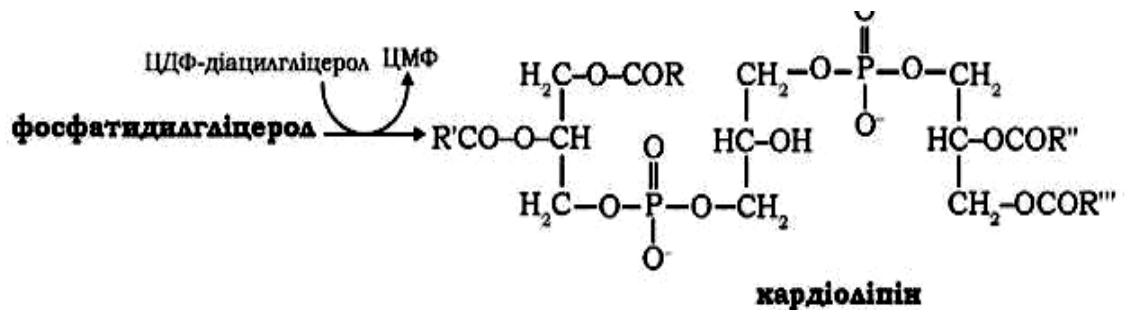
При біосинтезі **фосфоінозитидів** фосфатидиловий залишок з молекули ЦДФ-діацилгліцеролу за допомогою відповідних ферментів (трансфераз) переноситься на інозитол з утворенням монофосфоінозитолу:



Далі монофосфоінозитолі можуть перетворюватись в ди- та поліфосфоінозитолі шляхом фосфорилування вільних гідроксильних (-ОН) груп інозитолу за участю АТФ. Наприклад, фосфатиділінозитол поетапно фосфорилується до фосфатиділінозитол-4-монофосфату та фосфатиділінозитол-4,5-біфосфату.

Поліфосфоінозитолі – обов'язкові компоненти ліпідного бішару плазматичних мембран – водночас є попередниками **вторинних месенджерів** (внутрішньоклітинних посередників передачі сигналів). Численні зовнішньоклітинні сигнальні молекули (гормони, нейромедіатори, фактори росту, імуноглобуліни, антигени та ін.) при взаємодії зі своїми рецепторами викликають активацію фосфоліпази С, яка гідролізує фосфатиділінозитол-4,5-бі-фосфат до діацилгліцеролу та інозитол-1,4,5-трифосфату – вторинних посередників регуляції вмісту внутрішньоклітинного кальцію, активації ц-ГМФ та змін клітинного метаболізму.

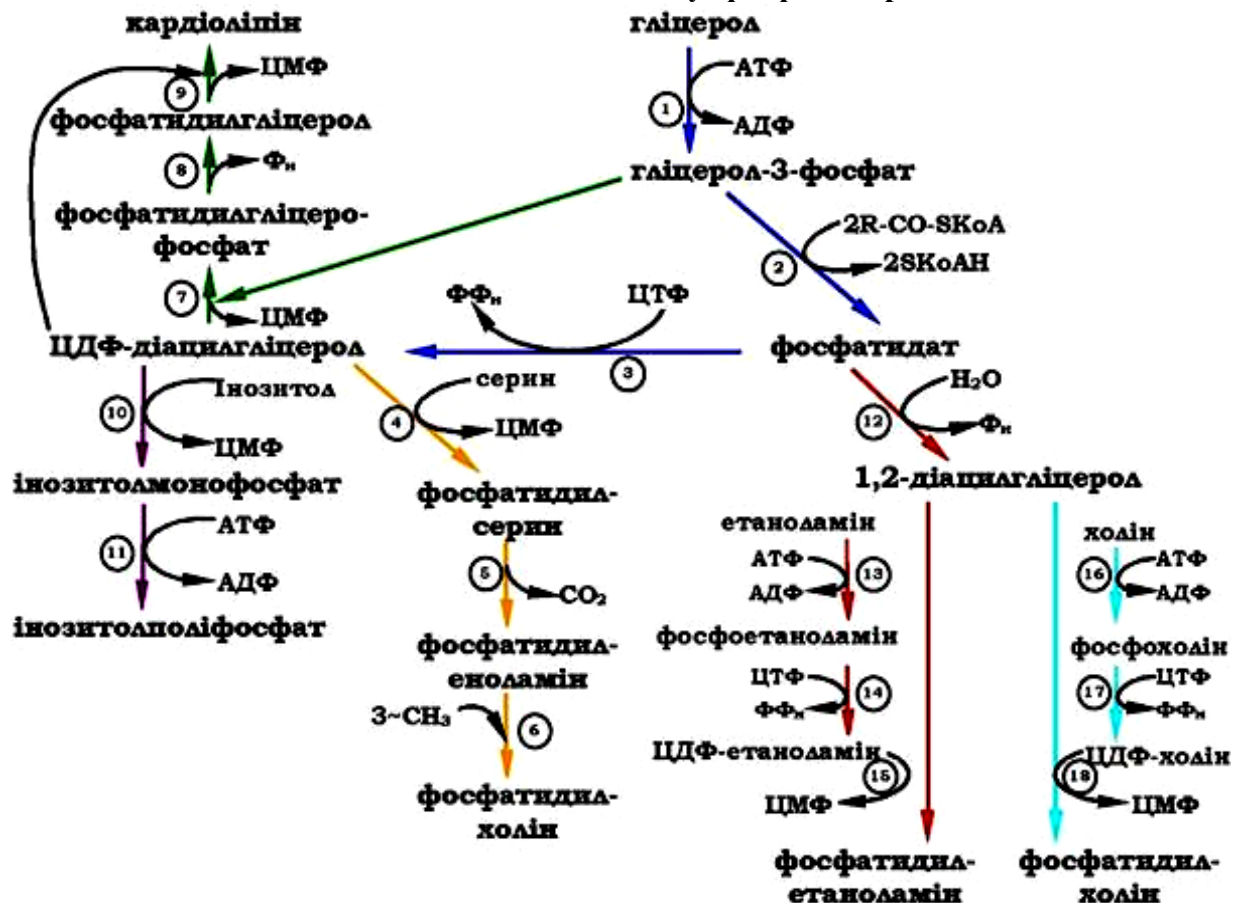
**Кардіоліпіни** – головні фосфоліпіди мітохондріальних мембран – синтезуються шляхом взаємодії ЦДФ-діацилгліцеролу з молекулою фосфатидилгліцеролу:



Синтезовані будь-яким шляхом фосфоліпіди за допомогою цитоплазматичних ліпід-транспортних білків переносяться до мембран і вбудовуються на місце старих молекул.

Важливим моментом є те, що, *внаслідок конкуренції за спільні (однакові) проміжні субстрати (!)* на шляхах синтезу фосфоліпідів і триацил-гліцеролів, всі речовини, які сприяють синтезу фосфоліпідів, автоматично перешкоджають надмірному накопиченню ТАГ в тканинах. Такі речовини називаються **ліпотропні фактори**. До них відносяться холін, інозитол, серин, метіонін, вітаміни – тетрагідрофолієва кислота (В9), метилкобаламін (В12), піридоксальфосфат (активна форма вітаміну В6 – полегшує декарбоксілювання серинфосфатидів) та ін.

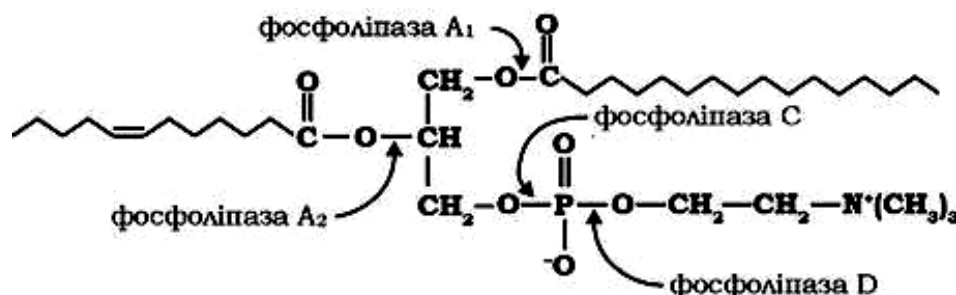
**Схема основних шляхів синтезу фосфогліцероліпідів**



Катаболізм фосфоацилгліцеролів здійснюється гідролітичним шляхом за участю цілої групи ферментів **фосфоліпаз-ацилгідролаз** (A1, A2, C та D). Дані гідролази (особливо C і D) характеризуються позиційною специфічністю і стереоспецифічністю до зв'язків, які гідролізують. Це пояснюється тим, що не всі складнофірні зв'язки в молекулі фосфогліцеридів подібні до тригліцеридних. Два перші з них – дійсно аналогічні відповідним зв'язкам ТАГ, оскільки вони також утворені вищими жирними кислотами та первинно- чи вторинно-спиртовими (-OH) групами гліцеролу, тому й фосфоліпази A1 та A2 – це аналоги три-, ди- та моноацилгліцероліпаз (у них в шифрі ферментів співпадають клас,

підклас та підпідклас – КФ. 3.1.1.X). Проте третій та четвертий ефірні зв'язки в молекулі фосфогліцеридів утворені одним залишком ортофосфату, який взаємодіє з гідроксилом гліцеролу (третій зв'язок) та ОН-групою певного полярного компонента фосfolіпиду (етаноламіну, холіну, серину, інозиту та ін) – четвертий зв'язок. Тобто в даному випадку ортофосфорна кислота утворює подвійний складний ефір (диестер) з різними речовинами. Тому фосфоліпази С та D, які з відповідних сторін гідролізують його, відносяться до підпідкласу фосфодіестераз – КФ. 3.1.4.X.

Місця дії відповідних фосфоліпаз показані на схемі.



## ЛЕКЦІЯ № 4

**ТЕМА: Обмін стероїдів та кетонових тіл. Регуляція обміну ліпідів.**

**Вищі жирні кислоти** – це основні гідрофобні компоненти простих та складних ліпідів. Вони є довголанцюговими органічними молекулами, що містять полярну карбоксильну групу і довгий неполярний вуглеводневий «хвіст». ВЖК – обов'язкові структурні компоненти будь-якого омиляемого ліпиду, в молекулі якого ковалентно з'єднані з відповідним спиртом. Разом з тим, в невеликих кількостях кислоти виявляються й у вільній формі (НЕЖК – неетерифіковані жирні кислоти).

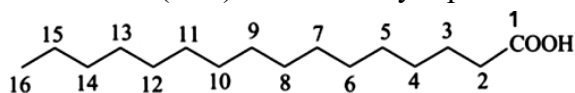
Жирними кислотами взагалі вважаються монокарбонові кислоти, починаючи з масляної кислоти (C4), хоча кислоти, отримані безпосередньо з тваринних жирів, мають вісім (каприлова кислота) та більше атомів карбону. Всі жирні кислоти умовно поділяються на **нижчі** (до 7 атомів карбону), **середні** (8-12 атомів карбону) та **вищі** (більше дванадцяти атомів). Насичені жирні кислоти з довжиною ланцюга понад 10 атомів вуглецю при кімнатній температурі є твердими речовинами, а ненасичені – рідинами. В організмі людини найпоширеніші насичені жирні кислоти – це пальмітинова (C16) і стеаринова (C18). Більш короткі (C12-C14) та наддовгі (C24-C28) кислоти зустрічаються лише в невеликій кількості. Кількість атомів карбону в природних вищих жирних кислотах в основному парна, що, головним чином, зумовлене особливостями їх біосинтезу за участю двохвуглецевого ацетил-КоА.

З різних ліпідів виділено понад 300 жирних кислот, які відрізняються між собою за довжиною ланцюга, числом і положенням подвійних зв'язків, а також наявністю в вуглеводневих ланцюгах деяких з них гідрокси- чи кето-груп, бокових розгалужень, циклічних структур та ін.

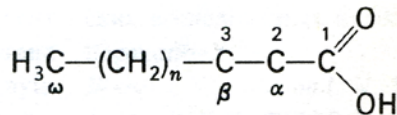
Вищі жирні кислоти малозчинні у воді, а їх натрієві і калієві солі (мила) – розчинні. Вони є детергентами (поверхнево-активними речовинами), легко утворюють міцели.

За властивостями вищі жирні кислоти – це амфифільні сполуки, які містять одну гідрофільну карбоксильну групу, яка досить легко депротонується (особливо в лужному середовищі), і довгий гідрофобний вуглеводневий ланцюг. Оскільки кути між одинарними валентними зв'язками у вуглеводневому ланцюгу кислот складають 109°, структурну формулу будь-якої насиченої кислоти зображують у вигляді зигзагоподібної прямої ламаної

лінії, атоми карбону в якій нумерують, починаючи з карбоксильної групи. Нижче наведена структурна формула пальмітинової (C16) кислоти з нумерацією атомів:



Застосовується також ще один спосіб нумерації атомів карбону вуглеводневого ланцюга жирних кислот за допомогою маленьких літер грецького алфавіту, причому в такому випадку позначення починається з атома вуглецю, сусіднього з карбоксильною групою (!). Особливості цих двох варіантів нумерації представлені на схемі:



Ковалентні зв'язки між атомами карбону в молекулах жирних кислот можуть бути одинарними або подвійними. Вуглеводнені ланцюжки кислот з одинарними зв'язками мають максимально можливу кількість атомів гідрогену, тому такі кислоти називаються **насиченими**. Кислоти з одним подвійним зв'язком в їх ланцюжку іменують **мононенасиченими**, а з двома та більше подвійними зв'язками, які розташовуються в їх молекулі через одну метиленову ( $-\text{CH}_2-$ ) групу, – **поліненасиченими**.

Жирні кислоти розрізняються за кількістю атомів карбону в ланцюзі, а ненасичені кислоти – ще й за кількістю і положенням подвійних зв'язків в молекулі та за їх конформацією. Як правило, в природних кислотах – це **цис**-конформація, тобто обидва ацильні фрагменти в їх молекулі знаходяться по одну сторону подвійного зв'язку. Така конфігурація робить вуглеводневий ланцюг ненасиченої жирної кислоти вкороченим в довжину та вигнутим, що порушує впорядковане розташування насичених радикалів жирних кислот в фосфоліпідах мембран, знижує температуру плавлення і ін. Жирні кислоти з декількома подвійними зв'язками займають більший геометричний простір в ліпідному бішарі мембран та є більш жорсткими, ніж насичені кислоти.

До найбільш поширених **насичених** ВЖК відносяться:

- пальмітинова (C16:0)
- стеаринова (C18:0)
- арахінова (C20:0)

до **мононенасичених**:

- пальмітоолеїнова (C16:1, Δ9)
- олеїнова (C18:1, Δ9)

до **поліненасичених**:

- лінолева (C18:2, Δ9,12)
- α-ліноленова (C18:3, Δ9,12,15)
- арахідонова (C20:4, Δ5,8,11,14)

Перша цифра в дужках вказує на **кількість атомів вуглецю (C)** в молекулі ВЖК, друга цифра (після двокрапки) – на **кількість ненасичених зв'язків** в ній, а цифри після Δ – місця їх розташування.

Існує два способи їх нумерації: традиційний **хімічний** (ІЮПАК) – відносно **першого атому вуглецю** ланцюга (позначається через грецьку букву Δ "дельта") та **біохімічний (біологічний)** – відносно його **останнього атому** (позначається буквою ω "омега"). Це зумовлене тим, що фізіологічні властивості незамінних полієнових жирних кислот залежать, головним чином, від найбільш віддаленого від карбоксильної групи подвійного зв'язку, положення якого залишається незмінним при їх метаболізмі. Тому біохіміки зазначають загальну кількість атомів вуглецю, кількість подвійних зв'язків і вказують положення лише найбільш віддаленого подвійного зв'язку, наприклад для α-ліноленової кислоти – це 18:3 ω-3 (для порівняння в ІЮПАК вона позначається – C18:3, Δ9,12,15). Таким чином з'явилися певні біогенетичні родини кислот, які називають **ω-3**, **ω-6** та **ω-9** ненаси-



ченими кислотами, що вказує на шлях їх біосинтезу і метаболізму. Найбільше значення мають перші два сімейства, котрі власне і є незамінними (есенціальними):

**ω3-жирні кислоти** (містяться в риб'ячому жирі):

- α-ліноленова (C18:3, Δ9,12,15)
- тімнодонова (ейкозопентаєнова, C20:5, Δ5,8,11,14,17)
- клупанодонова (докозопентаєнова, C22:5, Δ7,10,13,16,19)
- цервонова (докозогексаєнова, C22:6, Δ4,7,10,13,16,19).

**ω6-жирні кислоти** (містяться в рослинних оліях, об'єднані під назвою **вітамін F**):

- лінолева (C18:2, Δ9,12)
- γ-ліноленова (C18:3, Δ6,9,12)
- арахідонова (ейкозотетраєнова, C20:4, Δ5,8,11,14).

Насичені жирні кислоти входять до складу нейтральних жирів, де виконують функцію депонування енергії. В протипагу цьому, головним структурним компонентом внутрішнього гідрофобного шару біологічних мембран, що визначає властивості мембран в цілому, є переважно ненасичені жирні кислоти фосфоліпідів та сфінголіпідів.

Вищі жирні кислоти, які входять до складу простих та складних ліпідів, характеризуються наступними найбільш характерними особливостями:

- є монокарбонними
- містять парне число вуглецевих атомів в ланцюгу
- їх вуглеводневі ланцюги лінійні (відсутність розгалужень)
- характерна цис-конформація подвійних зв'язків (за їх наявності)
- якщо в складі жирної кислоти є два та більше подвійних зв'язків, то вони розташовуються через метиленову (-CH<sub>2</sub>-) групу.

Вміст вищих жирних кислот в харчовому раціоні повинен бути збалансованим: 10-20% поліненасичених, 50-60% мононенасичених і 30% насичених жирних кислот. Це співвідношення забезпечується при використанні 1/3 рослинних і 2/3 тваринних жирів.

Особливості структури та назви найпоширеніших в природі ВЖК представлені в таблиці.

Тривіальна назва, брутто-формула	Назва за Женевською номенклатурою, структурна формула
<b>Насичені</b>	
Пальмітинова C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> COOH	Гексадеканова CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -C(=O)OH
Стеаринова C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> COOH	Октадеканова CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -C(=O)OH
<b>Ненасичені</b>	
Олеїнова C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> COOH	9-Октадецена CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -C(=O)OH
Лінолева C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> COOH	9,12-Октадекадієнова CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -C(=O)OH
Ліноленова C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> COOH	9,12,15-Октадекатрієнова CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -C(=O)OH
Арахідонова C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> COOH	5,8,11,14-Ейкозатетраєнова CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(=O)OH

### Катаболізм насичених вищих жирних кислот з парним числом атомів карбону

При потребі клітин в енергії, в адипоцитах (під дією адреналіну, глюкагону, адренкортикотропіну та ін.) запускається процес ліполізу тригліцеридів, і вивільнені з них вищі жирні кислоти, переважна більшість яких є насиченими та з парним числом атомів карбону, виділяються в кровотік. Отримання енергії відбувається шляхом їх подальшого окислення в мітохондріях. Загально визнаною теорією, яка пояснює механізм окислення жирних кислот в організмі, є теорія німецького біохіміка Франца Кноопа (1904), котрий одним з перших звернув увагу, що до складу природних жирів завжди входять жирні кислоти з парним числом вуглецевих атомів. Цей факт він пояснив тим, що жирні кислоти в організмі можуть переходити одна в одну чи метаболізуватись, одночасно втрачаючи або приєднуючи щоразу не менше двох атомів вуглецю. Звідси випливає, зокрема, що при їх окисненні хімічні перетворення відбуваються з третім від карбоксильної групи кислоти ( $\beta$ -атомом) карбону, тому Ф. Кнооп назвав даний процес  **$\beta$ -окисленням жирних кислот**.

Просторово і функціонально  $\beta$ -окислення тісно пов'язане з циклом трикарбонових кислот та дихальним ланцюгом – воно активно протікає в мітохондріях клітин лише в аеробних умовах.

Доставка жирних кислот до місць їх окислення відбувається досить складним шляхом:

- транспорт кров'ю здійснюється за участю альбумінів
- в межах цитозолу жирні кислоти переносяться спеціальними білками-транспортерами FABP (**fatty acid binding proteins**)
- їх трансмембранний перенос з цитозолу в мітохондрії здійснюється за допомогою **карнітину**.

За механізмом протікання,  $\beta$ -окислення вищих жирних кислот – це процес поступового вкорочення довгого вуглеводного ланцюга молекули певної жирної кислоти внаслідок послідовних повторних ферментативних відщеплень від неї двовуглецевих фрагментів у вигляді активної форми оцтової кислоти – **ацетил-КоА**. Таким чином,  $\beta$ -окислення ВЖК протікає у вигляді **ітерацій**, тобто багаторазових повторень однакових дій (хімічних перетворень).

Теорія Ф. Кноопа в загальному правильно пояснила сутність процесу, проте важливими є два уточнення. По-перше, для того, щоб піддатися катаболізму, жирна кислота повинна активуватись. По-друге, «відрізання» двох атомів вуглецю від її молекули – це не одночасне явище, а досить складний багатостадійний циклічний процес, який відбувається в чотири етапи.

В цілому катаболізм ВЖК представляє собою ряд послідовних стадій:

- активація жирних кислот – утворення ацил-КоА (відбувається в цитоплазмі клітин) і є енергозатратною (забезпечується енергією гідролізу макроергічних зв'язків АТФ)
- трансмембранний перенос ацил-КоА (транспортування через подвійну мембрану мітохондрії за допомогою карнітину)
- власне сам процес його  $\beta$ -окислення в матриксі мітохондрій з утворенням певної кількості молекул ацетил-КоА (в залежності від числа атомів карбону в молекулі ВЖК) та відновлених форм коферментів дегідрогеназ – ФАД-Н<sub>2</sub> і НАД-Н
- окислення ацетил-КоА в циклі трикарбонових кислот до CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O.

На **I стадії** здійснюється активація жирних кислот шляхом їх зв'язування з коферментом А за участю відповідних **ацил-КоА-синтез (тіокіназ)** з використанням енергії АТФ. Реакція протікає в два етапи і вимагає присутності АТФ, HS-КоА та Mg<sup>2+</sup>. Спочатку жирна кислота взаємодіє з АТФ з утворенням **ациладенілату**, який потім безпосередньо реагує з HS-КоА. На сьогодні відомі декілька тіокіназ, специфічних до жирних кислот з різною довжиною вуглеводного ланцюга. Ці ферменти в клітинах прокариот прикріплені до клітинної мембрани, а в еукариот – до зовнішньої мембрани мітохондрій.

При цьому АТФ гідролізується до АМФ (!) з вивільненням двох залишків фосфатної кислоти.

На **II стадії** утворений ацил-КоА переноситься через мембрану мітохондрій за допомогою карнітину ( $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -триметиламіномасляна кислота) та ферментів карнітин-ацилтрансфераз: в цитозолі (за участі цитозольної карнітин-ацилтрансферази I) утворюється ацилкарнітин, який здатний транспортуватися через мембрану мітохондрій, а в мітохондріях під дією аналогічної мітохондріальної карнітин-ацилтрансферази II відбувається зворотній процес, і ацил-КоА вивільняється. Особливо велике значення для організму карнітин має у внутрішньоутробному періоді і в перші роки життя.

**III стадія** (власне процес  $\beta$ -окислення), як зазначалось, включає в себе декілька послідовних етапів, які циклічно повторюються, щоразу призводячи до утворення ацетил-КоА та вкорочення вуглеводневого ланцюга вихідної жирної кислоти на 2 атоми карбону.

Перший етап – **дегідрогенізація (дегідрування)**. Від кожного з двох атомів вуглецю, сусідніх з карбоксильною групою (C2 і C3 або  $\alpha$ - та  $\beta$ -атоми), відщеплюється по протону й електрону – отже ці карбони окислюються. При цьому утворюється ненасичена (**транс- $\Delta^{2,3}$ -єнольна**) похідна кислоти, яка вступила в процес окислення, тобто між C3 і C2 атомами карбону в її вуглеводневому ланцюзі з'являється подвійний зв'язок ( $-C_3=C_2-$ ). Даний процес відбувається під дією **ФАД-залежних ацил-КоА-дегідрогеназ** (КФ 1.3.8.8.); в якості простетичної групи вони містять **флавінаденіндинуклеотид** (активну форму вітаміну B2). В окисленні жирних кислот беруть участь коротко-, середньо-, довго- і дуже довго-ланцюжкові ацил-КоА-дегідрогенази. Три перші з них відносяться до ферментів мітохондріального матриксу, а остання є ензимом, пов'язаним з мітохондріальною мембраною. Відновлений в цій реакції **ФАД-Н<sub>2</sub>** передає отримані ним протони й електрони на кофермент Q дихального ланцюга.

Другий етап – **гідратація**. До утвореного подвійного зв'язку ( $-C_3=C_2-$ ) приєднується вода, причому так, що її гідроксильна група розташовується біля C3 атому вуглецю ( **$\beta$ -вуглець**), а водень – біля C2 атому. Таким чином, за участю ферменту **єноіл-КоА-гідратази** утворюється  **$\beta$ -гідрокси-похідна** вихідної вищої жирної кислоти. Реакція стереоспецифічна – продукт, що утворився, має **L-форму**.

На третьому етапі відбувається повторне окислення (**дегідрогенізація**), але, на відміну від попереднього випадку, обидва протони та електрони відщеплюються від одного атому –  **$\beta$ -вуглецю (!)**, тобто його гідроксильна група ( $C-OH$ ) окислюється до карбонільної ( $C=O$ ), і, відповідно,  **$\beta$ -гідрокси-похідна** вищої жирної кислоти перетворюється в її  **$\beta$ -кето-похідну**. Ця реакція каталізується **НАД-залежною L- $\beta$ -гідроксиацил-дегідрогеназою** (КФ 1.1.1.35). Як і при попередньому окисленні, відновлений кофермент **НАД-Н** передає отримані ним протон та електрони на дихальний ланцюг.

На четвертому етапі від  **$\beta$ -кето-похідної** відділяється двовуглецевий фрагмент у вигляді ацетил-КоА, а нова (вкорочена на два атоми карбону!) жирна кислота конденсується з коферментом А і відправляється на наступну ітерацію циклу, де всі етапи повторюються з нею в тій же послідовності. Дана реакція каталізується **ацил-КоА-ацилтрансферазою ( $\beta$ -кетотілазою)**.

Кінцевими продуктами кожного такого циклу є ФАД-Н<sub>2</sub>, НАД-Н, які передають отримані протони і електрони в дихальний ланцюг для синтезу АТФ, і ацетил-КоА. Таким чином, наприклад, стеаринова (C18) кислота врешті-решт перетворюється на дев'ять молекул ацетил-КоА ( $9 \times C_2$ ), причому це відбувається за вісім (!) послідовних відщеплень двовуглецевих фрагментів. Сумарне рівняння окислення стеаринової кислоти має наступний вигляд:



Накінець, на заключній **IV стадії** кожна з молекул ацетил-КоА конденсується з щавлево-оцтовою кислотою з утворенням лимонної кислоти, вступаючи, таким чином, в

цикл трикарбонових кислот Кребса, де повністю окислюється до кінцевих сполук (вуглекислого газу та води).

### Особливості $\beta$ -окислення ненасичених жирних кислот.

В загальному плані, такі вищі жирні кислоти окислюються за тим же механізмом, що й насичені жирні кислоти з парним числом атомів карбону. Зокрема, процеси їх транспортування кров'ю, активації (утворення ацил-КоА) та переносу в мітохондрії за допомогою карнітину співпадають повністю. Певні розбіжності виникають на деяких стадіях III етапу та на IV етапі. Всі вони обумовлені відмінностями в структурі їх вуглеводневих ланцюгів. Загалом, швидкість катаболізму таких кислот набагато вища, ніж насичених, що обумовлено наявністю подвійних зв'язків. Якщо взяти за еталон швидкість окислення стеаринової кислоти, то швидкість окислення олеїнової в 11, лінолевої в 114, ліноленої в 170, а арахідонової майже в 200 разів вища.

Окислення ненасичених кислот до місця розташування першого подвійного зв'язку протікає аналогічно  $\beta$ -окисленню насичених ВЖК. Але при цьому, послідовне відщеплення двовуглецевих фрагментів до подвійного зв'язку часто дає  $\Delta^{3,4}$ -єноіл-КоА, а не потрібний для продовження деградації ВЖК  $\Delta^{2,3}$ -єноіл-КоА, тому необхідне переміщення подвійного зв'язку (перетворення ненасичених 3,4-ізомерів в 2,3-ізомери). Крім цього, в багатьох природних ненасичених кислотах один чи декілька подвійних зв'язків мають *цис*-конфігурацію. А для участі в  $\beta$ -окисленні необхідна їх *транс*-конфігурація (адже субстратом для ферменту єноіл-КоА-гідратази в циклах ітерації є *транс*- $\Delta^{2,3}$ -єноіл-КоА). Тому, крім переміщення даного зв'язку необхідна ще й зміна його конфігурації – перевод *цис*- в *транс*-форму. На сьогодні вважається, що обидва ці перетворення каталізуються одним ферментом  $\Delta^{3,4}$ -*цис*- $\Delta^{2,3}$ -*транс*-єноіл-КоА-ізомеразою (КФ 5.3.3.8), оскільки вони відбуваються одночасно.

В випадках, коли вище зазначені перетворення неможливі, такі подвійні зв'язки частково відновлюються за допомогою **НАДФ-залежної 2,4-дисеніл-КоА-редуктази** (КФ 1.3.1.34), при цьому з двох таких зв'язків утворюється один, розташований між ними, і подальша деградація видозміненої жирної кислоти відбувається за звичайним механізмом.

Інколи буває потрібний ще один додатковий фермент  **$\beta$ -гідроксиацил-КоА-епімераза**, який забезпечує зворотні перетворення D, L-стереоізомерів, роблячи їх доступними для дії стереоспецифічної **НАД-залежної L- $\beta$ -гідроксиацил-дегідрогенази** (фермент III етапу процесу  $\beta$ -окислення ВЖК).

### Особливості $\beta$ -окислення жирних кислот з непарним числом атомів карбону

В цілому, жирні кислоти з непарним числом вуглецевих атомів, як і попередні, окислюються таким же чином, як і жирні кислоти з парним числом вуглецевих атомів, з тією лиш різницею, що на останньому етапі  $\beta$ -окислення розщеплюється не «стандартна» C4- $\beta$ -кетопохідна, яка дає дві молекули ацетил-КоА, а C5- $\beta$ -кетопохідна, утворюючи по одній молекулі ацетил-КоА (C2) та пропіоніл-КоА (C3).

Отриманий тривуглецевий фрагмент – пропіоніл-КоА – утилізується в циклі трикарбонових кислот, куди він включається після попереднього перетворення в сукциніл-КоА, яке здійснюється за допомогою трьох послідовних ферментативних реакцій.

Спочатку під дією **пропіоніл-КоА-карбоксилази** (КФ 4.1.1.41) відбувається карбоксилювання пропіоніл-КоА з утворенням **S-метил-малоніл-КоА** (реакція супроводжується гідролізом АТФ). Коферментом цього ферменту служить **біотин** (вітамін B7).

Дана реакція стереоспецифічна – її продуктом є S-ізомер, який за участю **метил-малоніл-КоА-епімерази** (КФ 5.1.99.1) перетворюється в необхідний для подальших дій R-ізомер.

В останній реакції під дією ферменту **метил-малоніл-КоА-мутази** (КФ 5.4.99.2) утворений **R-метил-малоніл-КоА** перетворюється в **сукциніл-КоА**, який далі вступає в цикл Кребса, оскільки є його природним інтермедіатом. Коферментом даної мутази є похідна вітаміну B12 – **дезоксиденозилціанокобаламін**.

Окрім цього, сукциніл-КоА є одним з вихідних субстратів, необхідних для синтезу **протопорфірину IX** – основи гему, цитохрому С та інших порфіриновмісних сполук. Конденсація сукциніл-КоА та гліцину з утворенням  **$\delta$ -амінолевулінової кислоти** – перша (визначальна) реакція цього процесу.

### **Енергоефект $\beta$ -окислення насичених вищих жирних кислот з парним числом атомів карбону**

Обґрунтування формули розрахунку енергоефекту окислення:

- загальна кількість утворених ацетил-КоА (оскільки вони є двохвуглецевими фрагментами) буде дорівнювати числу атомів карбону в молекулі вихідної жирної кислоти поділеному на 2 – позначим його літерою **n**

- при повному окисленні 1 моля ацетил-КоА в циклі Кребса синтезується 12 молей АТФ, значить при окисленні **n** молей ацетил-КоА утвориться **12xn** молей АТФ

- число циклів  $\beta$ -окислення (тобто кількість відщеплень двохвуглецевих фрагментів) буде дорівнювати **(n - 1)**, тому що розщеплення залишкового чотирьохвуглецевого ланцюга жирної кислоти навпіл в останньому циклі призводить до утворення одразу 2 двохвуглецевих фрагментів ( $C_4 : 2 = 2 C_2$ )

- при кожному циклі  $\beta$ -окислення утворюється по 1 молю відновлених ФАД-Н<sub>2</sub> і НАД-Н. При передачі ними протонів та електронів на дихальний ланцюг сумарно синтезується 5 молей АТФ (2 моля від ФАД-Н<sub>2</sub> та 3 моля від НАД-Н). Значить за **(n - 1)** циклів синтезується **5x(n - 1)** молей АТФ

Отже, загальна кількість утворених АТФ складе **12xn + 5x(n - 1) = 17xn - 5**.

Проте, як зазначалось, для активації молекул вищих жирних кислот (на I стадії процесу) витрачається енергія гідролізу 1 АТФ до АМФ (!), що за енергозатратами рівносильне «стандартному» розщепленню 2 АТФ до АДФ. Тому з отриманої загальної кількості АТФ необхідно вирахувати 2 АТФ. Таким чином остаточна формула розрахунку енергоефекту  $\beta$ -окислення ВЖК:

$$\Sigma_{\text{АТФ}} = 17xn - 7$$

Загальний енергоефект  $\beta$ -окислення ненасичених вищих жирних кислот в порівнянні з насиченими має всього одну відмінність. Оскільки подвійний зв'язок (один чи декілька) в будь-якій ненасиченій кислоті вже є, то в даних місцях її ланцюгу необхідність першої дегідрогенізації (утворення подвійного зв'язку за участю ФАД) відпадає, а значить в відповідних циклах  $\beta$ -окислення відновлених ФАД-Н<sub>2</sub> не утворюється. Решта реакцій проходять без змін. Кількість «недоотриманих» ФАД-Н<sub>2</sub> відповідає числу подвійних зв'язків, а так як ФАД-Н<sub>2</sub>, передаючи протони й електрони на дихальний ланцюг, забезпечує синтез 2 молей АТФ, то кожний подвійний зв'язок в молекулі ВЖК буде знижувати загальний енергоефект процесу її окислення на 2 АТФ, тобто формула його підрахунку в таких випадках буде мати додатковий елемент:

**$\Sigma_{\text{АТФ}} = 17xn - 7 - 2m$** , де **m** – це кількість подвійних зв'язків в молекулі даної ненасиченої вищої жирної кислоти.

Особливості розрахунку загального енергоефекту  $\beta$ -окислення вищих жирних кислот з непарним числом атомів карбону зумовлені тим, що в результаті тіолозної реакції останнього циклу ітерації в даному випадку утворюються 1 ацетил-КоА (C<sub>2</sub>) і 1 пропіоніл-КоА (C<sub>3</sub>). Тому загальна кількість ацетил-КоА, які утворюються при окисленні таких кислот (після віднімання трьохвуглецевого пропіонільного фрагменту) складе:

$$n = (\Sigma \text{ атомів карбону} - 3) : 2.$$

Кількість циклів ітерації в даному випадку співпадає з кількістю утворених ацетил-КоА, адже кожне відщеплення, включаючи й останнє, приводить до отримання 1 ацетильного залишку.

Утворений в останньому циклі ітерації пропіоніл-КоА, як було зазначено, через ряд проміжних ферментативних реакцій перетворюється в сукциніл-КоА, який в циклі Кребса поступово окислюється до щавлево-оцтової кислоти (оксалоацетату), внаслідок

чого утворюється 1 макроергічна молекула ГТФ (аналог АТФ) та по одному відновленому НАД-Н і ФАД-Н<sub>2</sub>, утилізація яких в дихальному ланцюгу сумарно дає 5 молекул АТФ. Тобто в результаті перетворення сукциніл-КоА в оксалоацетат всього синтезується 5АТФ + 1 ГТФ = 6 макроергів.

Таким чином, загальний енергоефект окислення ВЖК з непарним числом атомів карбону з урахуванням всіх особливостей складе:

$$\Sigma \text{АТФ} = 12\text{хп} + 5\text{хп} + 6 = 17\text{хп} + 6, \text{ де } \text{п} = (\Sigma \text{ атомів карбону} - 3) : 2.$$

### Синтез вищих жирних кислот в клітинах

В загальному вигляді можна виділити наступні етапи біосинтезу ВЖК:

- утворення в матриксі мітохондрій ацетил-КоА (з глюкози та інших моносахаридів, кетогенних амінокислот або при β-окисленні ВЖК)
- перенесення ацетил-КоА з мітохондрій в цитозоль
- утворення малоніл-КоА шляхом карбоксилування ацетил-КоА
- власне сам синтез молекули вищої жирної кислоти.

Вихідним субстратом для синтезу жирних кислот в клітинах служить **ацетил-КоА**, котрий в основному надходить в їх цитозоль з мітохондрій, в матриксі яких він утворюється внаслідок окислювального декарбоксилування пірувату чи β-окислення ВЖК. Відомо, що ацетил-КоА безпосередньо не може дифундувати в цитозоль клітини, так як мітохондріальна мембрана непроникна для нього. Тому спочатку внутрішньомітохондріальний ацетил-КоА конденсується з **оксалоацетатом**, утворюючи **цитрат**. Ця реакція каталізується ферментом **цитрат-синтазою** (ЕС 2.3.3.1) та є абсолютно ідентичною I реакції циклу Кребса. Утворений цитрат переноситься через мембрану мітохондрій в цитозоль за допомогою спеціальної трикарбоксилат-транспортуючої системи.

В цитоплазмі цитрат (з затратою енергії АТФ!) під дією **АТФ-залежної цитрат-ліази** (ЕС 4.1.3.8) реагує з КоА, знову утворюючи **ацетил-КоА** і **оксалоацетат**. Останній за участю цитозольної **НАД-залежної малатдегідрогенази** (ЕС 1.1.1.37) відновлюється до дикарбонової **яблучної кислоти** (малату). Малат за допомогою дикарбоксилаттранспортуючої системи повертається в мітохондрії, де під дією аналогічної мітохондріальної **НАД-залежної малатдегідрогенази** знову окислюється до оксалоацетату, завершуючи цикл. Цікаво, що протилежні напрямки протікання даної реакції (окислення чи відновлення) в мітохондріях та цитозолі визначаються співвідношенням в них НАД-Н/НАД<sup>+</sup>: так в цитоплазмі воно дуже низьке, тому тут малат легко окислюється до оксалоацетату, підвищуючи концентрацію НАД-Н, а в мітохондріях навпаки – співвідношення НАД-Н/НАД<sup>+</sup> досить високе, тому оксалоацетат там легко відновлюється в малат, зменшуючи кількість НАД-Н.

Необхідно пам'ятати, що найважливішою умовою переміщення ацетил-КоА з мітохондрій в цитоплазму та використання його для синтезу ВЖК є достатня кількість АТФ в клітині. Якщо АТФ в клітині мало, то ацетил-КоА розщеплюється в циклі Кребса до СО<sub>2</sub> і Н<sub>2</sub>О, забезпечуючи її енергією.

Слід зауважити, що більш специфічною та важливішою для процесу синтезу ВЖК є **НАДФ-залежна малатдегідрогеназа** (ЕС 1.1.1.82), яка, на відміну від попередніх, переважно знаходиться в цитоплазмі клітин тих тканин, що беруть участь в біосинтезі жирних кислот, оскільки вона (як і **НАДФ-залежна глюкозо-6-фофат-дегідрогеназа** – фермент пентозофосфатного циклу) постачає не НАД-Н, а НАДФ-Н, а саме вони необхідні для синтезу вищих жирних кислот та холестерину.

Крім того, виявлені найбільш універсальні для синтезу ВЖК декарбоксилуючі малатдегідрогенази – вони забезпечують не лише появу відновлених НАДФ-Н, а й одночасно регулюють рівень **вуглекислого газу**, який також необхідний для даного синтезу. Так в мітохондріях і цитоплазмі гепатоцитів та інших клітин, в яких синтезуються ВЖК і

фосфоліпіди, присутня **НАДФ-залежна декарбоксілююча малатдегідрогеназа** (EC 1.1.1.40), що каталізує реакцію:



Підготовча реакція синтезу ВЖК – карбоксілювання ацетил-КоА (утворення малоніл-КоА) – каталізується мультиферментним комплексом – **ацетил-КоА-карбоксілазою**. Комплекс складається зі змінного числа однакових субодиниць, кожна з яких містить **біотин**, **біотинкарбоксілазу**, **карбоксібіотин-переносчий білок**, **транскарбоксілазу** та регуляторний аллостеричний центр. Реакція протікає в дві стадії:

- карбоксілювання біотину за участю АТФ
- перенесення активованої карбоксільної групи на ацетил-СоА з утворенням малоніл-СоА.

Ацетил-СоА-карбоксілаза активується цитратом, а інгібується довголанцюговими ацил-КоА-похідними (ретроінгібування).

Таким чином, для забезпечення безпосередньо самого процесу біосинтезу вищих жирних кислот необхідна наявність в цитоплазмі клітин наступних субстратів: **ацетил-КоА**, **НАДФ-Н**, **CO<sub>2</sub>** та **АТФ** (або готового **малоніл-КоА**).

Мультиферментний комплекс «**синтаза вищих жирних кислот**» (або **пальмітат-синтаза**), який фіксований в цитоплазмі на мембранах ендоплазматичного ретикулюму, в своєму складі містить шість ферментів і спеціальний **ацил-переносчий білок** (АПБ), функція якого полягає в послідовному циклічному переміщенні ацильної групи, що продовжується, від однієї субодиниці ферментативного комплексу до іншої в суворій відповідності з хімізмом процесу. Структурно комплекс «синтаза вищих жирних кислот» складається з двох поліпептидних ланцюгів, кожен з яких кодується одним геном. Субодиниця А містить ацилпереносчий білок, конденсуючий фермент і β-оксоацилредуктазу, а субодиниця В – ацетилтрансацилазу, малоніл-трансацилазу, β-гідроксиацилдегідратазу та еноїлредуктазу.

Функціональною ланкою АПБ, що приймає безпосередню участь в процесі синтезу, є **6-фосфопантетеїн** (активна форма пантотенової кислоти – вітаміну B<sub>5</sub>), який має тіолову (-SH) групу, подібно до КоА-SH. В активному центрі першого зі зв'язаних з АПБ ферментів мультиензимного комплексу – **3-кетоацил-синтази** – також розташована аналогічна тіолова група амінокислоти цистеїну. Взаємодія цих двох функціональних груп обумовлює як початок біосинтезу жирної кислоти, так і подовження її вуглеводного ланцюга в кожному циклі.

Кожний цикл подовження вуглеводного ланцюга жирних кислот включає чотири послідовні аналогічні ферментативні реакції, нижче наведена послідовність реакцій I циклу:

- конденсація ацетил-АПБ з малоніл-АПБ з утворенням С4-кетопохідної та одночасним декарбоксілюванням
- перше відновлення з утворенням С4-гідроксипохідної
- дегідратація з утворенням ненавиченої С4-еноїлпихідної
- друге відновлення з утворенням С4-ацил-АПБ

В першій реакції малонільний залишок з малоніл-КоА передається на тіолову групу фосфопантетеїну АПБ, а залишок оцтової кислоти з ацетил-КоА – на таку ж групу цистеїну активного центру 3-кетоацилсинтази, яка каталізує реакцію конденсації цих двох фрагментів, тобто перенесення ацетильної групи на малоніл з одночасним декарбоксілюванням останнього та утворенням С4 кетопохідної – ацетоацетил-АПБ.

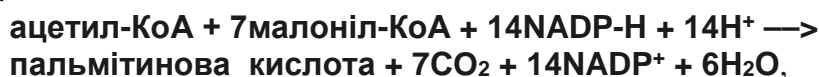
В другій реакції ацетоацетил-АПБ під дією **β-кетоацил-АПБ-редуктази** (КФ 1.1.1.100) перетворюється в **β-гідроксибутирил-АПБ**. Відновлювальним агентом реакції слугить НАДФ-Н (кофактор ферменту).

В третій реакції від  $\beta$ -гідроксибутирил-АПБ відщеплюється молекула води з утворенням ненавиченої С4-сноїлпохідної – **кротоніл-АПБ**. Реакція каталізується  **$\beta$ -гідроксиацил-АПБ-дегідратазою**.

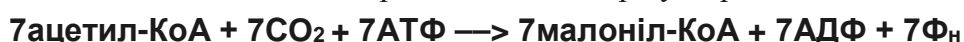
Четвертою (заключною) реакцією циклу є відновлення кротоніл-АПБ до насиченого С4-ацилу, пов'язаного з фосфопантетеїном, – **бутирил-АПБ**. Реакція відбувається під дією **сноїл-АПБ-редуктази** (КФ 1.3.1.10). Відновлювальним агентом реакції (кофактором ферменту), як і в попередньому випадку, є НАДФ-Н.

Після цього **ацилтрансфераза** переносить утворений С4-ацил на сульфгідрильну групу цистеїну 3-кетואцилсинтази, а до вивільненого фосфопантетеїну знову приєднується малоніл-КоА і цикл повторюється. Синтезована за сім таких циклів пальмітинова (С16) кислота відщеплюється шостим ферментом комплексу – **тіоестеразою**.

Сумарне рівняння синтезу пальмітинової кислоти можна записати в наступному вигляді:



Загальні енергозатрати синтезу пальмітинової кислоти визначаються енергозатратними реакціями біотин-залежного карбоксилювання при утворенні малоніл-КоА:



Регуляція синтезу жирних кислот відбувається на рівні **ацетил-КоА-карбоксилази** і мультиферментного комплексу **синтази жирних кислот**.

Регуляція активності ацетил-КоА-карбоксилази здійснюється за рахунок трьох механізмів.

1. Алостерична регуляція:

- **активатор** ферменту – **цитрат**, збільшення концентрації якого у постсорбційний період активує анаболічні процеси в клітині, тобто запасання надлишків ацетил-КоА у вигляді жирів. За відсутності активатора ензим малоактивний

- **інгібітори** ферменту – кінцеві метаболіти процесу (**пальмітоїл-КоА** та **стеароїл-КоА**), які інгібують власний синтез за принципом негативного зворотного зв'язку.

2. Ковалентна модифікація – активність ензиму регулюється за рахунок ц-АМФ залежного **фосфорилування** (неактивна форма ферменту) та **дефосфорилування** (активна форма ферменту), яке відбувається під дією гормонів: інсулін активує ензим, а адреналін, норадреналін, глюкагон його інгібують.

3. Зміна швидкості синтезу ферменту:

- **індукція** – збільшення синтезу ензиму, яке спостерігається при високовуглеводній дієті або споживанні раціону з низьким вмістом ліпідів

- **репресія** – зниження швидкості синтезу ензиму при голодуванні або споживанні збагаченого жирами раціону.

Регуляція активності мультиензимного комплексу синтази жирних кислот (циклу Лінена) здійснюється за рахунок механізмів:

1. Алостерична регуляція:

- **активатори** ферменту – фосфорильовані моносахариди (глюкозо-6-ф і ін.)

- **інгібітори** ферменту – кінцеві метаболіти процесу (**пальмітоїл-КоА** і **стеароїл-КоА**), які інгібують власний синтез за принципом негативного зворотного зв'язку.

2. Зміни швидкості синтезу окремих ферментів комплексу в умовах голодування та постсорбтивний період.

Окрім всього вищезазначеного, швидкість синтезу жирних кислот контролюється енергетичним станом клітини (співвідношенням АТФ/АДФ) – високі концентрації АТФ стимулюють синтез жирних кислот, а дефіцит АТФ (переважання вмісту АДФ) гальмує цей процес.



Незважаючи на значну подібність ферментів, а також послідовностей та характеру хімічних перетворень в циклах ітерацій при  $\beta$ -окисленні вищих жирних кислот та їх біосинтезі, дані процеси суттєво відрізняються. Головні їх відмінності:

- $\beta$ -окислення протікає в мітохондріях, а синтез жирних кислот – в цитоплазмі на мембранах гладенького ендоплазматичного ретикулуму
- цитоплазматичні ферменти синтезу ВЖК утворюють єдиний мультиензимний комплекс – синтазу жирних кислот (пальмітат-синтазу), а мітохондріальні ферменти  $\beta$ -окислення діють окремо
- в ході  $\beta$ -окислення кислот проміжні продукти пов'язані з КоА, а при їх синтезі – з особливим ацил-переносним білком (АПБ), простетична частина якого схожа за будовою на КоА і складається з тіоетиламіну, пантотенової кислоти (вітамін В3) і фосфату
- при  $\beta$ -окисленні використовуються НАД і ФАД, як окислювачі, а при синтезі ВЖК – НАДФ-Н в якості відновника
- в процесі біосинтезу жирних кислот бере участь малоніл-КоА, який утворюється з ацетил-КоА шляхом карбоксилювання за допомогою біотин-ферменту і АТФ)
- при біосинтезі ВЖК утворюються D(-)-ізомери відповідних 3-гідроксикислот, а не L(+)-ізомери, як це має місце при  $\beta$ -окисленні жирних кислот.

#### **Елонгація (подовження ланцюгів) вищих жирних кислот.**

Пальмітинова кислота ( $C_{16}$ ), яка утворюється у циклі Лінена, є попередником синтезу більш довголанцюгових вищих жирних кислот ( $C_{18}$ ,  $C_{20}$ ,  $C_{22}$ ,  $C_{24}$ ). Подовження ланцюга жирної кислоти відбувається шляхом послідовного приєднання до ацильних радикалів двовуглецевих фрагментів спеціальними ензиматичними системами (**елонгази жирних кислот**), які локалізуються в цитозолі та мітохондріях клітини.

**Мікросомальна (цитоплазматична) система елонгації** в якості джерела двовуглецевих фрагментів використовує малоніл-КоА і працює за механізмом, подібним до синтази ВЖК. Її субстратами є насичені жирні кислоти з  $C_{10}$  та більшою кількістю атомів вуглецю.

**Мітохондріальна система елонгації** використовує ацетил-КоА, як донора двовуглецевих фрагментів, і подовжує  $C_{12}$ - $C_{16}$  жирні кислоти:

#### **Утворення моно- і поліненасичених жирних кислот (десатурація)**

Організм людини має досить обмежені можливості щодо перетворення насичених жирних кислот в ненасичені. Ці перетворення відбуваються в мікросомах гепатоцитів і клітин жирової тканини за участю системи **десатурації жирних кислот**. Попередниками двох найбільш поширених в тканинах людини мононенасичених жирних кислот – пальмітоолеїнової ( $C_{16:1}$ ) і олеїнової ( $C_{18:1}$ ), кожна з яких містить один цис-подвійний зв'язок в  $\Delta^9$ -положенні вуглеводневого ланцюга, є відповідно пальмітинова ( $C_{16:0}$ ) і стеаринова ( $C_{18:0}$ ) кислоти. Утворення цис-подвійного зв'язку відбувається в результаті реакції окислення, яка каталізується головним ферментом системи десатурації – **ацил-КоА-оксигеназою**, котра за механізмом дії є **цитохром b<sub>5</sub>**-вмісною монооксигеназою.

Процеси десатурації та елонгації можуть сполучатися і повторюватися, що дає можливість синтезувати різноманітні моно- та поліненасичені жирні кислоти з довгими, ніж у вихідних кислот ланцюгами.

Проте в клітинах людини і тварин (на відміну від рослин!) відсутні десатурази, які утворюють подвійні зв'язки після  $C_9$ -атому вуглецю, рахуючи від карбоксильної групи. Тому в організмі людини не можуть синтезуватися такі поліненасичені жирні кислоти, як **лінолева**  $C_{18:2}$  ( $\Delta^{9,12}$ ) та  **$\alpha$ -ліноленова**  $C_{18:3}$  ( $\Delta^{9,12,15}$ ). Саме ці кислоти відносяться до категорії незамінних (есенціальних) і повинні постійно надходити до організму з їжею. З них під сумісною дією систем десатурації та елонгації, що містяться в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, синтезується багато інших поліненасичених жирних кислот –  **$\gamma$ -ліноленова**  $C_{18:3}$  ( $\Delta^{6,9,12}$ ), **ейкозатрієнова**  $C_{20:3}$  ( $\Delta^{8,11,14}$ ), **ейкозатетраєнова**  $C_{20:4}$  ( $\Delta^{5,8,11,14}$ ), **ейкозопентаєнова**  $C_{20:5}$  ( $\Delta^{5,8,11,14,17}$ ), **докозагексаєнова**  $C_{22:6}$  ( $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$ ) та ін.

Ейкозатрієнова, ейкозатетраєнова (арахідонова) та ейкозапентаєнова кислоти є попередниками **ейкозаноїдів** – біологічно активних речовин (тканинних гормонів) з широким спектром ефектів. І хоча ці кислоти часто також відносять до незамінних, проте, при надходженні до організму достатньої кількості лінолевої та  $\alpha$ -ліноленової кислот, потреби людини в усіх вище наведених кислотах повністю задовольняються.

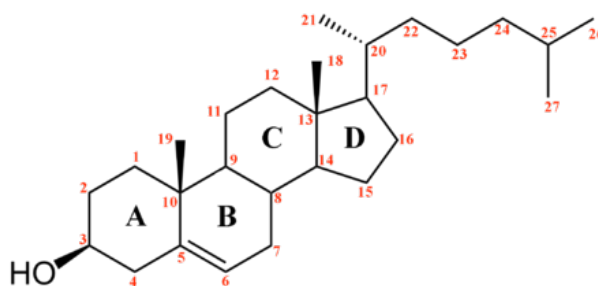
Окрім цього, похідними арахідонової кислоти є всі відомі на сьогодні **ендогенні каннабіноїди** (спеціальні нейротрансмітери ретроградної сигналізації в синапсах ЦНС), найбільш важливі з яких – **анандамід** (етаноламід арахідонової кислоти) та **2-арахідоноіл-гліцерин**.

Відсутність або нестача незамінних жирних кислот в їжі протягом довгого часу, яка може спостерігатися у немовлят, що знаходяться на штучному вигодуванні, або у хворих, життєдіяльність яких підтримується лише за рахунок парентерального харчування, призводить до відставання у рості, розвитку дерматиту. Для запобігання таких ускладнень кількість незамінних жирних кислот повинна становити не менше ніж 1-2% від загальної потреби організму в калоріях.

При голодуванні та нестачі інсуліну процеси елонгації та десатурації суттєво зменшуються.

### Метаболізм холестеролу в організмі.

**Холестерол ( $C_{27}H_{45}OH$ )** – природний поліциклічний ненасичений ліпофільний вторинний спирт сімейства стеринів – похідних **стерану\***.



\*Примітка: стеран (циклопентанпергідрофенантрен) – конденсований тетрацикл, що складається з трьох циклогексанових кілець (A, B і C), конденсованих в нелінійному (фенантреновому) сполученні, та циклопентанового кільця D).

Холестерол не розчиняється у воді, але добре розчинний в жирах і органічних розчинниках. Близько 75% холестеролу синтезується в організмі людини (головним чином печінкою, а також кишечником, нирками, статевими залозами), решта надходить з їжею. В тканинах він знаходиться у вільному стані або (частіше) у вигляді складних ефірів з жирними кислотами – **холестеридів**.

Холестерол забезпечує жорсткість (міцність) клітинних мембран та їх стійкість в широкому інтервалі температур. Він необхідний для синтезу стероїдних гормонів (кортизол, альдостерон, прогестерон, статеві гормони), вітаміну D та жовчних кислот.

Вперше холестерол був виділений ще в XVIII сторіччі із жовчних каменів (Пулет'є де ла Саль – 1769; Антуан Фуркруа – 1789). В 1815 році засновник хімії жирів Мішель Шеврель також виділив його і назвав холестерином (від др.-грец. **χολή** – жовч, **στερεός** – твердий). В 1859 році Марселен Бертло довів, що холестерин належить до класу спиртів, після чого його перейменували в «холестерол». Разом з тим до цих пір часто застосовується й стара назва – холестерин.

#### VI. 1 Біосинтез холестеролу

Єдиний вихідний матеріал для синтезу холестеролу – це ацетил-КоА. Ще в 40-60-х роках XX століття К. Блох зі співр. в дослідях з використанням активного ацетату, міченого  $^{14}C$  по метильній та карбоксильній групах, показали, що всі атоми вуглецю синтезованого в гепатоцитах холестеролу походять з ацетату і що обидва атоми вуглецю оцтової кислоти включаються в холестерол практично в однакових кількостях. Надалі в роботах Ф. Лінена, Г. Поп'як, Дж. Корн-форту, А.М. Климова та інших дослідників були

з'ясовані основні деталі ферментативного синтезу холестеролу, який нараховує понад 35 ензиматичних реакцій.

За добу в організмі дорослої людини синтезується близько 500 мг холестеролу.

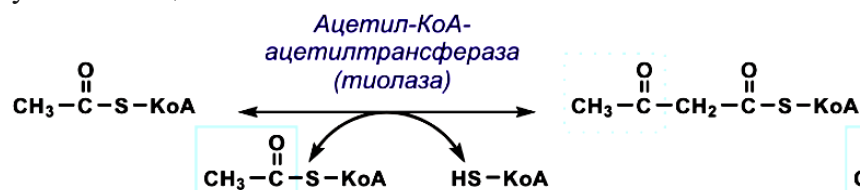
Біосинтез холестеролу в клітині відбувається в гладкому ендоплазматичному ретикулюмі та цитозолі. Його початкові етапи аналогічні етапам синтезу інших ізопреноїдів. Біосинтез холестеролу – основа синтезу багатьох інших стероїдних сполук.

В процесі біосинтезу холестеролу виділяють декілька стадій:

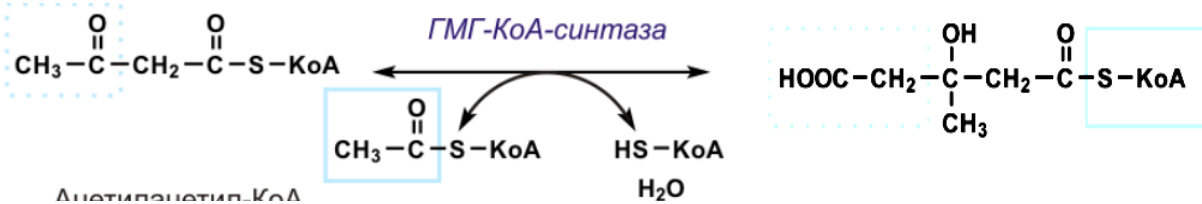
- синтез мевалонової кислоти з ацетил-КоА
- перетворення мевалонату в активний ізопреноїд – ізопентенілпірофос-фат
- утворення з шести молекул ізопентенілпірофосфату лінійного тридцятивуглецевого ізопреноїду сквалену
- циклізація сквалену в ланостерин та подальше його перетворення в холестерол.

#### I стадія – синтез мевалонової кислоти

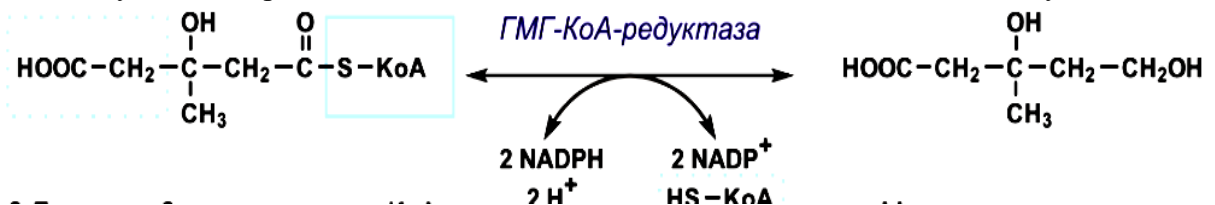
Перша реакція синтезу – конденсація двох молекул ацетил-S-КоА (C2) під впливом *ацетоацетил-КоА-тіолази* з утворенням *ацетоацетил-S-КоА* (C4). Реакція оборотна. Відбувається в цитоплазмі.



Друга реакція – утворення  $\beta$ -гідрокси- $\beta$ -метилглутарил-S-КоА (C6) з ацетоацетил-S-КоА (C4) та третьої молекули ацетил-S-КоА (C2) за допомогою *гідроксиметилглутарил-КоА-синтази* (ГМГ-КоА-синтази). Реакція також оборотна. Відбувається в цитоплазмі.

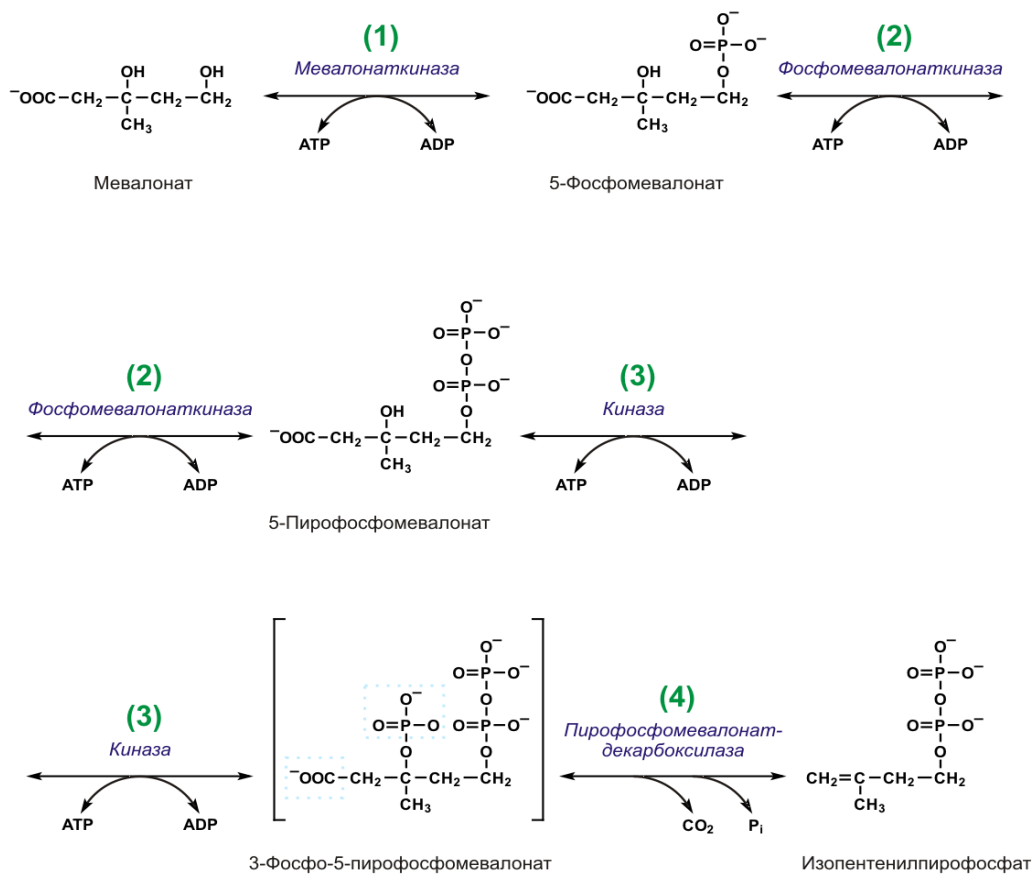


Третя реакція – відновлення  $\beta$ -гідрокси- $\beta$ -метилглутарату за допомогою *НАДФ-залежної гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази* (ГМГ-КоА-редуктаза) з утворенням мевалонату (C6) з одночасним відокремленням від HS-КоА. Реакція відбувається в гладенькому ЕПР, саме вона лімітує швидкість біосинтезу холестеролу в цілому. Це перша практично необоротна реакція даного процесу. Активність ферменту збільшується при введенні інсуліну і тиреоїдних гормонів, знижується при голодуванні, введенні глюкагону, глюкокортикоїдів. Також відмічені добові коливання його синтезу.



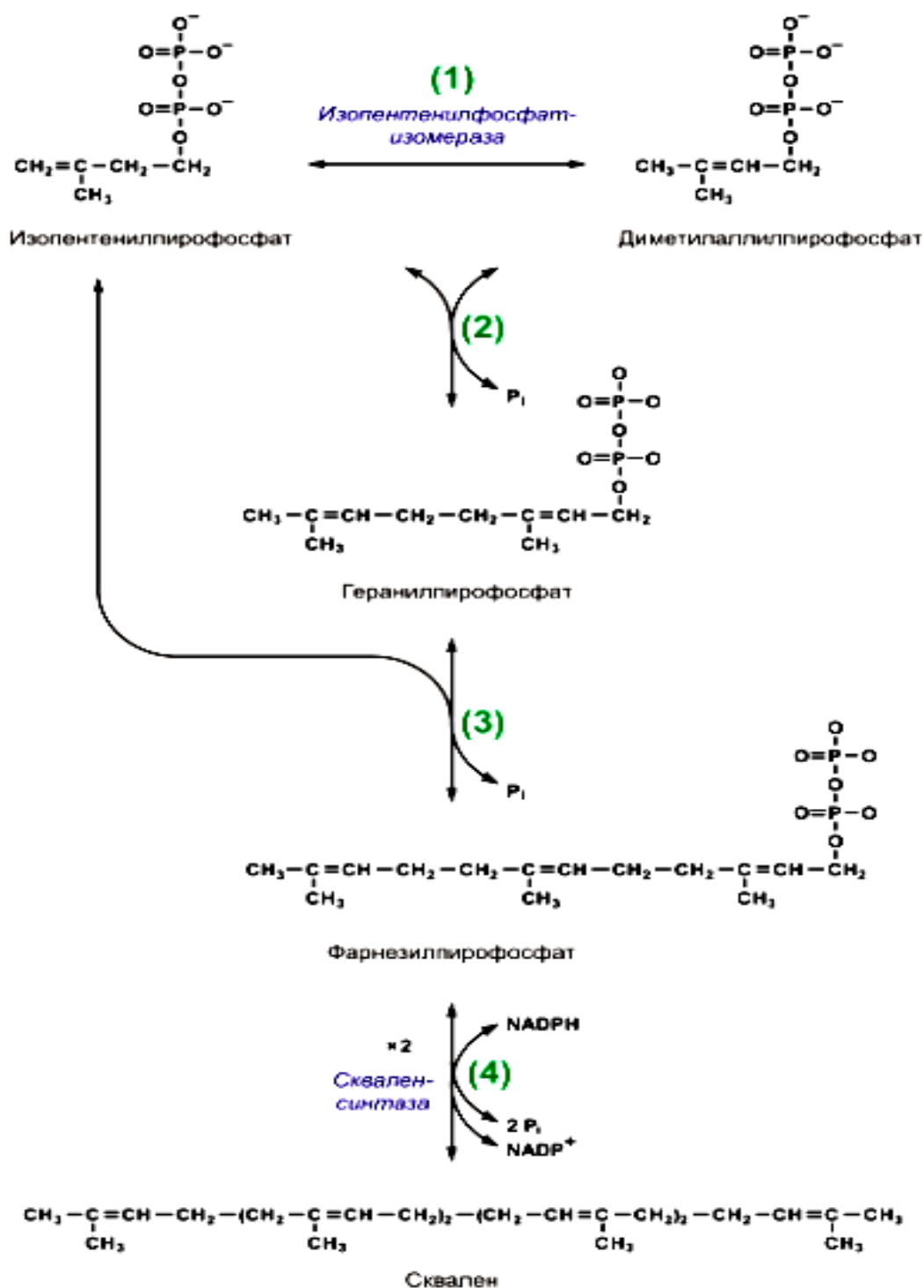
#### II стадія – перетворення мевалонату в активний ізопреноїд ізопентенілпірофосфат

Спочатку мевалонова кислота під дією відповідних *кіназ* за допомогою АТФ двічі послідовно фосфорилується, стаючи **5-пірофосфомевалонатом**, який додатково фосфорилується ще по гідроксилу C<sub>3</sub> вуглецю, утворюючи нестабільний проміжний продукт **3-фосфо-5-пірофосфомевалонат**. Останній декарбоксілюється і дефосфорилується з утворенням **ізопентеніл-пірофосфату** (C5).



III стадія – утворення з шести молекул ізопентенілпирофосфату лінійного тридцятивуглецевого ізопреноїду **скалену**

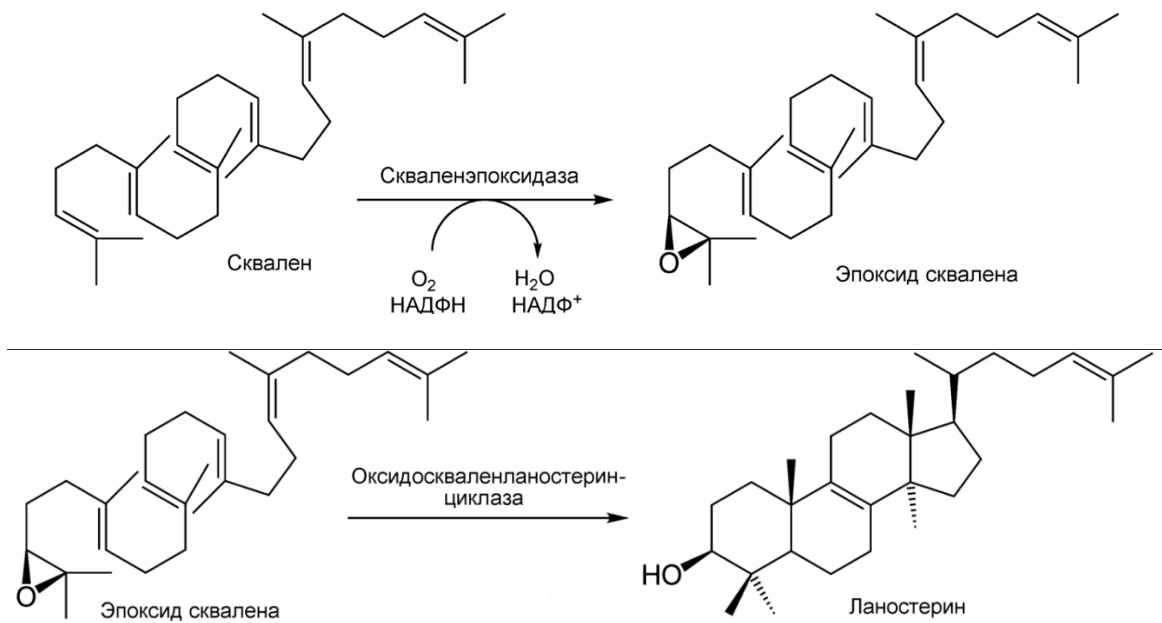
Ізопентенілпирофосфат (C5) ізомеризується в **диметилалілпирофосфат** (C5). Їх конденсація з вивільненням молекули пірофосфату призводить до утворення **геранілпирофосфату** (C10). В результаті наступної конденсації ізопентенілпирофосфату (C5) з геранілпирофосфатом (C10) утворюється **фарнезілпирофосфат** (C15) і вивільняється ще одна молекула пірофосфату. Заключна конденсація двох молекул фарнезілпирофосфату (C15) «голова-до-голови» (молекули з'єднуються кінцями, що несуть пірофосфатні групи) призводить до утворення **скалену** (C30). Реакція проходить за участю **НАДФ-Н** з вивільненням двох молекул пірофосфату.



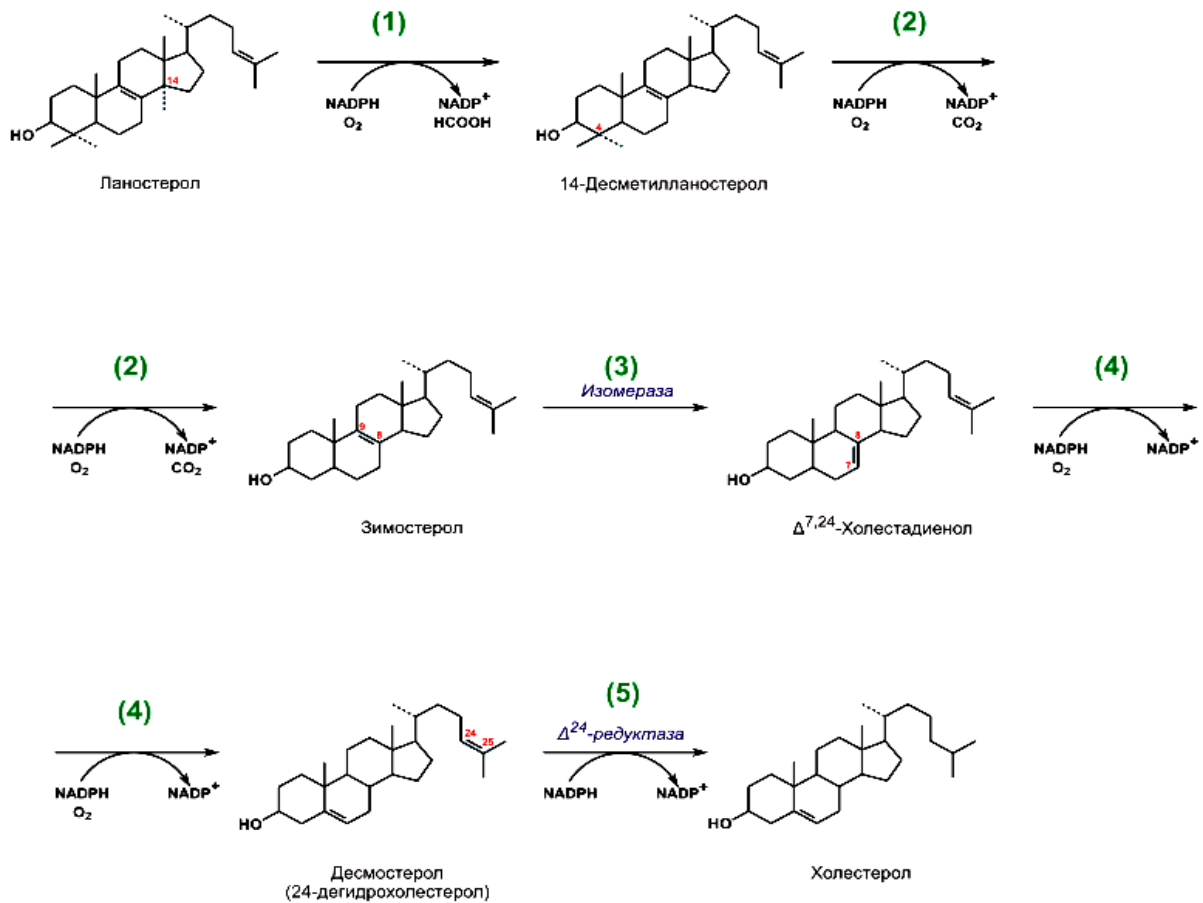
Починаючи зі сквалену, продукти біосинтезу холестерину нерозчинні у водному середовищі, тому беруть участь в подальших реакціях, будучи пов'язаними зі стеринпереносячими білками.

IV стадія – циклізація сквалену в **ланостерин** та подальше його перетворення в **холестерол**

Під дією *скваленоксидази* утворюється **епоксид сквалену**, який потім циклізується в **ланостерин**. При цьому метильна група з C14 переноситься на C13, а метильна група з C8 – на C14.



На схемі показані послідовні етапи перетворення ланостерину в холестерин в мембранах гладкого ЕПР.



При цьому відбувається:

- метильна група при C14 окислюється, і утворюється 14-десметилланостерин
- видаляються ще два метили при C4, і утворюється зимостерол
- подвійний зв'язок C8=C9 переміщується в положення C8=C7 і утворюється  $\Delta^{7,24}$ -холестадиєнол
- подвійний зв'язок далі переміщується в положення C5=C6 й утворюється десмоesterol

- відновлюється подвійний зв'язок в бічному ланцюзі і утворюється холестерол.

Деякі проміжні продукти метаболічного шляху синтезу холестеролу, передусім фарнезилпірофосфат, можуть також, за необхідності, використовуватись для синтезу бокового ланцюга **убіхінону** (компонент дихального ланцюга мітохондрій) та поліізопренільного спирту **доліхолу**, який бере участь в синтезі глікопротеїнів. Холестерол за рахунок своєї гідроксильної групи може утворювати ефіри з жирними кислотами. Етерифікований холестерол переважає в крові і запасається в невеликих кількостях в деяких типах клітин, що використовують його як субстрат для синтезу інших речовин.

Регуляція синтезу холестеролу відбувається через вплив на ключовий фермент даного процесу – ГМГ-КоА-редуктазу (3-гідрокси-3-метил-глута-рил-КоА-редуктазу) – шляхом її фосфорилування/дефосфорилування. Так при збільшенні співвідношення інеулін/глюкагон ГМГ-КоА-редуктаза дефосфорилується і переходить в активний стан. Причому дія інсуліну здійснюється через 2 ферменти:

- фосфатазу кінази ГМГ-КоА-редуктази, яка перетворює кіназу в неактивний дефосфорильований стан
- фосфатазу ГМГ-КоА-редуктази шляхом перетворення її в дефосфорильований активний стан.

Результатом обох цих реакцій є утворення дефосфорильованої активної форми ГМГ-КоА-редуктази.

Отже, в абсорбтивній період синтез холестеролу збільшується. В цей період збільшується і доступність вихідного субстрату для синтезу холестеролу – ацетил-КоА (в результаті прийому їжі, що містить вуглеводи і жири, так як ацетил-КоА утворюється при розпаді глюкози і жирних кислот).

Глюкагон проявляє протилежну дію: через протеїнкіназу А стимулює фосфорилування ГМГ-КоА-редуктази, переводячи її в неактивний стан.

Крім цього, сам холестерол (кінцевий продукт даного метаболічного шляху) знижує швидкість транскрипції гена ГМГ-КоА-редуктази, пригнічуючи таким чином власний синтез, аналогічний ефект в певній мірі викликають і жовчні кислоти.

### Виведення холестеролу з організму

Структурна основа холестеролу – конденсовані кільця циклопентанпергідрофенан-трону – не може бути розщеплена до CO<sub>2</sub> і води, як інші органічні компоненти, що надходять з їжею або синтезовані в організмі. Тому основна кількість холестеролу виводиться у вигляді жовчних кислот.

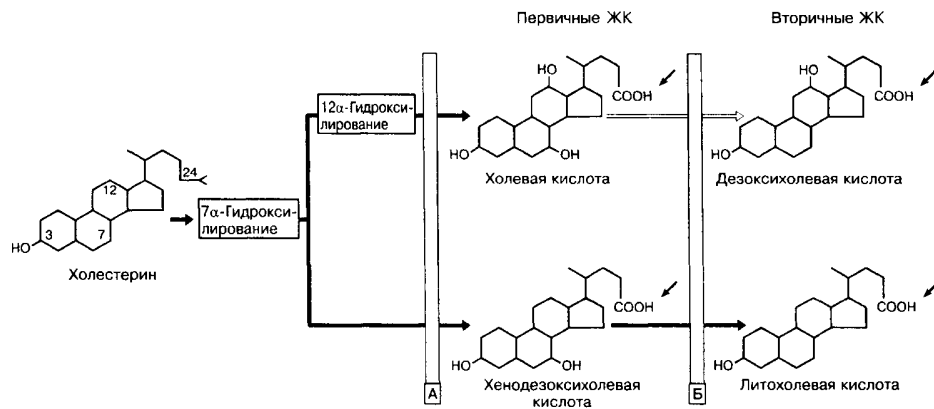
Деяка кількість жовчних кислот виділяється в незміненому вигляді, а частина піддається дії ферментів бактерій в кишечнику. Продукти їх руйнування (в основному, вторинні жовчні кислоти) виводяться з організму.

Частина молекул холестеролу в кишечнику під дією ферментів бактерій відновлюється за подвійним зв'язком в кільці В, в результаті чого утворюються 2 типи молекул – холестанол і копростанол, що виводяться з фекаліями. За добу з організму виводиться від 1,0 г до 1,3 г холестеролу, основна частина якого видаляється з фекаліями.

Фізіологічна концентрація холестеролу в крові дорослих людей становить  $200 \pm 50$  мг/дл ( $5,2 \pm 1,2$  ммоль/л) і, як правило, збільшується з віком.

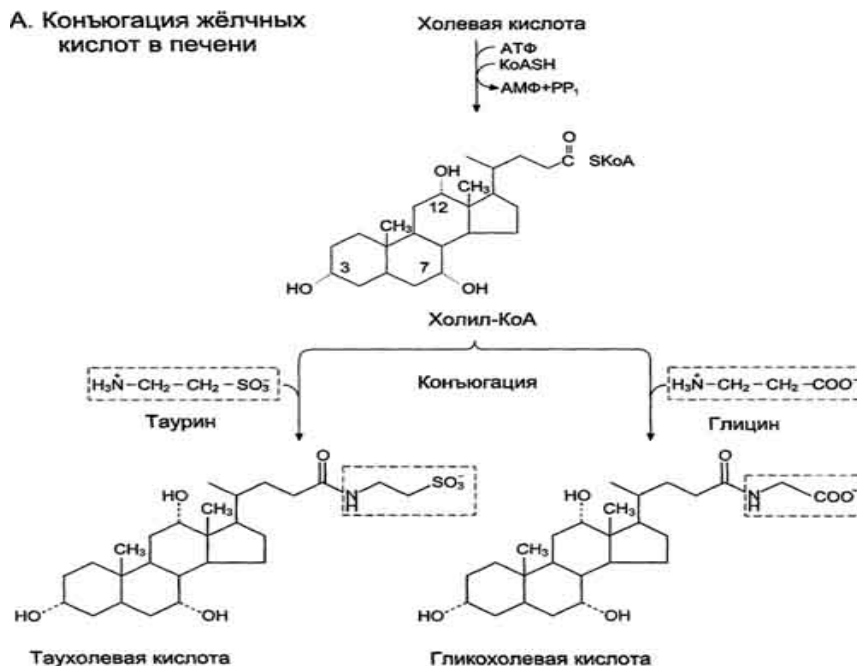
Існує дві складові загального пулу жовчних кислот: кислоти, які *de novo* синтезовані в гепатоцитах з холестерину, та кислоти, які «вилучені» гепатоцитами з портального кровотоку, куди вони потрапляють в результаті всмоктування в тонкому кишковоки. Такому всмоктуванню і повторному використанню піддаються близько 80-90% жовчних кислот, котрі поступили в дванадцятипалу кишку. В результаті постійної та багатократної кишково-печінкової рециркуляції (від 6 до 12 циклів за добу) організм не відчуває дефіциту в жовчних кислотах, хоча їх загальний пул складає всього 3 г, що в 4-5 разів менше кількості жовчних кислот, необхідних для переварювання жирної їжі.

Жовчні кислоти утворюються виключно в печінці – щоденно синтезується і виділяється з калом 250-500 мг кислот. Синтез жовчних кислот регулюється за механізмом негативного зворотного зв'язку. З холестерину синтезуються так звані первинні жовчні кислоти: *холева* та *хенодезоксихолева*. Їх синтез регулюється кількістю жовчних кислот, які повертаються в печінку в процесі ентеро-гепатичної рециркуляції. Під дією бактерій кишковика первинні кислоти піддаються 7 $\alpha$ -дегідроксилюванню з утворенням вторинних жовчних кислот: *дезоксихолевої* та *літохолевої* (в значно меншій кількості). У жовчі людини кількість холевої тригідрокси-кислоти приблизно дорівнює сумі концентрацій двох дигідрокси-кислот – хенодезоксихолевої та дезоксихолевої. Третинні жовчні кислоти, в основному *урсодезоксихолева*, утворюються в печінці шляхом ізомеризації вторинних.



Первинні жовчні кислоти з'єднуються (кон'югуються) в печінці з амінокислотами *гліцином* або *таурином*, утворюючи так звані парні жовчні кислоти (солі жовчних кислот). Це запобігає їх всмоктуванню в жовчних шляхах та тонкій кишці, проте не перешкоджає всмоктуванню в термінальному відділі клубової кишки. Крім того, продукти кон'югації володіють кращими детергентними властивостями, оскільки підвищуються їх константи дисоціації, і молекули повністю дисоційовані при рН=6 в кишковикі.

Механізмами їх знешкодження (детоксикації) є *сульфатування* та *глюкуронування*, котрі посилюються при цирозі або холестазі, тому в сечі та жовчі виявляють надлишок цих кон'югатів. Бактерії кишковика гідролізують солі жовчних кислот на жовчні кислоти та гліцин або таурин.





## ЛЕКЦІЯ № 5

**ТЕМА: Лабораторна діагностика порушень обміну ліпідів. Дисліпідемії. Атеросклероз.**

Оскільки ліпіди є гідрофобними молекулами, то практично всі вони (за виключенням вільних вищих жирних кислот) транспортуються в плазмі крові в складі особливих частинок – **ліпопротеїнів**.

Ліпопротеїни – це комплексні структури, до складу яких входять різні ліпіди та білки, пов'язані між собою гідрофобними і електростатичними взаємодіями.

За місцеположенням всі ліпопротеїни умовно розподіляють на **вільні ліпопротеїни** (розчинені у водному середовищі – ліпопротеїни плазми, моло-ка, жовтка яєць і ін.) та **структурні ліпопротеїни** (ліпопротеїни мембран клітин, мієлінової оболонки нервів і т.п.). Найбільш вивчені ліпопротеїни плазми крові. Їх загальний вміст та співвідношення різних фракцій служить важливим діагностичним тестом при цілому ряді захворювань.

Існує декілька класифікацій ліпопротеїнів, заснованих на відмінностях в їх білковому складі та фізико-хімічних властивостях (щільності, швидкості флоатації, електрофоретичній рухливості та ін.). Найбільш поширені класифікації, які базуються на поведінці окремих ліпопротеїнів в гравітаційному полі в процесі ультрацентрифугування з застосуванням набору солей певної щільності та різниці їх електрофоретичної рухливості. За цими двома критеріями розрізняють наступні фракції ліпопротеїнів плазми крові:

**а)** в залежності від їх щільності:

- ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)
- ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ)
- ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ)
- хіломікрони (ХМ).

**б)** за електрофоретичною рухливістю (*відповідно до фракції глобулінів, з якою вони рухаються*):

- $\alpha$ -ліпопротеїни (відповідають ЛПВЩ) – мають максимальний пробіг
- $\beta$ -ліпопротеїни (відповідають ЛПНЩ)
- пре- $\beta$ -ліпопротеїни (відповідають ЛПДНЩ)
- хіломікрони (залишаються на старті, практично не рухаючись).

В обох випадках розподіл ліпопротеїнів базується на співвідношенні ліпідів та білків, що входять до їх складу.

Крім цього, виділяють ще перехідну форму, що з'являється в плазмі в процесі перетворення ЛПДНЩ в ЛПНЩ, – це ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ), які за певних обставин мають важливе діагностичне значення.

Властивості ліпопротеїнів різних класів залежать від виду та кількості білків-апопротеїнів, а також від загальної кількості ліпідів та співвідношення їх фракцій (триацилгліцеролів, фосфоліпідів, холестеролу і його ефірів).

Ліпопротеїни мають **міцелярну будову**. Їх міцели складаються з гідрофільного зовнішнього шару та гідрофобного «ядра».

Гідрофільний поверхневий шар забезпечує розчинність міцели в цілому. Його формують **фосфоліпіди**, неетерифікований **холестерол** та спеціальні білки (**апопротеїни**). При цьому, фосфоліпіди та холестерин розташовані в зовнішній оболонці впорядковано – їх полярні групи орієнтовані назовні (до водного середовища), а гідрофобні жирнокислотні «хвости» – всередину міцели. Товщина зовнішньої оболонки ліпопротеїнів – 2,1-2,2 нм, що відповідає половині товщини ліпідного бішару клітинних мембран, тобто зовнішня оболонка ліпопротеїнів плазми (на відміну від клітинних мембран) є ліпідним моношаром.

Ядро формують неполярні **ефіри холестеролу** та **триацилгліцероли** (ТАГ). Також до центру ядра повернені гідрофобні вуглеводневі ланцюги жирних кислот фосфоліпідів і поліциклічна частина холестеролу.

Транспортна функція ліпопротеїнів плазми включає:

### 1. Перенесення до клітин різних тканин і органів:

• **насичених і мононенасичених жирних кислот** (в складі **триацил-гліцеролів**) для їх подальшого депонування або безпосереднього використання в якості енергетичних субстратів:

• **поліненасичених жирних кислот** в складі ефірів холестеролу для використання клітинами в синтезі фосфоліпідів та утворення ейкозаноїдів

• **холестеролу** для використання в якості мембранного матеріалу

• **фосфоліпідів** для використання в якості мембранного матеріалу.

Причому, хіломікрони та ЛПДНЩ відповідальні, в першу чергу, за транспорт вищих жирних кислот в складі ТАГ, а ліпопротеїни низької та високої щільності – за транспорт вільного холестеролу і жирних кислот в складі його ефірів. Крім того, ЛПВЩ здатні також віддавати клітинам частину своїх фосфоліпідів.

2. **Видалення надлишку холестеролу з мембран клітин.**

3. **Транспорт жиророзчинних вітамінів.**

4. **Перенесення стероїдних гормонів.**

### Характеристика білків-апопротеїнів

Функціональні особливості будь-якого ліпопротеїну визначаються наявністю в його структурі певних **білків-апопротеїнів**, серед яких виділяють кілька типів – **апоА, апоВ, апоС, апоD, апоЕ**. В складі ліпопротеїнів будь-якої фракції знаходяться відповідні йому апобілки, кожен з яких виконує одну або декілька специфічних функцій. В залежності від цього всі апопротеїни розподіляються на наступні групи:

1. **Апопротеїни зі структурною функцією** (зв'язують ліпіди і формують білок-ліпідні комплекси – ліпопротеїни):

• апоВ-48 – фіксує триацилгліцероли

• апоВ-100 – приєднує триацилгліцероли та ефіри холестерину

• апоА-I – акцептує фосфоліпіди

• апоА-IV – зв'язує холестерол.

2. **Апопротеїни з кофакторною функцією** (впливають на активність ферментів метаболізму ліпопротеїнів в крові):

• апоА-I, апоА-II та апоС-I – кофактори ферменту **лецитин-холестерол-ацилтрансферази** (ЛХАТ)

• апоС-II – кофактор **гепарин-залежної ліпопротеїнліпази**

• апоС-III – кофактор **печінкової ТАГ-ліпази** і інгібітор **ліпопротеїн-ліпази**

• апоЕ – інгібітор **ліпопротеїнліпази**.

3. **Апопротеїни з векторною функцією** (визначають головний напрямок транспорту ліпопротеїнів та їх переміщення):

• апоВ-48, апоВ-100 і апоА-I – зв'язуються зі специфічними рецепторами клітин-мішеней

• апоЕ – допомагає взаємодії векторних апобілків з рецепторами.

Всі зазначені апобілки досить різні за структурою та розміром. Так наприклад, апоС-I, С-II і С-III – невеликі поліпептиди, які можуть легко переходити від одного ліпопротеїну до іншого. Структура і вміст кожного з апобілків, внаслідок їх провідного значення для функціональної повноцінності ліпопротеїнів, знаходиться під генетичним контролем, а вміст ліпідів регулюється, головним чином, дієтичними й іншими чинниками.

### Характеристика головних фракцій ліпопротеїнів плазми

**Хіломікрони.** Головна їх функція – це **транспорт екзогенних ТАГ** з кишечника в тканини, які використовують або запасують вищі жирні кислоти (в основному, це жирові тканини, міокард, скелетні м'язи, лактуючі молочні залози, в меншій мірі – легені, кістковий мозок, нирки, селезінка).

Спочатку в ентероцитах формуються первинні хіломікрони, що мають тільки апоВ-48. Через великі розміри вони не можуть проникнути безпосередньо в капіляри кровоносних судин кишечника, а потрапляють в судини його лімфатичної системи, по яких рухаються певний проміжок часу, остаточно формуючись, та поступають в кров через лівий венозний кут (місце злиття лівої внутрішньої яремної вени і лівої підключичної вени), куди впадає ліва грудна лімфатична протока. В плазмі крові вони взаємодіють з ЛПВЩ, утворюючи зрілі форми шляхом додаткового отримання від ЛПВЩ апопротеїнів (апоС-II, апоЕ) та обміну частини своїх МАГ і ДАГ на ефіри ХС. АпоС-II – це активатор ліпопротеїніпази, а апоЕ забезпечує поглинання залишкових хіломікронів гепатоцитами, тобто видалення їх з крові

На ендотелії капілярів різних тканин активно функціонує фермент **ліпопротеїніпаза**. Вона поступово (по мірі переміщення хіломікронів кров'ю) відщеплює від молекул їхніх ТАГ вищі жирні кислоти в положеннях 1 і 3, в результаті накопичуються моно- та диацилглицероли. Ліпопротеїніпаза здатна видалити до 90% всіх ТАГ, що знаходяться в хіломікронах. Після вивільнення вищі жирні кислоти проникають в клітини даної тканини або залишаються в плазмі крові і в комплексі з альбуміном розносяться нею до інших тканин. Ремнантні (залишкові) хіломікрони з залишками МАГ і ДАГ потрапляють в гепатоцити шляхом апоЕ-залежного рецепторного ендоцитозу і розпадаються там до складових частин.

В жировій тканині – основному місці депонування резервних ТАГ – кількість ліпопротеїніпази збільшується в абсорбтивний період під впливом інсуліну, а в постабсорбтивний період – адреналіну та глюкагону.

Хіломікрони характеризуються:

- найбільшими серед ліпопротеїнів розмірами – 0,1-1,0 мкм
- в їх складі переважають ТАГ (85-90%), вміст білків дуже низький – 1-2%, крім цього містять до 5% ХС і його ефірів ХС та 3-4% фосфоліпідів
- їх основним початковим апобілком є апоВ-48, а в плазмі крові від ЛПВЩ додатково отримують ще апо А, С і Е
- в нормі в крові натще відсутні, з'являються лише після прийому їжі, поступаючи з лімфи через грудну лімфатичну протоку та повністю зникають через 10-12 годин
- не атерогенні (!).

Ізольована гіперхіломікронемія зустрічається рідко і, зазвичай, свідчить про **спадковий дефект ліпопротеїніпази**. Гіперхіломікронемія не є біохімічним маркером атеросклерозу (хіломікрони не атерогенні), але гіпертригліцеридемія, яка спостерігається при ній, може спровокувати розвиток гострого панкреатиту.

**Ліпопротеїни дуже низької щільності.** Головна їх функція – **транспорт** переважно **ендогенних** та **екзогенних** (які транзитом потрапили в гепатоцити) ТАГ від печінки в тканини, що використовують або запасують жирні кислоти (тобто в ті ж тканини, що й хіломікрони).

Ліпопротеїни дуже низької щільності формуються в печінці з ендогенних і екзогенних ліпідів. Вони характеризуються:

- середні розміри – 0,05 мкм
- в їх складі також, хоча в меншій мірі, переважають ТАГ (біля 65%), вміст білків досить низький – біля 10%, окрім цього містять до 13% ХС і його ефірів та 12% фосфоліпідів
- їх основним початковим апобілком є апоВ-100, а в плазмі крові від ЛПВЩ додатково отримують ще апоС і апоЕ
- слабо атерогенні.

Загалом (внаслідок подібності їх функцій) метаболізм ліпопротеїнів даної групи багато в чому аналогічний попереднім.

Первинні ЛПДНЩ утворюються в печінці і спочатку містять тільки апоВ-100. Їх ліпідний компонент утворюється з ендогенних ліпідів, синтезованих з проміжних продуктів (інтермедіатів) обміну глюкози, а також з харчових ліпідів та МАГ і ДАГ, які надійшли в гепатоцити з залишковими (ремнантними) хіломікронами. В плазмі крові первинні ЛПДНЩ трансформуються, взаємодіючи з ЛПВЩ, від яких отримують апоС-II і апоЕ та віддають їм частину своїх МАГ і ДАГ взамін на ефіри ХС. Аналогічно хіломікронам, на ендотелії капілярів ряду тканин зрілі ЛПДНЩ піддаються дії ліпопротеїнази з вивільненням вищих жирних кислот, які поглинаються клітинами даної тканини або залишаються в плазмі і в комплексі з альбумінами переносяться кров'ю до інших тканин. Таким чином ЛПДНЩ трансформуються в ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ), метаболізм яких в подальшому йде по двох напрямках (в співвідношенні приблизно 1:1): вони або перетворюються (після додаткового екстрагування з них ТАГ печінковою ліпазою) в наступний клас ліпопротеїнів – ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), або шляхом ендотозу за допомогою змішаного рецептору до апоЕ і апоВ-100-білків потрапляють в гепатоцити, де руйнуються.

Прискорення катаболізму та/або зменшення синтезу ЛПДНЩ лежить в основі холестерин-знижуючого ефекту двох груп гіполіпідемічних препаратів – нікотинової кислоти і фібратів.

**Ліпопротеїни низької щільності. Їх функції:**

1. Транспорт холестеролу в клітини, що використовують його для синтезу глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів (кора надниркових залоз), статевих гормонів (статеві залози), холекальциферолу (шкіра) або в печінку, яка утилізує ХС до *жовчних кислот*.

2. Транспорт полієнових жирних кислот (ПНЖК) у вигляді ефірів ХС в епітелій гломерулярної мембрани нирок, в клітини кісткового мозку, гладеньких м'язів, рогівки, в нейрцити, в базофільні клітини аденогіпофізу та в клітини пухкої сполучної тканини (фібробласти). Клітини пухкої сполучної тканини активно синтезують ейкозаноїди, тому їм необхідний постійний приплив ПНЖК, що здійснюється регульованим через апоВ-100 рецептор поглинанням ЛПНЩ, які несуть зазначені кислоти в складі ефірів холестеролу. Фермент *циклооксигеназа*, що утворює ейкозаноїди, пригнічується саліцилатами, які успішно застосовуються в кардіології (для пригнічення тромбоутворення), при лихоманці (як жарознижуючий засіб за рахунок розширення судин шкіри і підвищення тепловіддачі). Однак одним з серйозних побічних ефектів саліцилатів є пригнічення синтезу простагландинів в нирках і зниження ниркового кровообігу.

ЛПНЩ утворюються в гепатоцитах і в судинній системі печінки de novo під впливом печінкової ТАГ-ліпази з ЛПДНЩ. Вони характеризуються:

- середні розміри – 0,02 мкм
- в складі переважають холестерол і його ефіри, іншу половину маси ділять білки і фосфоліпіди (43% вільного ХС і його ефірів, 25% білки, 22% фосфоліпідів, 10% триацилгліцеролів)
- основним апобілком є апоВ-100
- найбільш атерогенні.

Особливістю клітин, що поглинають ЛПНЩ, є наявність лізосомальних кислих гідролаз, які розщеплюють ефіри ХС. В інших клітинах таких ферментів немає.

В плазмі крові первинні ЛПНЩ взаємодіють з ЛПВЩ, віддаючи вільний ХС і отримуючи етерифікований. В результаті в них відбувається накопичення ефірів ХС, збільшення гідрофобного ядра і «виштовхування» білка апоВ-100 на поверхню частинки. Таким чином, первинні ЛПНЩ трансформуються в зрілі.

На всіх клітинах, що використовують ЛПНЩ, є специфічні до них високоафінні рецептори – апоВ-100-рецептори. Близько 50% ЛПНЩ взаємодіє з апоВ-100-рецепторами різних тканин і приблизно стільки ж поглинається гепатоцитами. На кількість апоВ-100-рецепторів впливають гормони: інсулін, тиреоїдні та статеві гормони стимулюють їх синтез, а глюкокортикоїди зменшують кількість рецепторів.

При взаємодії ЛПНЩ з рецептором відбувається ендоцитоз ліпопротеїну і його лізосомальний розпад на складові частини – фосфоліпіди, білки (з наступним їх гідролізом далі до амінокислот), гліцерин, вищі жирні кислоти, холестерол і його ефіри. Після цього ХС метаболізується за одним із зазначених вище шляхів (синтез глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів – кора надниркових залоз, статевих гормонів – статеві залози, холекальциферолу – шкіра чи утилізація ХС в печінці з утворенням жовчних кислот) або включається до складу мембран; надлишки мембранного ХС видаляються за допомогою ЛПВЩ, а принесені з ефірами ХС ПНЖК використовуються для синтезу ейкозаноїдів або фосфоліпідів. При неможливості видалити весь надлишковий ХС частина його етерифікується з олеїною або лінолевою кислотами ферментом *ацил-S-КоА-холестерол-ацилтрансферазою* (АХАТ-реакція).

Підвищений вміст в плазмі ЛПНЩ чітко пов'язаний з розвитком коронарного, каротидного і периферійного *атеросклерозу*. Однак, для того щоб ЛПНЩ стали атерогенними, вони повинні модифікуватися. Причиною модифікації найчастіше служить процес перекисного окиснення ЛПНЩ. Модифіковані ЛПНЩ змінюють свої властивості в двох напрямках: порушується їх взаємодія з рецепторами печінки (ендоцитоз), та вони стають активними хемоатрактантами (подразниками) для клітин-скевенджерів (в першу чергу, моноцитів та інших фагоцитуючих клітин). Активовані моноцити крові проникають в субендотеліальний шар, трансформуються в макрофаги, фагоцитують модифіковані ЛПНЩ і перетворюються в «пінисті» клітини (переповнені естерами ХС). Макрофаги і пінисті клітини вивільняють біологічно активні речовини: фактори росту, прозапальні цитокіни, молекули адгезії. В результаті значно підсилюються процеси проникності ендотелію і росту атеросклеротичної бляшки, що в остаточному підсумку веде до звуження просвіту судин чи розриву бляшки з утворенням тромбу.

**Ліпопротеїни високої щільності.** Їх функції:

1. транспорт вільного ХС від тканин до печінки.
2. транспорт фосфоліпідів, які є джерелом полієнових кислот для синтезу клітинних фосфоліпідів і ейкозаноїдів.

Ліпопротеїни високої щільності утворюються в печінці *de novo*, в плазмі крові при розпаді хіломікронів, деяка кількість в стінці кишечника. Вони характеризуються:

- середні розміри – 0,01 мкм
- в їх складі приблизно половину займають білки, ще чверть фосфоліпіди, а решту – холестерин і ТАГ (50% білка, 30% ФЛ, 2% ТАГ, 18% вільного ХС та його ефірів)
- їх основним апобілком є апо А1, крім того містять апоЕ і апоСІІ.

Виділяють два підкласи ЛПВЩ: ЛПВЩ-2 і ЛПВЩ-3. ЛПВЩ-3 мають дискоїдну форму, і саме вони починають активне захоплення ХС з периферичних клітин і макрофагів, поступово перетворюючись в ЛПВЩ-2 – сферичні частинки, багаті на естери ХС і фосфоліпіди.

Синтезований в печінці ЛПВЩ (насцентний або первинний) містить в основному фосфоліпіди і апобілки. Решта ліпідних компонентів накопичуються в ньому по мірі його метаболізму в плазмі крові. В плазмі крові він спочатку перетворюється в ЛПВЩ-3 (умовно його можна назвати «зрілий»). При цьому головним є те, що ЛПВЩ забирає від клітинних мембран вільний ХС при безпосередньому контакті або за участю специфічних транспортних білків, віддає їм частину своєї фосфоліпідної оболонки, доставляючи таким чином полієнові жирні кислоти в клітини, а також тісно взаємодіє з ЛПНЩ і ЛПДНЩ, отримуючи вільний холестерол і від них. Взамін цього, ЛПВЩ-3 віддають їм ефіри ХС, утворені завдяки перенесенню жирної кислоти від фосфатиділхоліну на холестерин за участю *лецитин-холестерол-ацилтрансферази* (ЛХАТ-реакція). В цій реакції залишок полієнової кислоти переноситься від фосфатиділхоліну (з оболонки ЛПВЩ) на одержаний вільний холестерин з утворенням лізофосфатиділхоліну (лізоФХ) і ефірів ХС. ЛізоФХ залишається всередині ЛПВЩ, а ефір холестерину відправляється в ЛПНЩ. Крім цього, ЛПВЩ,

взаємодіючи з ЛПДНЩ та ХМ, отримують від них ацилгліцероли (МАГ, ДАГ, ТАГ), і обмінюються холестерином і його ефірами, а також віддають апоЕ- і апоСІІ-білки на первинні форми ЛПДНЩ і ХМ та забирають назад апоСІІ-білки від їх залишкових форм.

Таким чином, в ЛПВЩ відбувається накопичення вільного ХС, МАГ, ДАГ, ТАГ, лізо-ФХ і втрата фосфоліпідної оболонки. В результаті первинний ЛПВЩ поступово, через зрілу форму ЛПВП-3, перетворюється в ЛПВП-2 (залишкова, ремнантна форма). ЛПВП-2 захоплюються гепатоцитами за допомогою апоА-1-рецептору і руйнуються.

#### Характеристика дисліпопротеїнемій

Термін «дисліпопротеїнемія» (чи «дисліпідемія») означає різноманітні зміни спектра ліпопротеїнів плазми крові – підвищення чи зниження їх вмісту, майже повну відсутність окремих фракцій, появу незвичайних чи патологічних фенотипів і т.д.

#### Порівняльна характеристика різних фракцій ліпопротеїнів

Клас ліпопротеїнів	відношення ТАГ/ХС	період напівжиття (год.)	специфічні аполіпопротеїни	щільність (густина) г/мл	середній діаметр, нм
ХМ	ТАГ>>ХС	1-2	А-I, А-II, В-48 С-I, С-II, С-III	<0,95	500
ЛПДНЩ	ТАГ>>ХС	2-4	В-100, Е, С-I, С-II, С-III	<1,006	45
ЛППЩ	ТАГ=ХС	15	В-100, Е, С-III	1,006-1,019	25
ЛПНЩ	ХС>>ТАГ	24-48	В-100	1,019-1,063	20
ЛПВЩ	ХС>ТАГ	48-120	А-I, А-II, С-I, С-II, С-III, Е	1,063-1,210	8

#### Кількісний склад ліпопротеїнів плазми

вміст в %	ХМ	ЛПДНЩ	ЛППЩ	ЛПНЩ	ЛПВЩ
Білок	1	10	14	25	50
Ліпіди	99	90	86	75	50
ТАГ	90	65	28	10	2
фосфоліпіди	4	12	20	22	30
холестерин, в т.ч.	5	13	38	43	18
% ефірів ХС	46	57	66	70	74

В більш вузькому значенні застосовують терміни «гіперліпопротеїнемія» (для зазначення підвищеного рівня однієї чи декількох фракцій ліпопротеїнів) та «гіперліпідемія», що вказує на підвищення вмісту в плазмі крові ліпідів, серед яких найбільше клінічне значення має збільшення рівня ХС (*гіперхолестеринемія*) та ТАГ (*гіпертригліцеридемія*). Саме вони є найбільш актуальними.

В етіопатогенетичному плані гіперліпідемії – це вроджені або набуті (вторинні) порушення в різних ланках ліпід-транспортних систем організму, наслідком яких є зміни якісного і/або кількісного складу ліпопротеїнів плазми крові. Вони (в залежності від фенотипу дисліпідемії) клінічно проявляються ксантоматозом, ксантелазмами, атеросклерозом

різних локалізацій, жировим гепатозом, гепатоспленомегалією, гострим чи хронічним панкреатитом та ін.

На сьогодні існують різні класифікаційні підходи до систематизації гіперліпідемій. Одним з найбільш популярних є підхід, запропонований Фредриксоном, Леві і Лис (1967), що базується на біохімічних фенотипічних ознаках гіперліпідемій – результатах визначення рівнів загального холестерину і тригліцеридів за допомогою електрофорезу та ультрацентрифугування ліпопротеїдів плазми. При цьому, патологічними рахуються рівні загального холестерину і тригліцеридів, які перевищують 90-й перцентиль серед населення.

Біохімічна фенотипічна класифікація гіперліпопротеїнемій (на основі Fredrickson), рекомендована ВООЗ, представлена в таблиці нижче. Не дивлячись на те, що при її клінічному застосуванні іноді виникають певні труднощі (в основному онтодологічного характеру), вона в цілому дозволяє оцінити потенційну атерогенність гіперліпідемії незалежно від її етіології.

**Фенотипічна класифікація гіперліпопротеїнемій (ВООЗ)**

Тип	надлишок ліпопротеїнів	ТАГ	холестерин плазми	атерогенність	частота
I	ХМ	дуже високі	норма	неатерогенний	<1
II a	ЛПНЩ	норма	значно підвищений	висока	10
II b	ЛПНЩ і ЛПДНЩ	підвищені	підвищений	висока	40
III	ремнанти ХМ і ЛППЩ	значно підвищені	підвищений	висока	<1
IV	ЛПДНЩ	підвищені	норма	помірна	45
V	ХМ і ЛПДНЩ	дуже високі	норма	низька	5

Гіперліпопротеїнемія I типу характеризується гіперхіломікронемією і, відповідно, гіпертригліцеридемією, які виникають внаслідок дефіциту (чи зниження активності) ліпопротеїніпази або дефекту її білка-активатора – апо С II.

Гіперліпопротеїнемія типу II a – це гіпер- $\beta$ -ліпопротеїнемія з підвищеним вмістом ХС (гіперхолестеринемія) в плазмі крові. Ця гіперліпідемія може бути спорадичною (в результаті неправильного харчування), полігенною або спадковою. Спадкова гіперліпопротеїнемія IIa типу розвивається в результаті мутації гена ЛПНЩ-рецептора або гена апо В; проявляється ксантомами та раннім розвитком серцево-судинних захворювань.

Гіперліпопротеїнемія типу II b – гіпер- $\beta$ -ліпопротеїнемія і гіперпре- $\beta$ -ліпопротеїнемія зі збільшенням рівня як ХС, так і ТАГ. Головна причина її виникнення – це посилене утворення основного компоненту ЛПДНЩ – тригліцеридів, а також ацетил-КоА і апоВ-100. Більш рідкісною причиною може бути сповільнене видалення ЛПНЩ (внаслідок зниження кількості ЛПНЩ-рецепторів чи їх афінності).

Гіперліпопротеїнемія III типу – це дис- $\beta$ -ліпопротеїнемія, при якій виявляють так звані *флотуючі*  $\beta$ -ліпопротеїни, що утворюються в результаті неповного метаболічного перетворення ЛПДНЩ в ЛПНЩ (по суті мова йде про порушення утилізації та накопичення ЛППЩ, які в нормі практично не визначаються, оскільки є короткоживучими тран-

зиторними формами); для цього типу характерні гіперхолестеринемія і помірна гіпертригліцеридемія. Найчастіша причина – гомозиготна форма мутацій гену апоЕ, яка характеризується порушенням зв'язування з ЛПНЩ-рецептором.

Гіперліпопротеїнемія IV типу – гіперпре- $\beta$ -ліпопротеїнемія, що супроводжується гіпертригліцеридемією при нормальному чи помірному підвищенні вмісту ХС в плазмі крові. Головна причина – посилене утворення ЛПДНЩ та їх уповільнений катаболізм.

Гіперліпопротеїнемія V типу – це змішана форма, при якій внаслідок відповідних причин спостерігається поєднання гіперліпопротеїнемій I (гіперхіломікронемії) та IV (гіперпре- $\beta$ -ліпопротеїнемії) типів, що призводить до вираженої гіпертригліцеридемії і (в деяких випадках) незначної гіперхолестеринемії.

Гіперліпопротеїнемії I, III і V типів в порівнянні з іншими зустрічаються досить рідко (I та V типи – переважно в педіатричній практиці). Гіперліпопротеїнемії IIa, IIb і IV типів, які спостерігаються у дорослих, зазвичай, легко диференціюються за рівнем ХС і ТАГ, хоча в ряді випадків точно встановити тип гіперліпопротеїнемії лише за рівнем ліпідів не вдається, і тоді застосовують складніші (спеціальні) методи їх типування.

Гіпер-альфа-ліпопротеїнемія (хвороба Норум) характеризується збільшенням вмісту в крові ЛПВЩ і холестерину і може бути віднесена до патологій лише умовно, так як ЛПВЩ не проявляють атерогенних властивостей; не потребує лікування, якщо не є вторинною. Виділяють сімейну форму хвороби, яка характеризується виразним підвищенням рівня ЛПВЩ при нормальному вмісті інших ліпідів. Рівень загального холестерину, як правило, знаходиться в межах 5,2-6,4 ммоль/л. При цьому немає клінічних проявів і не буває ускладнень, а тривалість життя у осіб з цим порушенням частіше збільшена. Генетичні дослідження показали, що сімейна гіпер-альфа-ліпопротеїнемія успадковується як аутосомно-домінантна ознака з повною пенетрантністю. Частота цього стану, ймовірно, перевищує 1: 3000.

До станів, при яких спостерігається зниження рівня ЛПВЩ в крові, відносяться атеросклероз, ішемічна хвороба серця, ожиріння, холестаза, хронічні захворювання печінки, цукровий діабет, нефротичний синдром, хронічна ниркова недостатність, хвороба острова Танжер. Крім того, до зниження ЛПВЩ можуть призводити куріння, прийом деяких лікарських препаратів (бета-блокатори, інтерферон, діуретики, прогестини, андрогени), багатий вуглеводами раціон харчування і ін.

Гіпо-альфа-ліпопротеїнемія (хвороба острова Танжер) – рідкісне порушення метаболізму ліпопротеїдів, яке біохімічно характеризується практично повною відсутністю в плазмі ЛПВЩ, а клінічно – гепатоспленомегалією та збільшенням лімфатичних вузлів і мигдалин (накопичення ефірів холестерину в клітинах РЕС цих органів і мононуклеарних фагоцитах), яскравим жовто-оранжевим кольором мигдалин та слизових ШКТ (патогномонічна ознака), периферичною нейропатією у дітей і підлітків, а іноді – захворюваннями серцево-судинної системи у дорослих. Її причина – мутації гену ABC1, кодуючого ATP-binding cassette transporter 1, – білок, який регулює транспорт холестерину, орієнтуючи внутрішньоклітинний холестерин в сторону клітинної поверхні і прискорюючи його транспорт в сторону ліпідного ядра ЛПВЩ. Повний прояв хвороби зустрічається у осіб, гомозиготних за цією ознакою. Поширеність невідома: на сьогоднішній день в всьому світі описано близько 100 випадків захворювання. Хвороба отримала своє найменування за назвою острова Танжер біля східного узбережжя Америки, на якому серед нащадків переселенців були виявлені перші хворі.

Відповідно до NCEP (The National Cholesterol Education Program) ATP (Adult Treatment Panel) III перегляду гіперліпідемія розглядається як патологічний стан, коли концентрації основних компонентів ліпідного спектру плазми виходять за межі встановленого інтервалу референтних значень, а саме:

для ТАГ – > 200 мг/дл (2,26 ммоль/л)

для загального ХС – > 240 мг/дл (6,21 ммоль/л)



для ХС ЛПНГ – > 130 мг/дл (3,36 ммоль/л)

для ХС ЛПВЩ – < 35 мг/дл (0,91 ммоль/л).

**Клінічна класифікація первинних дисліпідемій  
Українського наукового товариства кардіологів**

Дисліпідемії	Підвищення в плазмі концентрації	
	ліпопротеїнів	ліпідів
<b>Гіперхолестеринемія:</b> • сімейна (моногенна) • набута (полігенна)	<b>ЛПНЩ</b>	<b>холестерин</b>

Продовження таблиці

Дисліпідемії	Підвищення в плазмі концентрації	
	ліпопротеїнів	ліпідів
<b>Комбінована (змішана) дисліпідемія</b> • сімейна • набута	<b>ЛПНЩ і ЛПДНЩ</b>	<b>холестерин та ТАГ</b>
<b>Ремнантна дисліпідемія (дисбеталіпопротеїнемія)</b>	<b>ЛППП</b>	<b>холестерин та ТАГ</b>
<b>Гіпертригліцеридемія:</b> • сімейна ендегенна • набута	<b>ЛПДНЩ</b>	<b>ТАГ</b>
<b>Важка гіпертригліцеридемія: (сімейна гіперхіломікронемія)</b> • тип I • тип V	<b>ХМ ХМ і ЛПДНЩ</b>	<b>ТАГ ТАГ</b>
<b>Ізольоване зниження рівня холестерину ЛПВЩ</b>	<b>Зниження холестерину ЛПВЩ (за відсутності істотних змін рівнів ХС ЛПНЩ та ТАГ):</b> • для чоловіків <1,0 ммоль/л (40 мг/дл) • для жінок <1,3 ммоль/л (50 мг/дл).	

**ЛЕКЦІЯ № 6**

**ТЕМА:** Загальний білок, його фракції в нормі та при патології. Основні типи протеїнограм.

Білки запасуються в організмі в дуже обмежених кількостях. Короткотривалий резерв білка складає всього 45 г (40 г у м'язах, 5 г – у крові та печінці).

При абсолютно безбілковій дієті, яка повністю задовільняє потреби організму в енергії(!) за рахунок інших компонентів, втрата білка в результаті катаболізму при вазі людини 70 кг складає 23,2 г/добу. Поповнення його в такій кількості є мінімально необхідним та носить назву **абсолютний білковий мінімум** чи **коефіцієнт зношування**. Оскільки абсолютно ідеальних за якісним та кількісним амінокислотним складом білків не

існує, то для забезпечення білкового балансу (покриття абсолютного білкового мінімуму) людині при змішанній дієті необхідно 30-40 г білка на добу.

Якісний і кількісний амінокислотний склад визначає **біологічну цінність білка** – показник, який вказує кількість білків організму, що може ресинтезуватись при вживанні 100 г певного харчового білка. Він складає 80-100 г для тваринних білків та 60-70 г – для рослинних.

Добова потреба білка – 1 г/кг (у дітей та вагітних – 1,5-2 г /кг).

Для оцінки обміну білків визначається **азотистий баланс** – відношення сумарного азоту, який надійшов в організм та утворився в ньому, до виведеного з організму. Показником нормального білкового обміну є азотиста рівновага та позитивний азотистий баланс. Негативний азотистий баланс – ознака патології.

В плазмі крові міститься декілька десятків різних білків, які відрізняються за фізико-хімічними та функціональними властивостями: ферменти, інгібітори ферментів, транспортні білки, гострофазові реагенти, гормони, антитіла, антитоксини, фактори коагуляції та антикоагулянти тощо. Загальна концентрація білків у плазмі крові людини становить 65-85 г/л.

Основні функції білків плазми:

1. Білки підтримують колоїдно-осмотичний (онкотичний) тиск, а, отже, постійний об'єм крові. Вони зв'язують воду і затримують її, не дозволяючи виходити за межі кров'яного руслу.

2. Білки плазми беруть активну участь у згортанні крові. Низка білків крові, у тому числі фібриноген, є основними компонентами системи згортання крові.

3. Білки плазми певною мірою визначають в'язкість крові, яка в 4-5 разів перевищує в'язкість води і відіграє важливу роль у підтриманні гемодинаміки кровоносної системи.

4. Білки плазми, формуючи білкову буферну систему, беруть участь у підтриманні рН крові в межах 7,36-7,43.

5. Транспортна функція білків плазми крові полягає в перенесенні ними низки речовин (холестерин, білірубін тощо), а також лікарських засобів (пеніцилін, саліцилати тощо).

6. Білки плазми крові відіграють важливу роль в процесах імунітету (імуноглобуліни).

7. В результаті утворення комплексів з білками плазми на належному рівні підтримується катіонний склад крові: наприклад, 40-50 % кальцію, залізо, магній та інші елементи сироватки крові зв'язані з білками.

8. Білки крові є резервом амінокислот.

При електрофорезі на папері виділяється п'ять фракцій білків плазми крові: альбуміни (55-65%),  $\alpha_1$ -глобуліни (2-4%),  $\alpha_2$ -глобуліни (6-12%),  $\beta$ -глобуліни (8-12%) та  $\gamma$ -глобуліни (12-22%). Електрофорез в поліакриламідному чи крохмалевому гелі дозволяє виділити 16-17 білкових фракцій, а метод імуноелектрофорезу – 30.

**Альбуміни** синтезуються в печінці, їх концентрація в плазмі крові становить 40-50 г/л. Цей білок складається з 585 амінокислотних залишків, має 17 дисульфідних зв'язків, його молекулярна маса – 69000 да. Завдяки наявності в складі їх молекул великої кількості дикарбонових амінокислот вони є поліаніонами і тому можуть утримувати катіони  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ . Ця фракція білків характеризується високою електрофоретичною рухливістю та високою розчинністю у воді і сольових розчинах. За рахунок високої гідрофільності альбуміни зв'язують значну кількість води, і об'єм їх молекули за умов гідратації збільшується вдвічі. Гідратаційний шар, який утворюється навколо молекул сироваткових альбумінів, забезпечує до 70-80 % онкотичного тиску білків плазми крові, що застосовується в клінічній практиці при переливанні розчинів альбуміну хворим із тканинними набряками. В свою чергу, зменшення концентрації альбумінів сироватки, наприклад за умов

порушення їх синтезу в гепатоцитах при печінковій недостатності, може спричинити перехід води із судинного русла до тканин і розвиток онкотичних набряків.

Альбуміни виконують також важливу фізіологічну функцію як транспортери багатьох метаболітів та інших низькомолекулярних сполук. вони переносять вільні жирні кислоти, некон'югований білірубін, триптофан, тироксин, аспірин, дикумарол, сульфаніламіди тощо.

**Транстиретин (преальбумін)** називають ще тироксинзв'язувальним преальбуміном. Це білок гострої фази, має тетрамірну молекулу. Він може приєднувати в одному центрі зв'язування ретинол, а в другому – до двох молекул тироксину та трийодтироніну.

**Глобуліни** – гетерогенна фракція глікопротеїнів крові, які виконують транспортні та захисні функції.

#### Транспорт ендогенних метаболітів і вітамінів глобулінами плазми крові

Фракція глобулінів	Білок-транспортер	Транспорт	
		ендогенних метаболітів	вітамінів
$\alpha_1$	транскортин, транскобальбамін, ретинол- та тироксинзв'язувальний	тироксин, кортизол, ліпіди	
$\alpha_2$	церулоплазмін, гаптоглобін, ліпопротеїни	гемоглобін, жири., холестерин, фосфатиди $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Cu}^+$	D, K, E
$\beta$	трансферин	$\text{Fe}^{3+}$	

В клінічній практиці застосовується визначення співвідношення між концентрацією альбумінів і глобулінів у плазмі крові (так званого "білкового коефіцієнта"), який становить в середньому 1,5 - 2,0.

**$\alpha_1$ -антитрипсин ( $\alpha_1$ -протеїназний інгібітор)** – глікопротеїн з молекулярною масою 55 кДа, належить до  $\alpha_1$ -глобулінів, його концентрація в плазмі крові становить 2-3 г/л. Основною біологічною властивістю цього інгібітора є його здатність утворювати комплекси з протеїназами, пригнічуючи при цьому протеолітичну активність таких ферментів, як трипсин, хімотрипсин, плазмін, тромбін та протеаз, які вивільняються при руйнуванні лейкоцитів або чужорідних клітин у вогнищах запалення. В умовах запального процесу вміст  $\alpha_1$ -антитрипсину в крові значно збільшується за рахунок стимуляції його синтезу в гепатоцитах. оскільки за умов норми цей білок інгібує еластазу, яка руйнує еластин альвеол легенів, то при його недостатності може виникнути емфізема легенів, а також гепатит.

**$\alpha_2$ -макроглобулін** – глікопротеїн  $\alpha_2$ -глобулінової фракції з молекулярною масою 725 кДа. Універсальний сироватковий інгібітор протеїназ, вміст якого в крові найвищий порівняно з іншими протеїназними інгібіторами, і становить в середньому 2,5 г/л.  $\alpha_2$ -макроглобулін знижує активність згор-тальної, фібринолітичної та калікреїнової системи крові, слугує також транспортером цинку в плазмі крові, а також може руйнувати низькомолекулярні токсичні пептиди бактеріального походження.

**Церулоплазмін** – глікопротеїн  $\alpha_2$ -глобулінової фракції, який зв'язує в плазмі крові іони міді. Молекула церулоплазміну містить по 8 іонів  $\text{Cu}^+$  та  $\text{Cu}^{2+}$ , його молекулярна маса – біля 150 кДа.

До складу церулоплазміну входить до 3% всього вмісту міді в організмі та більше 90% міді плазми. Церулоплазмін має властивості мідьвмісної фероксидози, окиснюючи залізо з феро- ( $\text{Fe}^{2+}$ ) до фери- ( $\text{Fe}^{3+}$ ) форми. Ця реакція є необхідною для перетворення

заліза на форму, яка може зв'язуватися феритином і використовуватися для синтезу залізо-вмісних білків (гемоглобіну, цитохромів).

Зниження вмісту церулоплазміну в плазмі крові (*хвороба Вільсона*) (норма 0,15-0,5 г/л) призводить до виходу іонів міді з судинного русла і його накопичення протеогліканами сполучної тканини, що проявляється патологічними змінами в печінці, головному мозку (гепатоцеребральна дегенерація), рогівці тощо. Підвищений рівень цього протеїну спостерігається у вагітних і жінок, що вживають оральні контрацептивні препарати.

**Гаптоглобін** – білок  $\alpha_2$ -глобулінової фракції плазми крові. Він має здатність зв'язувати вільний гемоглобін, утворюючи комплекс, що входить до електрофоретичної фракції  $\beta$ -глобулінів. Нормальна концентрація в плазмі крові – 0,10-0,35 г/л.

В складі гаптоглобін-гемоглобінового комплексу гемоглобін поглинається клітинами ретикулоендотеліальної системи, зокрема в печінці, та підлягає окисненню до жовчих пігментів. Така функція гаптоглобіну сприяє збереженню в організмі за умов фізіологічного та патологічного розпаду еритроцитів іонів заліза, що входять до складу гемоглобіну. Цей білок належить до білків гострої фази, його концентрація зростає при гострих запальних процесах.

**Трансферин** (сидерофілін) – глікопротеїн  $\beta$ -глобулінової фракції, його молекулярна маса – 80 кДа. Білок має на своїй поверхні два центри зв'язування заліза, яке вступає в комплекс із трансферином разом з аніоном гідрокарбонату. Трансферин акцептує іони  $Fe^{3+}$ , що надходять у кров після їх всмоктування в кишці, передає його на тканинний *феритин*, у складі якого залізо депонується в печінці, селезінці, кістковому мозку та інших органах. Концентрація трансферину в плазмі крові – близько 4 г/л.

**Фібронектин** – глікопротеїн  $\beta$ -глобулінової фракції, який синтезується та секретується в міжклітинний простір багатьма клітинами (в нормі його концентрація не перевищує 4 г/л). Фібронектин присутній на поверхні клітин, на базальних мембранах, в сполучній тканині та в крові. Він має властивості "липкого" білка, що зв'язується з вуглеводними компонентами сіалогліколіпідів (гангліозидів) на поверхні плазматичних мембран, виконуючи інтегруючу функцію у міжклітинній взаємодії. Крім цього, за рахунок утворення комплексів з колагеновими фібрилами, фібронектин відіграє значну роль в організації перичелюлярного матриксу. Фібронектин – білок зсідання крові, індикатор запальних станів.

**С-реактивний білок** (С-реактивний протеїн, СРП) – білок, що отримав свою назву внаслідок здатності реагувати з С-полісахаридом пневмокока, утворюючи при цьому преципітати. За хімічною природою є глікопротеїном. В сироватці крові здорової людини С-реактивний білок відсутній, та з'являється при патологічних станах, що супроводжуються запаленням і некрозом тканин, активуючи систему комплементу. Наявність СРП характерна для гострого періоду захворювань – "білок гострої фази". Визначення СРП має особливе діагностичне значення в гострій фазі ревматизму, при інфаркті міокарда, пневмококових, стрептококових, стафілококових інфекціях.

**Імуноглобуліни крові** (IgA, IgG, IgE, IgM, IgD) – білки  $\gamma$ -глобулінової фракції плазми крові, виконуючі функцію *антитіл*, основних ефекторів гуморального імунітету.

**Кріоглобулін** – білок  $\gamma$ -глобулінової фракції, який, подібно до С-реактивного протеїну, відсутній в плазмі крові здорових людей і з'являється в ній при лейкозах, лімфосаркомі, мієломі, ревматизмі, цирозі печінки, нефрозах. Характерною фізико-хімічною ознакою кріоглобуліну є його розчинність при нормальній температурі тіла ( $37^{\circ}C$ ) та здатність утворювати желеподібні осади при охолодженні плазми крові до  $4^{\circ}C$ .

В клінічній практиці виділяють 10 основних типів **протеїнограм**, які відповідають різним патологічним станам. Типові електрофореграми з характерними змінами вмісту (співвідношення) білкових фракцій представлені в нижче наведеній таблиці.

Тип протеїнограми	Альбуміни	Фракції глобулінів			
		$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$
Гострі запалення	↓↓	↑	↑	—	—
Хронічні запалення	↓	—	↑↑	—	↑↑
Нефротичний синдром	↓↓	—	↑	↑	↓
Злоякісні пухлини	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑
Гепатити	↓	—	—	↑	↑↑
Некроз печінки	↓↓	—	↓	↑	↑↑
Механічні жовтяниці	↓	—	↑	↑	↑
$\alpha_2$ -глобулінові плазмоцитоми	↓	↓	↑↑	↓	↓
$\beta$ -глобулінові плазмоцитоми	↓	↓	↓	↑↑	↓
$\gamma$ -глобулінові плазмоцитоми	↓	↓	↓	↓	↑↑

## ЛЕКЦІЯ №7

### ТЕМА: Функціональна характеристика білків плазми (транспортні білки, інгібітори протеолізу, білки гострої фази)

#### Білки плазми крові

У плазмі крові міститься декілька десятків різних білків, які відрізняються за фізико-хімічними та функціональними властивостями: ферменти, проферменти, інгібітори ферментів, транспортні білки, гормони, антитіла, антитоксини, фактори коагуляції та антикоагулянти тощо. Загальна концентрація білків у плазмі крові людини становить 65 – 85 г/л.

Вони виконують низку важливих функцій:

1. Білки підтримують колоїдно-осмотичний (онкотичний) тиск, а, отже, постійний об'єм крові. Вони зв'язують воду і затримують її, не дозволяючи виходити за межі кров'яного русла.

2. Білки плазми беруть активну участь у згортанні крові. Низка білків крові, у тому числі фібриноген, є основними компонентами системи згортання крові.

3. Білки плазми певною мірою визначають в'язкість крові, яка в 4 – 5 разів перевищує в'язкість води і відіграє важливу роль у підтриманні гемодинаміки кровоносної системи.

4. Білки плазми, формуючи білкову буферну систему, беруть участь у підтриманні рН крові в межах 7,36 – 7,43.

5. транспортна функція білків плазми крові полягає в перенесенні ними низки речовин (холестерин, білірубін тощо), а також лікарських засобів (пеніцилін, саліцилати тощо).

6. Білки плазми крові відіграють важливу роль у процесах імунітету (імуноглобуліни).

7. У результаті утворення комплексів з білками плазми на належному рівні підтримується катіонний склад крові: наприклад, 40-50 % кальцію, залізо, магній та інші елементи сироватки крові зв'язані з білками.

8. Білки крові слугують резервом амінокислот.

Шляхом електрофорезу на папері можна виділити п'ять фракцій білків плазми крові: альбуміни (55 – 65 %),  $\alpha_1$ -глобуліни (2 – 4 %),  $\alpha_2$ -глобуліни (6 – 12 %),  $\beta$ -глобуліни

(8 – 12 %) та  $\gamma$ -глобуліни (12 – 22 %) (рис. 12.5). Електрофорез в поліакриламідному чи крохмаленому гелі дозволяє виділити 16 – 17 білкових фракцій, а метод імуоелектрофорезу – 30.

**Альбуміни (сироваткові альбуміни)** синтезуються в печінці, їх концентрація в плазмі крові становить 40 – 50 г/л. Цей білок складається з 585 амінокислотних залишків, має 17 дисульфідних зв'язків, його молекулярна маса – 69 000 да. Завдяки наявності в складі молекули великої кількості дикарбонових амінокислот, ці білки можуть утримувати катіони  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ . Ця багатодисперсна фракція білків характеризується високою електрофоретичною рухливістю та легкою розчинністю у воді та сольових розчинах. За рахунок високої гідрофільності альбуміни зв'язують значну кількість води, і об'єм їх молекули за умов гідратації збільшується вдвічі. Гідратаційний шар, який утворюється навколо молекул сироваткових альбумінів, забезпечує до 70-80 % онкотичного тиску білків плазми крові, що застосовується в клінічній практиці при переливанні розчинів альбуміну хворим із тканинними набряками. В свою чергу, зменшення концентрації альбумінів сироватки, наприклад за умов порушення їх синтезу в гепатоцитах при печінковій недостатності, може спричинити перехід води із судинного русла до тканин і розвиток онкотичних набряків.

Альбуміни виконують також важливу фізіологічну функцію як транспортери багатьох метаболітів та інших низькомолекулярних сполук. Вони переносять вільні жирні кислоти, некон'югований білірубін, триптофан, тироксин, аспірин, дикумарол, сульфаніламід тощо.

**Транстиретин (преальбумін)** називають ще тироксинзв'язувальним преальбуміном. Це білок гострої фази, має тетрамірну молекулу. Він може приєднувати в одному центрі зв'язування ретинолзв'язувальний білок, а в другому – до двох молекул тироксину та трийодтироніну.

**Глобуліни** – гетерогенна фракція глікопротеїнів крові, які виконують транспортні та захисні функції (табл. 12.1).

Таблиця 12.1. **Транспорт ендогенних метаболітів і вітамінів глобулінами плазми крові**

Глобуліни	Білок	Транспорт	
		ендогенних метаболітів	Вітамінів
$\alpha_1$	транскортин, транскобаламін, ретинол-, тироксинзв'язувальний	Тироксин, кортизол, ліпіди	
$\alpha_2$	Церулоплазмін, гаптоглобін, ліпопротеїни	гемоглобін, жири,, холестерин, фосфатиди $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Cu}^+$	Вітаміни D, K, E
$\beta$	Трансферин	$\text{Fe}^{3+}$	

У клінічній практиці застосовується визначення співвідношення між концентрацією альбумінів і глобулінів у плазмі крові (так званого "білкового коефіцієнта"), який становить в середньому 1,5 - 2,0.

**$\alpha_1$ -Антитрипсин ( $\alpha_1$ -протеїназний інгібітор)** - глікопротеїн з молекулярною масою 55 кД, належить до  $\alpha_1$ -глобулінів, його концентрація в плазмі крові становить 2 – 3 г/л. Основною біологічною властивістю цього інгібітора є його здатність утворювати комплекси з протеїназами, пригнічуючи при цьому протеолітичну активність таких ферментів, як трипсин, хімотрипсин, плазмін, тромбін та протеаз, які вивільняються при руйнуванні лейкоцитів або чужорідних клітин у вогнищах запалення. В умовах

запального процесу вміст  $\alpha_1$ -антитрипсину в крові значно збільшується за рахунок стимуляції його синтезу в гепатоцитах. оскільки за умов норми цей білок інгібує еластазу, яка руйнує еластин альвеол легенів, то при його недостатності може виникнути емфізема легенів, а також гепатит.

**$\alpha_2$ -Макроглобулін** – глікопротеїн  $\alpha_2$ -глобулінової фракції з молекулярною масою 725 кДа. Універсальний сироватковий інгібітор протеїназ, вміст якого в крові найвищий порівняно з іншими протеїназними інгібіторами, і становить в середньому 2,5 г/л.  $\alpha_2$ -Макроглобулін знижує активність загортальної, фібринолітичної та калікреїнової системи крові, слугує також транспортером цинку в плазмі крові, а також може руйнувати низькомолекулярні токсичні пептиди бактеріального походження.

**Церулоплазмін** – глікопротеїн  $\alpha_2$ -глобулінової фракції, який зв'язує в плазмі крові іони міді. Молекула церулоплазміну містить 8 іонів  $\text{Cu}^+$  та 8 іонів  $\text{Cu}^{2+}$ , його молекулярна маса - біля 150 кДа.

До складу церулоплазміну входить до 3 % всього вмісту міді в організмі та більше 90 % міді плазми. Церулоплазмін має властивості мідьвмісної фероксидози, окиснюючи залізо з феро- ( $\text{Fe}^{2+}$ ) до фери- ( $\text{Fe}^{3+}$ ) форми. Ця реакція є необхідною для перетворення заліза на іонну форму, яка може зв'язуватися феритином і використовуватися для синтезу залізозвмісних білків (гемоглобіну, цитохромів).

Зниження вмісту церулоплазміну в плазмі крові (*хвороба Вільсона*) (норма 0,15 – 0,5 г/л) призводить до виходу іонів міді з судинного русла і його накопичення протеогліканами сполучної тканини, що проявляється патологічними змінами в печінці, головному мозку (гепатоцеребральна дегенерація), рогівці тощо. Підвищений рівень цього протеїну спостерігається у вагітних і жінок, що вживають оральні контрацептивні препарати.

**Гаптоглобін** — білок  $\alpha_2$ -глобулінової фракції плазми крові. Він має здатність зв'язувати вільний гемоглобін, утворюючи комплекс, що входить до електрофоретичної фракції  $\beta$ -глобулінів. Нормальна концентрація в плазмі крові — 0,10-0,35 г/л.

У складі гаптоглобін-гемоглобінового комплексу гемоглобін поглинається клітинами ретикулоендотеліальної системи, зокрема в печінці, та підлягає окисненню до жовчних пігментів. Така функція гаптоглобіну сприяє збереженню в організмі за умов фізіологічного та патологічного розпаду еритроцитів іонів заліза, що входять до складу гемоглобіну.

Цей білок належить до білків гострої фази, його концентрація зростає при гострих запальних процесах.

**Трансферин** (сидерофілін) — глікопротеїн  $\beta$ -глобулінової фракції, його молекулярна маса — 80 кДа. Білок має на своїй поверхні два центри зв'язування заліза, яке вступає в комплекс із трансферином разом з аніоном гідрокарбонату. Трансферин акцептує іони  $\text{Fe}^{3+}$ , що надходять у кров після їх всмоктування в кишці, передає його на тканинний *феритин*, у складі якого залізо депонується в печінці, селезінці, кістковому мозку та інших органах. Концентрація трансферину в плазмі крові - близько 4 г/л.

**Фібронектин** — глікопротеїн  $\beta$ -глобулінової фракції, який синтезується та секретується в міжклітинний простір багатьма клітинами (у нормі його концентрація не перевищує 4 г/л). Фібронектин присутній на поверхні клітин, на базальних мембранах, у сполучній тканині та в крові. Він має властивості "липкого" білка, що зв'язується з вуглеводними компонентами сіалогліколіпідів (гангліозидів) на поверхні плазматичних мембран, виконуючи інтегруючу функцію у міжклітинній взаємодії. Крім цього, за рахунок утворення комплексів з колагеновими фібрилами, фібронектин відіграє значну роль в організації періцелюлярного матриксу. Фібронектин - білок зсідання крові, індикатор запальних станів.

**С-реактивний білок** (С-реактивний протеїн, СРП) – білок, що отримав свою назву внаслідок здатності реагувати з С-полісахаридом пневмокока, утворюючи при цьому преципітати. За хімічною природою є глікопротеїном. У сироватці крові здорової людини

C-реактивний білок відсутній, та з'являється при патологічних станах, що супроводжуються запаленням і некрозом тканин, активуючи систему комплементу. Наявність СРП характерна для гострого періоду захворювань - "білок гострої фази". Визначення СРП має особливе діагностичне значення в гострій фазі ревматизму, при інфаркті міокарда, пневмококових, стрептококових, стафілококових інфекціях.

**Імуноглобуліни крові (IgA, IgG, IgE, IgM, IgD)** - білки  $\gamma$ -глобулінової фракції плазми крові, які виконують функцію *антитіл*, основних ефektorів гуморального імунітету.

**Кріоглобулін** — білок  $\gamma$ -глобулінової фракції, який, подібно до C-реактивного протеїну, відсутній у плазмі крові здорових людей і з'являється в ній при лейкозах, лімфосаркомі, мієломі, ревматизмі, цирозі печінки, нефрозах. Характерною фізико-хімічною ознакою кріоглобуліну є його розчинність при нормальній температурі тіла (37 °C) та здатність утворювати желеподібні осадки при охолодженні плазми крові до 4 °C.

## ЛЕКЦІЯ № 8

**ТЕМА: Залишковий азот крові і його фракційний склад. Азотемія. Основні органічні безазотисті компоненти плазми крові.**

### **Небілкові органічні сполуки плазми крові**

**Азотовмісні сполуки.** Органічний азот біохімічних сполук, який мож-на визначити в надосадовій рідині після осадження білків плазми або сироватки крові, отримав у клінічній біохімії назву *залишкового* або *рест-азоту*. Цей небілковий азот складається з азоту таких кінцевих продуктів білкового і нуклеїнового катаболізмів як сечовина (50% усього небілкового азоту крові), сечова кислота (4%), креатин (5%), креатинін (2,5%), амінокислоти (25%), вільні нуклеотиди, аміак, індикан та деякі інші сполуки. Вміст небілкового азоту в крові становить 15-25 ммоль/л.

**Сечовина** – діамід карбонатної (вугільної) кислоти, який синтезується в гепатоцитах (в орнітиновому циклі Кребса-Гензелейта) для знешкодження високотоксичного амоніака. Це низькомолекулярна малотоксична водорозчинна сполука, яка фільтрується в ниркових клубочках з наступною значною пасивною реабсорбцією з водою в каналцях, особливо якщо швидкість току сечі знижується. Сечовина – основний кінцевий продукт обміну білків, за умов норми її концентрація в плазмі крові становить 3,3-8,3 ммоль/л (при гострій нирковій недостатності досягає 50-83 ммоль/л).

Концентрація сечовини в плазмі залежить від швидкостей її синтезу гепатоцитами і клубочкової фільтрації та швидкості ренальної перфузії.

Сечовина – осмотично активна рідина. Підвищення її рівня в крові супроводжується проникненням цього метаболіту через мембрани клітин разом з водою, що спричиняє набряк тканин паренхіматозних органів, міокарда, центральної нервової системи. Виведення сечовини з організму зменшує пастозність шкіри, набряк підшкірної жирової клітковини, зумовлює поліпшення функціонування міокарда. При патології зсув рівня сечовини в сироватці крові залежить від співвідношення процесів її утворення та виведення.

Сама сечовина малотоксична, набагато токсичніші катіони  $K^+$  та похідні гуанідину, які накопичуються разом з нею в надлишковій кількості.

Клініко-діагностичне значення має відношення азоту сечовини до залишкового азоту, в нормі цей коефіцієнт становить приблизно 48%. При нирковій недостатності його значення підвищується до 90%, а при порушенні сечовиноутворювальної функції печінки коефіцієнт знижується.

**Сечова кислота** – кінцевий продукт катаболізму екзо- та ендогенних пуринів в організмі людини. За відсутності в їжі пуринів утворення та екскреція сечової кислоти відбувається з постійною швидкістю. Норма сечової кислоти в крові у чоловіків 0,24-0,46 ммоль/л, у жінок 0,16-0,38 ммоль/л.

Підвищення рівня сечової кислоти – гіперурикемія. Її прояви: нефропатія, сечокам'яна хвороба, поява тонусів, подагра. Гіперурикемія має місце при вроджених пору-



шеннях пуринового обміну, порушенні виділення сечової кислоти з організму (захворювання нирок, пов'язані з ураженням ниркових клубочків (гострі та хронічні нефрити, уремія), ацидоз, гестоз, серцева декомпенсація, діабетична кома), порушенні обміну нуклеопротейнів на тлі первинної та вторинної подагри, гематологічних (таласемія, перніціозна анемія, лейкози), серцево-судинних (інфаркт міокарда, атеросклероз, гіпертонічна хвороба), ендокринних захворюваннях (акромегалія, гіпопаратиреоз, цукровий діабет), тощо.

Гіпоурикемія розвивається внаслідок споживання їжі, багатой на вуглеводи та жири, при дефіциті білків, м'язовій атрофії, після лікування препаратами, що сприяють екскреції сечової кислоти з сечею, алопуринолом, пробенецидом, хініном, дефекті механізму реабсорбції сечової кислоти в ниркових каналцях тощо.

**Подагра.** В крові сечова кислота знаходиться у вигляді малорозчинних солей – **уратів**. При перевищенні порогу їх розчинності (0,7 ммоль/л) вони кристалізуються, утворюючи **тофуси**. Урати, які накопичуються в міжклітинній рідині фагоцитуються, але фагоцити не спроможні розірвати пуринове кільце. Їх загибель призводить до виходу лізосомальних ферментів, активації вільнорадикального окислення та розвитку гострої запальної реакції в місцях накопичення уратів, зокрема в суглобах, спричиняючи виникнення **подагричного артриту**.

В порушеннях катаболізму пуринів відіграє роль спадкова (*рецесивна, зчеплена з X-хромосомою*) зміна активності ферментів метаболізму пуринів, в першу чергу:

збільшення активності ФРПФ-синтетази (посилення синтезу пуринів)

зниження активності гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази (оскільки ФРПФ не використовується для реутилізації пуринів, а бере участь в перші реакції їх синтезу, в даному випадку одночасно підвищується їх утворення та руйнування).

**Креатин** – важливий компонент залишкового азоту. Екзогенний креатин надходить з продуктами харчування (м'ясо, печінка), а ендогенний утворюється переважно в печінці та нирках із трьох амінокислот – аргініну, гліцину та метіоніну. В нирках за участі трансамідази (каталізує перенесення амідинового залишку аргініну на гліцин) утворюється попередник креатину – гуанідинацетатна кислота, яка метилюється в печінці під впливом S-аденозилметіоніну та метилтрансферази. З плином крові креатин переноситься в м'язову тканину, де відбувається його фосфорилування за допомогою креатинкінази з утворенням креатинфосфату. Вміст креатину в крові за умов норми становить у чоловіків 15,25-45,75 мкмоль/л і 45,75-76,25 мкмоль/л у жінок. Підвищення цього показника в сироватці крові спостерігають при: некрозі й атрофії скелетних м'язів; ендокринних захворюваннях (цукровий діабет, гіпертиреоз, акромегалія); лейкозах, інфекціях, опіках, ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку.

**Креатинін.** Креатинфосфат, утворений в мітохондріях міоцитів, в міофібрилах розпадається з утворенням креатиніну, залишку неорганічного фосфату, молекули води та вивільненням енергії. Креатинін не підлягає реабсорбції в каналцях нирок. В нормі концентрація креатиніну в крові у чоловіків становить 53-106 мкмоль/л, у жінок – 44-97 мкмоль/л.

Рівень креатиніну не залежить від хархових продуктів, навантажень, циркадних ритмів та інших біологічних констант. Креатинін – більш специфічний та чутливий показник функції нирок, ніж сечовина, оскільки в нормі не реабсорбується, а при підвищеній концентрації в крові активно екскретується. Визначення вмісту креатиніну використовують для оцінки швидкості клубочкової фільтрації (*проба Реберга*).

Креатинемія є характерною для ретенційної азотемії, яку спостерігають при гострій та хронічній нирковій недостатності, порушенні відтоку сечі внаслідок закупорки сечовідних шляхів; опіків, м'язових дистрофій, непрохідності кишок, печінки, тяжкої форми цукрового діабету, гіпертиреозу, гіпофункції кіркової речовини надниркових залоз, акромегалії тощо. Зниження вмісту креатиніну спостерігають при зменшенні м'язової маси, в період вагітності (I і II триместри).

В крові постійно міститься деяка кількість **амінокислот** (3,5-6,5 г/л). Частина з них екзогенного походження, тобто поступає в кров при всмоктуванні з травного тракту, друга частина утворюється внаслідок розпаду білків тканин. Зміни вмісту загального амінного азоту в сироватці та сечі можуть служити показником переважання катаболічних чи анаболічних процесів в організмі. Кількість амінокислот в крові збільшується при захворюваннях печінки, діатезі, спазмофілії, фенілкетонурії, інфекційних захворюваннях, пухлинах, при деяких оперативних втручаннях тощо.

До складу залишкового азоту входить азот деяких так званих **молекул середньої маси**. Це поняття охоплює гетерогенну групу речовин різноманітної хімічної природи з Мм від 0,3 до 5 кДа: прості і складні пептиди – продукти деградації білків сироватки ( $\beta$ -ланцюги фібриногену і  $\beta_2$ -мікроглобуліну), глікопротеїнів, нуклеопроїнів, гуморальні речовини і гормони (інсулін, глюкагон); олігосахариди; похідні глюкуронових кислот, деяких спиртів тощо. Залежно від виду патології та характеру ускладнень якісний склад молекул різний. Для прояву клінічних симптомів ендогенної інтоксикації необхідне підвищення рівня середніх молекул понад 3-5 разів. Особливо токсичними є речовини з Мм 1-1,1 кДа. Молекули середньої маси впливають на процеси життєдіяльності: різні ланки метаболізму, транспорт речовин, клітинний імунітет. Вони гальмують гліколіз, глюконеогенез, пригнічують синтез нуклеїнових кислот, гемоглобіну і еритропоезу, порушують тканинне дихання; мають імунодепресивну, цитотоксичну, нейро- і психотропну дії, антиагрегаційні та антикоагулянтні властивості. Виведення їх з організму здійснюється нирками і не підлягає реабсорбції в канальцях нирок, тому їх кліренс наближається до кліренсу інуліну і креатиніну.

**Білірубін** – це продукт розпаду гему, важливий пігмент жовчі жовто-червоного кольору, нормальний компонент плазми крові (1,7-20,5 мкмоль/л). В результаті розпаду 1 г гемоглобіну утворюється 34 мг білірубину. Вільний (непрямий) білірубін є водонерозчинним, токсичним і з'єднується з альбуміном плазми крові. Комплекс альбумін-білірубін надходить в печінку, і на поверхні плазматичної мембрани гепатоцита він підлягає дисоціації. При цьому звільнений білірубін потрапляє в гепатоцити. В печінці білірубін кон'югує з глюкуроною кислотою за допомогою глюкуронілтрансферази. Глюкуроніл-білірубін дістав назву прямого, зв'язаного білірубину. Він розчинний у воді, малотоксичний і дає пряму реакцію з діазореактивом. Вміст прямого білірубину в крові підвищується внаслідок зниженого синтезу та секреції жовчі, руйнування гепатоцитів при жировому гепатозі (стеатозі), гепатитах (вірусних, токсичних), цирозах печінки, паренхіматозній та обтураційній жовтяниці, раку печінки, синдромах Дабіна-Джонсона і Ротора, абсцесі печінки, жовтяницях вагітних; холециститі, холангіті, холестази; хронічному панкреатиті; гіпотиреозі в новонароджених.

**Індикан** – це калієва чи натрієва сіль індоксилсульфатної кислоти. Він утворюється в печінці в результаті естерифікації індолу, який, як і деякі інші токсичні сполуки (фенол, крезол, скатол) є наслідком гниття білків. Потрапляючи з плином крові ворітною веною в печінку, індол знешкоджується шляхом кон'югації з сульфатною або глюкуроною кислотами. Норма індикану в сироватці крові – 1,41-3,76 мкмоль/л; підвищення цього показника в крові спостерігають при ретенційній азотемії (ниркова недостатність, гломерулонефрит); порушенні функцій травного тракту та посиленому гнитті білків у кишках (знижена кислотність шлункового соку, закрепи, заворот кишок, защемлення киля, кишкова непрохідність); посиленому розщепленні білків в організмі (пухлини, емпієми, бронхоектази, абсцеси). Підвищення вмісту індикану до 4,7 мкмоль/л оцінюють як наслідок захворювань кишків, а більш високі показники пов'язують із патологією нирок.

**Азотемія**. При деяких патологічних станах рівень небілкового азоту в крові підвищується. Такий стан носить назву азотемії, яка може бути **абсолютною** (нагромадження в крові компонентів залишкового азоту) і **відносною** (наприклад, при опіках, блювоті, проносі). В залежності від причин, які викликають захворювання, абсолютну азотемію поділяють на ретенційну і продукційну.

**Ретенційна азотемія** виникає в результаті недостатнього виділення з сечею азотовмісних продуктів при нормальному надходженні їх в кров'яне русло. Вона може бути нирковою і позанирковою. **Ниркова ретенційна азотемія** є наслідком порушення екскреторної (видільної) функції нирок, а **позаниркова** виникає в результаті важкої недостатності кровообігу, зниження артеріального тиску, зменшення ниркового кровоплину при серцево-судинній декомпенсації. Підвищення залишкового азоту відбувається за рахунок сечовини. Вміст сечовини при гострій нирковій недостатності складає: недостатність середньої тяжкості – до 16 ммоль/л, важкої – до 33,2 ммоль/л, дуже важкої (несприятливий прогноз) – вище 49,8 ммоль/л.

У випадку позаниркової азотемії вміст сечовини звичайно не перевищує 13 ммоль/л.

**Продукційна азотемія** виникає при збільшеному поступленні азотовмісних продуктів в кров, передусім, як наслідок посиленого розпаду тканинних білків. Функція нирок при цьому не порушена. Це спостерігають при голодуванні, кахексії, пораненнях, інфекціях (лептоспіроз, дифтерія, скарлатина), кишковій непрохідності, тиреотоксикозі, лейкозах, мієломній і променевої хворобі, отруєнні хлороформом, тетрахлорметаном), під час лікування глюкокортикоїдами. Цей вид азотемії має характерний склад фракцій залишкового азоту: швидкість утворення сечовини відстає від продукції амінокислот, тому серед фракцій переважають амінокислоти, амоніак, сечова кислота, креатин та креатинін при незначній зміні абсолютного рівня сечовини. Вміст сечовини не перевищує 10 ммоль/л, а при тяжкому порушенні функцій печінки може бути зниженим!

Досить часто спостерігаються **азотемії змішаного типу**. В цих випадках важко відрізнити ретенційну азотемію від продукційної.

**Безазотисті сполуки.** До безазотистих хімічних компонентів плазми крові належать вуглеводи, ліпіди, органічні кислоти, які є метаболітами обміну речовин (молочна, піровиноградна, ацетооцтова кислоти, метаболіти циклу трикарбонових кислот). Всі ці сполуки є продуктами проміжного обміну вуглеводів і ліпідів, або відіграють роль поживних речовин.

В плазмі крові містяться переважно моносахариди: глюкоза, фруктоза, галактоза і деякі пентози (рибоза, дезоксирибоза). Концентрація лактату та пірувату в плазмі – 0,55-2,22 ммоль/л і 34,06-102,2 мкмоль/л відповідно.

Загальний вміст ліпідів в плазмі крові людини коливається залежно від режиму і харчування та конституційних особливостей організму (віку, статі) і становить в середньому 5-7 г/л. За фізіологічних умов загальна кількість ліпідів крові може збільшуватися до 10-15 г/л після вживання їжі, збагаченої жирами (**аліментарна гіперліпемія**). Найбільшу кількість серед ліпідів плазми крові становлять триацилгліцероли (0,5-1,9 г/л), фосфоліпіди (1,1-2,75 г/л), холестерин загальний (1,5-2,6 г/л), холестерин естерифікований (1,0-2,1 г/л) та неестерифіковані жирні кислоти (0,08-0,2 г/л).

Ліпіди, як гідрофобні сполуки, не здатні знаходитися у вільному (розчинному) стані в плазмі крові, яка з фізико-хімічної точки зору є водно-сольовим розчином. Стабілізаторами ліпідів плазми є спеціальні білки – апопротеїни, які сприяють утворенню ліпопротеїнових міцел, в складі яких різні класи ліпідів можуть транспортуватися кров'ю. Підвищення концентрації в плазмі крові різних класів ліпопротеїнів свідчить про серйозні зміни ліпідного обміну, найчастіше пов'язані з певними генетичними порушеннями.

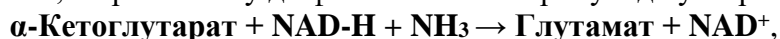
## ЛЕКЦІЯ № 9

**ТЕМА: Спадкові порушення орнітинового циклу сечовино-утворення. Гіперамоніємія. Патології обміну окремих амінокислот та їх діагностика.**

Всі уреотелічні організми (*в т.ч. й людина*) в якості кінцевого продукту азотистого обміну виділяють в навколишнє середовище сечовину – головний продукт остаточної нейтралізації високотоксичного амоніаку.

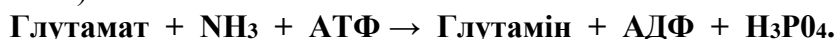
Токсичність амоніаку для організму людини визначається наступними порушеннями функціонування тканин, які він зумовлює:

1. Амоніак в мітохондріях змінює перебіг реакції, яка каталізується глутаматдегідрогеназою, в протилежну до фізіологічної сторону – до утворення глутамату:



що призводить до зниження концентрації  $\alpha$ -кетоглутарату (одного з головних метаболітів ЦТК) та виникнення гіпоенергетичного стану.

2. Високі концентрації амоніаку стимулюють синтез глутаміну (за участі глутамінсинтетази):



Накопичення глутаміну в астроцитах підвищує в них осмотичний тиск, що може викликати набряк мозку.

3. Зниження концентрації глутамату порушує синтез **основного гальмівного медіатору** головного мозку – ГАМК ( *$\gamma$ -аміномасляної кислоти*), а також обмін амінокислот (*реакції трансамінування*). При недостатності ГАМК та інших медіаторів порушується проведення нервових імпульсу, виникають судоми.

4. Надлишок іону амонію порушує трансмембранне переміщення одновалентних катіонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ , конкуруючи з ними за іонні канали (*оскільки  $\text{NH}_4^+$  не здатний проникати через мембрани*), що також впливає на проведення нервових імпульсів.

5. Зниження концентрації метаболітів ЦТК визиває компенсаторне посилення синтезу оксалоацетату з пірувату, що супроводжується інтенсивним споживанням  $\text{CO}_2$ . Гіпокапнія через підвищене споживання  $\text{CO}_2$  при гіпер-амоніємії особливо характерна для клітин головного мозку.

6. Підвищення концентрації амоніаку у крові визиває алкалоз (*зміщення рН в лужну сторону*), що збільшує спорідненність гемоглобіну до кисню та веде до гіпоксії тканин, від якої, насамперел, страждає головний мозок.

**Амоніак** безпереривно утворюється в усіх органах та тканинах, особливо в тканинах з високою інтенсивністю обміну амінокислот та біогенних амінів (нервова тканина, печінка, м'язи, кишківник). Його основні джерела:

- окислювальне дезамінування глутамату – всі тканини (*крім м'язової*), особливо в печінці та нирках
- неокислювальне дезамінування серину, треоніну, гістидину в печінці
- гідролітичне дезамінування амідів (глутаміну та аспарагіну) – в печінці, нирках та кишківнику
- катаболізм біогенних амінів – в усіх тканинах, особливо в нервовій
- дезамінування пуринових та катаболізм піримідинових азотистих основ в усіх тканинах
- життєдіяльність бактерій **ШКТ**.

Оскільки амоніак є надзвичайно токсичною сполукою (передусім, нейротоксичною), в тканинах існує декілька шляхів його знешкодування:

1. Синтез глутаміну (*взаємодія глутамату з амоніаком в мітохондріях клітин*) – головний спосіб тимчасового зв'язування амоніаку, найбільш активно відбувається в нервовій та м'язовій тканинах, в печінці, нирках, сітчатці. Глутамін легко проникає в усі клітини (полегшена дифузія), де є потреба в аміногрупах для синтезу нуклеотидів, аргініну, аспарагіну, глюкозаміну (попередника всіх інших аміноцукрів).

2. Синтез аспарагіну (*взаємодія аспартату з амоніаком*) – другорядний спосіб тимчасового зв'язування амоніаку. Енергетично не вигідний для клітин, оскільки при цьому відбувається гідроліз АТФ до АДФ.

3. Синтез глутамату (*взаємодія  $\alpha$ -кетоглутарату з амоніаком*) – відновлювальне амінування за участю глутаматдегідрогенази (кофермент НАДФ-Н). Може відбуватись в усіх тканинах (крім м'язової), але тільки при значних концентраціях амоніаку, оскільки для

глутаматдегідрогенази головним субстратом є глутамат, і в фізіологічних умовах реакція протікає в сторону його дезамінування та утворення  $\alpha$ -кетоглутарату.

4. Синтез солей амонію ( $NH_4Cl$ ) – відбувається лише в нирках

5. Синтез карбамоїлфосфату (утворення сечовини) – головний, найбільш надійний та ефективний спосіб остаточної нейтралізації амоніаку, відбувається в гепатоцитах

**Сечовина** – основний кінцевий продукт обміну білків, її концентрація в плазмі крові становить 3,3-8,3 ммоль/л. В 40-х роках ХХ ст. німецькі біохіміки Г. Кребс і К. Гензелейт встановили, що синтез сечовини являє собою циклічний процес, який складається з декількох стадій, ключовою сполукою якого є орнітин, котрим починається і завершується цикл. Тому процес синтезу сечовини отримав назву орнітиновий цикл або цикл Кребса - Гензелейта. На наступній сторінці представлена його схема.

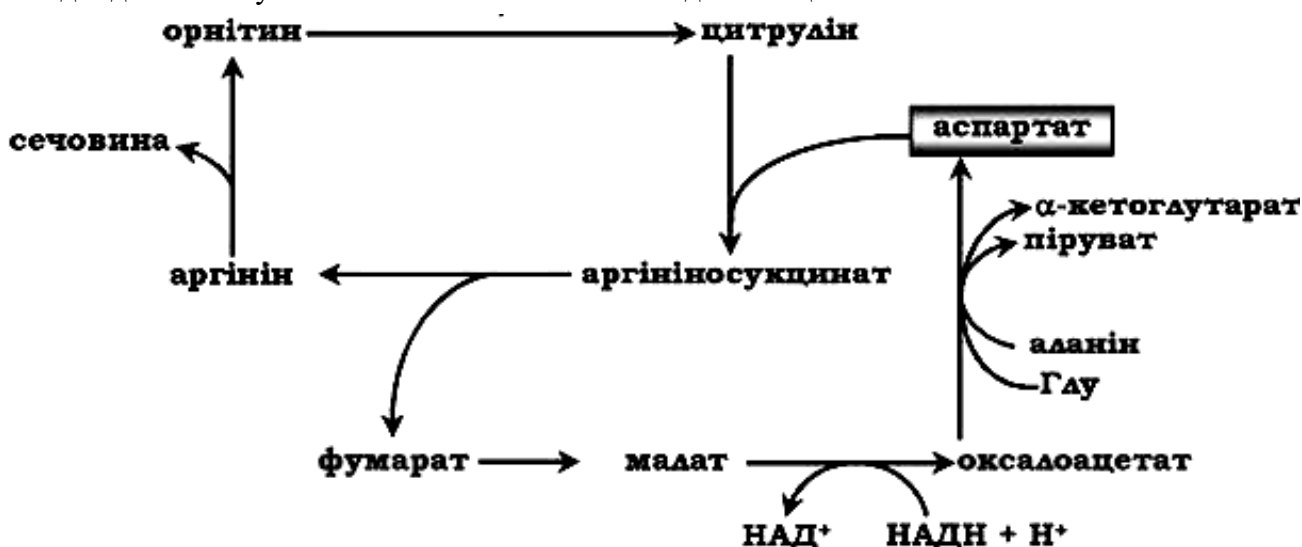
1. Джерелом першого атома азоту в сечовині виступає амоніак, що зв'язується з  $CO_2$  з утворенням карбамоїлфосфату. Реакція каталізується амоніак- $Mg^{2+}$ -залежною карбамоїлфосфатсинтетазою I та відбувається за участю 2 молекул АТФ. Одна молекула АТФ активує бікарбонат, а інша служить донором фосфатної групи карбамоїлфосфату. Карбамоїлфосфатсинтетаза I знаходиться в матриксі мітохондрій гепатоцитів, вона використовує аміак як донор азоту і її активність залежить від N-ацетилглутамату (позитивний ефектор). Існує також глутамін-залежна карбамоїлфосфатсинтетаза II, яка локалізується в цитоплазмі практично всіх клітин, її активність не залежить від N-ацетилглутамату. Вона для синтезу використовує амідну групу глутаміну, а утворений карбамоїлфосфат іде на синтез піримідинів для нуклеотидів – мономерів нуклеїнових кислот.

2. Далі під дією орнітинкарбамоїлтрансферази карбамоїльна група карбамоїлфосфату переноситься на  $\alpha$ -амінокислоту орнітин і утворюється інша  $\alpha$ -амінокислота – цитрулін з відщепленням неорганічного фосфату.



З врахуванням того, що  $AM\Phi + AT\Phi \rightarrow 2 AD\Phi$ , загальні енерговитрати на синтез 1 моля сечовини складають **4 моля АТФ!**

Фуларат, який утворюється в аргініносукцинатліазній реакції (4), є проміжним метаболітом циклу трикарбонувих кислот, в якому він перетворюється в малат, а той в оксалоацетат. Одним із шляхів метаболізму оксалоацетату є його трансамінування з аланіном, який надходить головним чином із м'язів і ентоцитів, з утворенням піровиноградної кислоти й аспартату. Останній може знову вступати в цикл сечовини, а піруват використовується для гліоконеогенезу. Таким чином, через фуларат існує тісний взаємозв'язок між орнітиновим циклом і ЦТК. Крім того в ЦТК утворюються  $CO_2$  і АТФ, які також необхідні для синтезу сечовини. Взаємозв'язок між даними циклами показаний на схемі.



В реакціях орнітинового циклу витрачається чотири макроергічні зв'язки трьох молекул АТФ на кожен оберт циклу. Витрати енергії відбуваються також і при трансмембранному перенесенні речовин, пов'язаних із синтезом та екскрецією сечовини. Проте процес перетворення амінокислот в безазотисті залишки й сечовину має наступні шляхи компенсації енерговитрат:

- при включенні фуларату в ЦТК на стадії дегідування малату утворюється НАД-Н, яка забезпечує синтез трьох молекул АТФ
- при окисному дезамінуванні глутамату в різних органах також утворюється НАД-Н і, відповідно, ще три молекули АТФ.

Орнітиновий цикл в печінці виконує дві функції, забезпечуючи:

- перетворення азоту амінокислот в сечовину, яка екскретується й запобігає накопиченню токсичних продуктів, головним чином амоніаку;
- синтез аргініну та поповнення його фонду в організмі.

Регуляторні стадії процесу – синтез карбамоїлфосфату, синтез цитруліну й завершальна стадія, що каталізується аргіназою.

Повний набір ферментів орнітинового циклу є тільки в гепатоцитах. Окремі ж ферменти цього циклу знаходять не лише в печінці, але й в інших клітинах. В ентоцитах, на-приклад, є карбамоїлфосфатсинтетаза I та орнітин-карбамоїлтрансфераза, отже, може синтезуватися цитрулін. В нирках виявлені аргініносукцинатсинтетаза та аргініносукцинатліаза. Цитрулін, що утворився в ентоцитах, може надходити в нирки й перетворюватись там у аргінін, який переноситься в печінку та гідролізується аргіназою. Проте активність цих розсіяних по різних органах ферментів значно нижча, ніж у печінці.

Ефективність роботи орнітинового циклу при нормальному харчуванні людини і помірних навантаженнях – близько 60% його потужності. Це забезпечує уникнення розвитку гіперамоніємії при збільшенні кількості білка в їжі, при тривалій інтенсивній фізичній роботі або довготривалому голодуванні, при патологічних станах, які супроводжуючихся інтенсивним розпадом білків тканин. Проте відомі вроджені метаболічні порушення (ен-

зимопатії), які призводять до швидкого розвитку гіперамоніємії. Вони пов'язані з дефектом одного з ферментів, що беруть участь в синтезі сечовини. Нижче представлені варіанти гіперамоніємії з зазначенням ензимодефекту та лабораторних показників.

<b>Захворювання</b>	<b>Дефект ферменту</b>	<b>Метаболіти</b>	
		<b>кров</b>	<b>сеча</b>
<b>Гіперамоніємія тип I</b>	<b>Карбамоїл-фосфат-синтетаза I</b>	Глн, Ала NH <sub>3</sub>	Оротат
<b>Гіперамоніємія тип II **</b>	<b>Орнітин-карбамоїл-трансфераза</b>	Глн, Ала NH <sub>3</sub>	Оротат
<b>Цитрулінемія</b>	<b>Аргініно-сукцинат-синтетаза</b>	Цитр NH <sub>3</sub>	Цитр
<b>Аргініно-сукцинатурія</b>	<b>Аргініно-сукцинат-ліаза</b>	Арг-сукц NH <sub>3</sub>	Арг-сукц Глн, Ліз
<b>Гіпераргінінемія</b>	<b>Аргіназа</b>	Арг NH <sub>3</sub>	Арг, Ліз Орнітин

Крім загальних шляхів обміну амінокислот (реакцій транс-, дезамінування та декарбоксілювання), існують спеціалізовані шляхи їх перетворень, метою яких є синтез з них численних фізіологічно активних сполук. Спадкові порушення обміну амінокислот є найбільш вивченою групою генетично детермінованих ензимопатій. Вони обумовлені рецесивними мутаціями генів, локалізованих в аутосомах. В результаті ензиматичного дефекту амінокислоти не утилізуються в організмі фізіологічним шляхом, а в тканинах і біологічних рідинах накопичуються недоокислені продукти їх порушеного метаболізму, що проявляють токсичну дію на тканини і органи, в першу чергу на нервову систему. Більшість порушень проявляється в перші тижні/місяці життя (*диспептичний синдром, неврологічні розлади та зміни шкіри*). Вдосконалення методів діагностики дозволило встановити частоту цієї групи захворювань, визначити їх значення і питому вагу в структурі патології раннього віку. Аміноацидопатії складають 31% всіх спадкових порушень метаболізму.

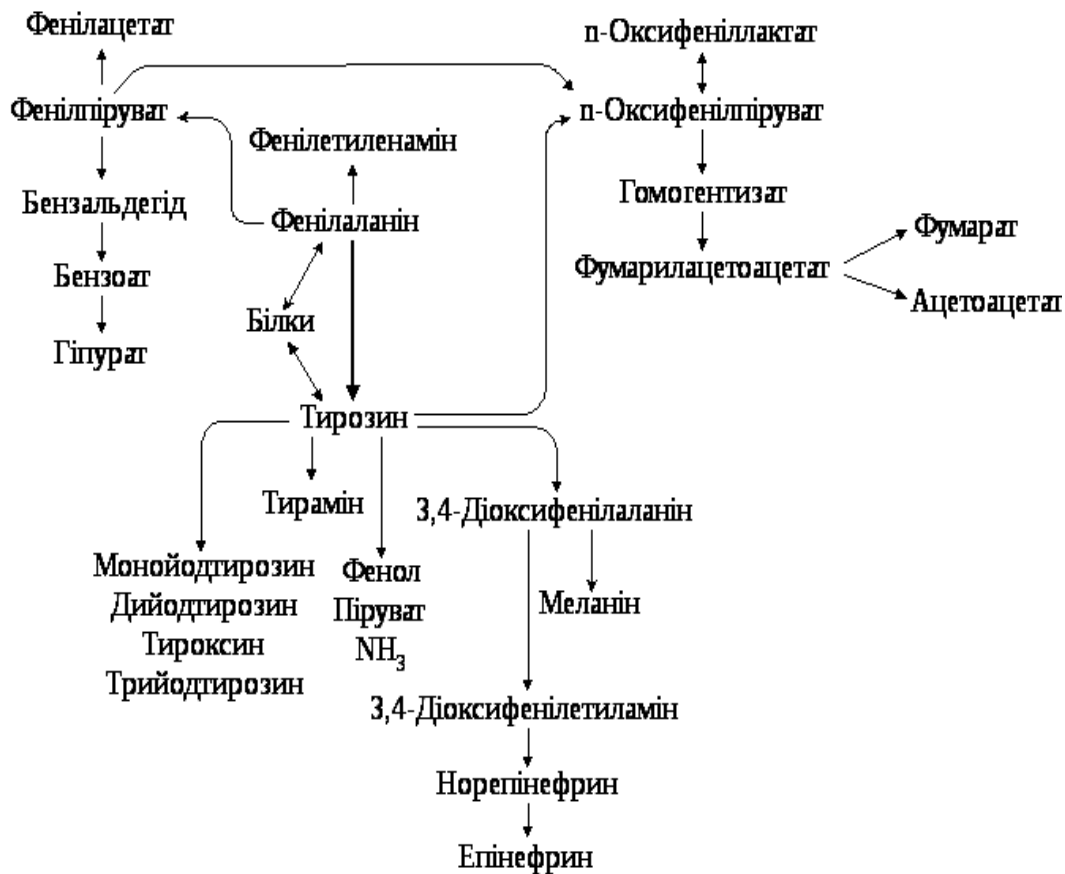
**Обмін фенілаланіну та тирозину і його спадкові порушення.** Особливістю метаболізму ароматичних амінокислот (фенілаланіну та тирозину) є утворення з них катехоламінів (дофаміну, норадреналіну, адреналіну), тиреоїдних гормонів та меланінів, а також в катаболізмі надлишку даних амінокислот в гепатоцитах. Загальні шляхи їх метаболізму представлені на схемі (наступна сторінка).

Катаболізм фенілаланіну (1-5%) полягає в трансамінуванні з утворенням (через фенілпіруват) кінцевого метаболіту фенілацетату, що екскретується.

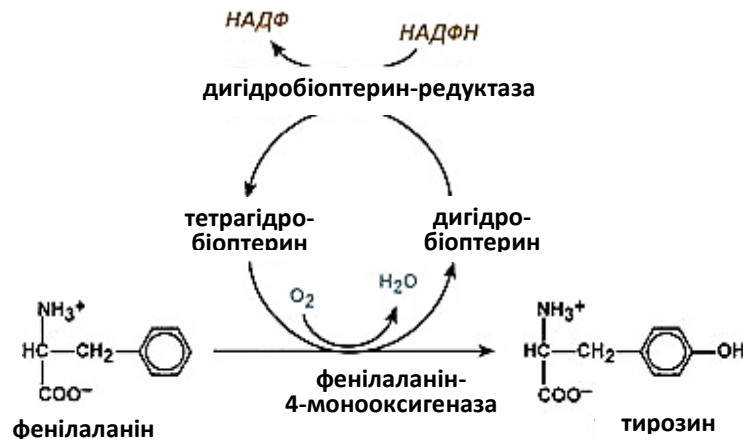
Анаболічний шлях – синтез з фенілаланіну всіх зазначених фізіологічно активних сполук – починається з його перетворення на тирозин (95-99%), який відбувається під дією ферменту *фенілаланінгідроксилази* (кофермент – тетрагідробіоптерин). Він також представлений на схемі (наступна сторінка)

**Фенілкетонурія (фенілпіровиноградна олігофренія)** – це ензимопатія, спричинена генетичним дефектом синтезу *фенілаланінгідроксилази* (класична форма) або порушенням системи регенерації її кофермента – тетрагідробіоптерину (варіантна форма). Внаслідок блоку перетворення фенілаланіну на тирозин в організмі накопичується фенілаланін та його побічні метаболіти – фенілпіруват, феніл лактат і фенілацетат. Надлишок фенілкетонів порушує нормальний розвиток мозку дитини і є причиною розумової відсталості та судом. Концент-рація фенілаланіну в крові хворих значно зростає, досягаючи 100-800 мг/л (норма – 10-40 мг/л). Концентрація фенілаланіну може бути виміряна в пробі капілярної крові, взятої з





п'ятки дитини на 6-10-й день після народження. Ця методика придатна для масових скринінгових обстежень. Фенілпіровиноградна кислота сечі реагує з хлорним залізом, однак таке тестування може дати позитивний результат тільки приблизно через 6 тижнів після народження, коли вже можуть розвинути незворотні ураження головного мозку. В багатьох дітей із фенілкетонурією світле волосся і голубі очі, що пов'язане з недостатністю синтезу меланіну,



оскільки тирозин є попередником меланіну. Лікування полягає в обмеженні споживання фенілаланіну з використанням дієти, що базується на спеціальних білках і амінокислотах. Фенілаланін – незамінна амінокислота, тому невелика її кількість усе ж повинна бути присутньою у дієті. У той же час необхідно вводити з їжею адекватну кількість тирозину, оскільки тирозин стає незамінною амінокислотою у хворих на фенілкетонурію. За дотримання вказаної дієти діти, яким діагноз фенілкетонурія було поставлено одразу після народження, ростуть і розвиваються нормально.

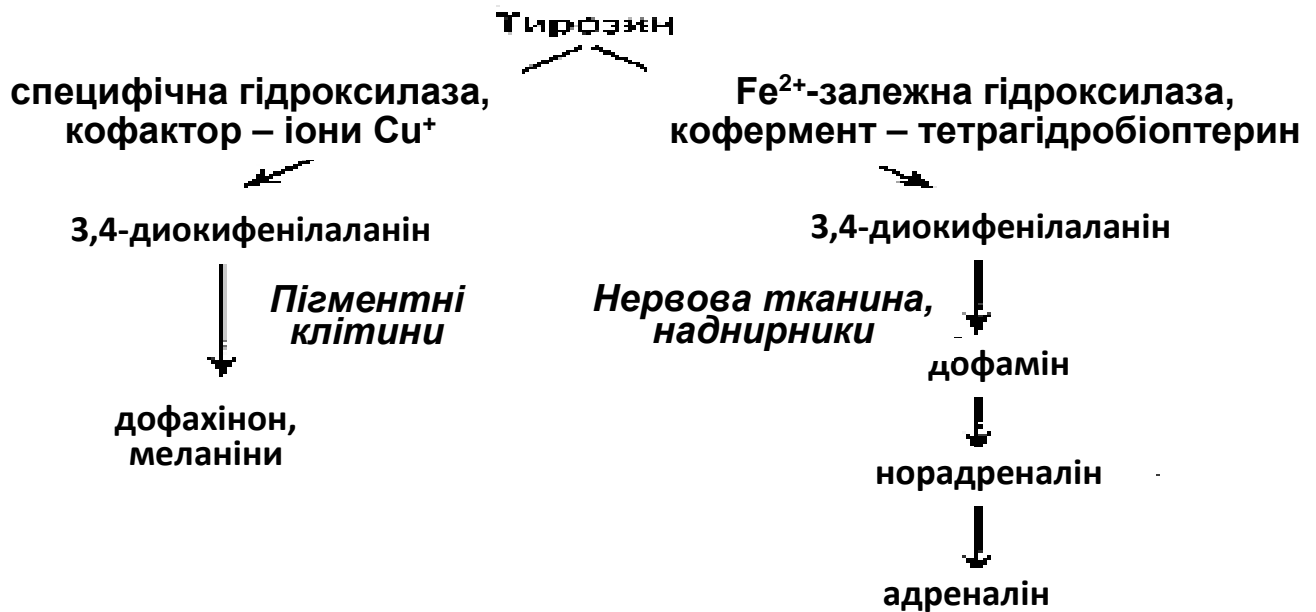
Шляхи метаболізму тирозину:

– синтез катехоламінів

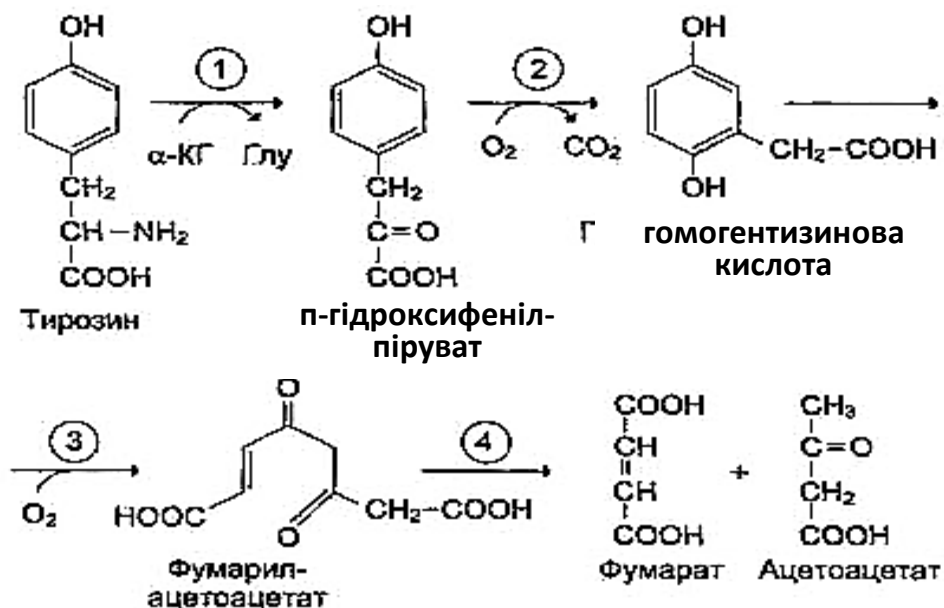
- синтез меланінів
- синтез тиреоїдних гормонів
- катаболізм в гепатоцитах

Синтез катехоламінів та меланінів починається з окиснення тирозину до 3,4-диокси-фенілаланіну (ДОФА) за участю двох різних специфічних гідроксилаз (!). В подальшому утворення катехоламінів відбувається через декарбоксілювання ДОФА до дофаміну, а меланінів – через окиснення до дофахінону.

**Альбінізм** – ензимопатія, біохімічною основою якої є спадкова недостатність специфічної тирозинази (кофактор – іони  $\text{Cu}^+$ ), яка каталізує реакції утворення пігментів. Відсутність меланінів в меланоцитах проявляється недостатньою (або відсутньою взагалі) пігментацією шкіри та волосся, підвищеною чутливістю шкіри до сонячного світла; часто знижена гострота зору, світлобоязнь. Синтез катехоламінів при цьому не порушений, оскільки в ньому бере участь зовсім інший фермент –  $\text{Fe}^{2+}$ -залежна гідроксилаза, кофермент якої тетрагідробіоптерин аналогічний коферменту фенілаланінгідроксилази.



Катаболізм надлишку ароматичних амінокислот в гепатоцитах в нормі полягає в трансамінуванні тирозину і перетворенні на п-оксифенілпіруват, який під дією п-гідроксифенілпіруватдіоксидази та вітаміну С окиснюється до гомогентизинової кислоти, котра окислюється до фумарилацетоацетату (фермент – діоксидаза гомогентизинової кислоти), а останній за участі фумарилацетоацетази розщеплюється до фумарату та ацетоацетату.



Генетично детерміновані дефекти ензимів, які забезпечують катаболізм тирозину є причинами розвитку різних типів тирозинозів і охронозу (алкаптонурії):

тирозиноз I типу – дефект п-гідроксифенілпіруватдиоксидази (2)

тирозиноз II типу – дефект трансамінази (1)

тирозиноз III типу – дефект фумарилацетоацетази (4)

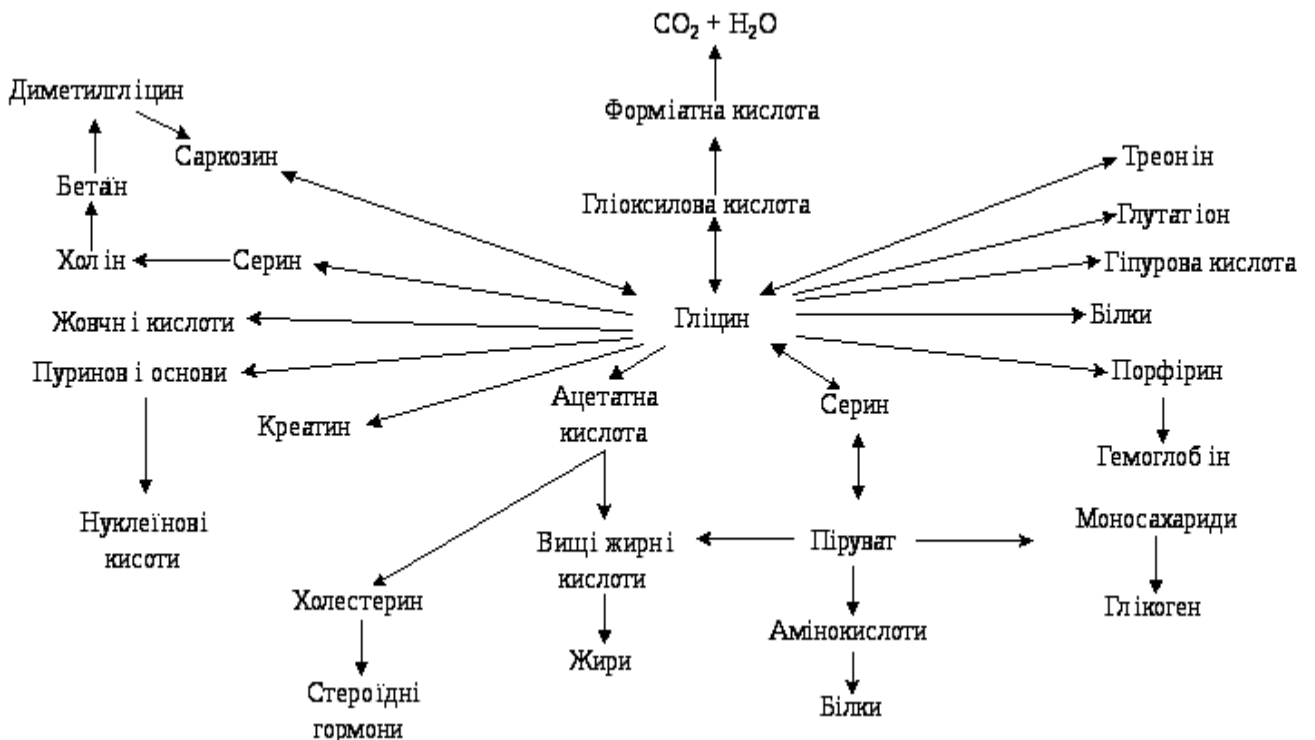
охроноз – дефект диоксидази гомогентизинової кислоти (3).

Прояви тирозинозів: відкладення в тканинах кристалів тирозину (II тип) через перевищення меж його розчинності або його метаболітів (I та III типи) – помутніння рогівки, гіперкератоз шкіри долонь і підшов; токсична дія патологічних метаболітів (п-гідроксифенілпіруват, п-гідроксифенілліктат, п-гідроксифенілацетат, сукцинілацетон) – гепатоспленомегалія, цироз, карцинома печінки, остеопороз, пронос, блювота, «капустяний» запах, помірна розумова відсталість. Рівень фенілаланіну в крові не підвищується (проявів фенілкетонурії немає!), оскільки реакція гідрокілювання фенілаланіну (утворення тирозину) не порушена і вона не зворотня.

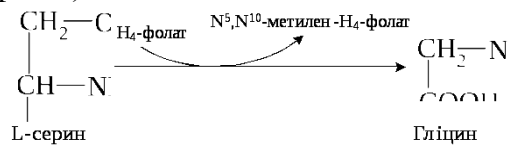
Прояви охронозу. Надлишок гомогентизинової кислоти відкладається в сполучній тканині, особливо в шкірі і хрящах. Окислюючись, вона полімеризується з утворенням темно-коричневого пігменту (*грец.* ochros – темно-жовтий, posos – хвороба). Накопичуючи пігмент, тканини (особливо, склери, хрящі вушних раковин, слизові) набувають відповідного забарвлення; акумуляція гомогентизинату в тканинах суглобів призводить до розвитку артритів. Просочені пігментом ділянки в подальшому нерідко кальцифікуються. Характерним проявом захворювання є надмірне виділення гомогентизинової кислоти із сечею, яка при додаванні лугів набуває темного забарвлення (*грец.* als – сода, arto – схвачувати і ugon – сеча) – алкаптонурія.

**Обмін гліцину та серину.** В організмі людини і тварин гліцин утворюється з серину або треоніну (при його розщепленні на ацетальдегід і гліцин), а також при деметилюванні саркозину (метилгліцину), холіну і низки інших речовин. Гліцин входить у склад гормону інсуліну, білка щитоподібної залози – тиреоглобуліну, альбумінів і глобулінів сироватки крові, гемоглобіну, ферменту пепсину, казеїногену молока, кератину волосся, білка сполучної тканини колагену та інших. В організмі людини гліцин використовується для біосинтезу парних жовчних кислот (глікохолевої, глікодезоксихолевої), екстрактивної речовини м'язів – креатину, виконує важливу роль в окиснювально-відновних процесах. При окиснювальному дезамінуванні і взаємодії з напівальдегідом глютамінової кислоти гліцин перетворюється в гліоксилову кислоту, а напівальдегід – в орнітин. Гліоксилова кислота в свою чергу перетворюється в оксалатну і в подальшому в мурашину. Остання окиснюється до CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O або використовується для синтезу вуглеводів. Гліцин також не-

обхідний для знешкодження в печінці продуктів гниття білків, які всмокталися з кишки. Напрями біохімічних перетворень гліцину показані на рисунку.

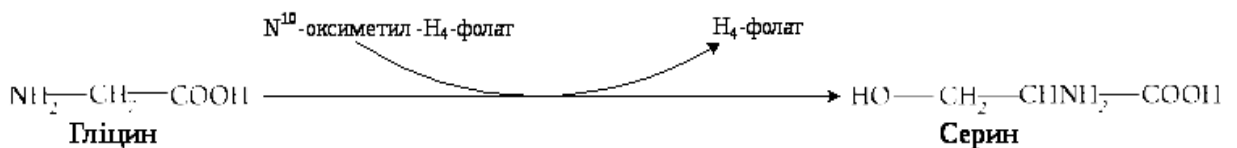


Гліцин в організмі синтезується з амінокислоти серину, вуглецевий скелет якої утворюється з глюкози через проміжну реакцію утворення 3-фосфо-гліцерату, а амінну групу отримує від глутамату. Реакція синтезу гліцину із серину каталізується ферментом сериноксиметилтрансферазою, коферментом якої є активна форма вітаміну B<sub>9</sub> – тетрагідрофолієва кислота (H<sub>4</sub>-фолат).



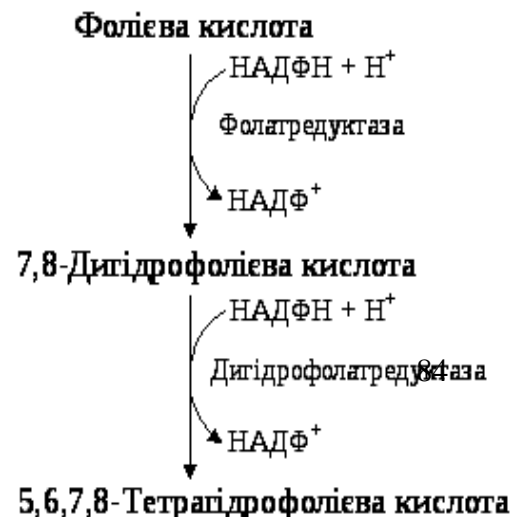
Далі відбувається окиснення гліцину до діоксиду вуглецю та аміаку, в якому також приймає участь тетрагідрофолієва кислота (акцептор метиленової групи).

З гліцину може знову синтезуватися серин, а з серину шляхом дезамінування – пірвіноградна кислота, яка потім вступає в низку реакцій розщеплення чи біосинтезу вуглеводів.



Особливе значення реакцій катаболізму серину і гліцину полягає в тому, що вони супроводжуються утворенням одновуглецевого метиленового фрагменту (-CH<sub>2</sub>-).

Роль проміжних переносників (донорів) одновуглецевих фрагментів в процесах біосинтезу багатьох сполук відіграють похідні H<sub>4</sub>-фолату (наприклад, синтез пуринових основ і тимідилової кислоти, необхідних для утворення ДНК і РНК, відновлення метіоніну, синтез холіну і т.д.). Причому метиленовий фрагмент в молекулі H<sub>4</sub>-фолату може перетворюватися на інші одновуглецеві групи: метенільну (-CH=), метильну (-CH<sub>3</sub>), фо-



рмільну ( $-\text{HC}=\text{O}$ ) і форміміногрупу ( $-\text{CH}=\text{NH}$ ).

Перетворення фолієвої кислоти на активну тетрагідрофолієву кислоту відбувається в печінці в декілька стадій шляхом відновлення при участі НАДФ-Н-залежних редуктаз: **фолатредуктази**, що утворює 7,8-дигідрофолієву кислоту ( $\text{H}_2$ -фолат) та **дигідрофолатредуктази**, при дії якої синтезується 5,6,7,8- тетрагідрофолат ( $\text{H}_4$ -фолат).

Фізіологічно активні сполуки, які інгібують дигідрофолатредуктазу, а, отже, і біосинтетичні реакції за участю  $\text{H}_4$ -фолату, застосовуються як протипухлинні засоби. Так, наприклад, метотрексат і аміноптерин затримують поділ клітин злоякісних пухлин, блокуючи синтез тимідилату, оскільки, маючи подібність до частини молекули фолієвої кислоти, діють в біохімічних реакціях як її структурні аналоги і, в зв'язку з чим, гальмують регенерацію  $\text{H}_4$ -фолату.

**Обмін триптофану та його спадкові порушення.** Триптофан належить до незамінних амінокислот для організму людини та вищих тварин у зв'язку з відсутністю ферментних систем синтезу його вуглецевого скелета. Разом з цим, триптофан є попередником в біосинтезі таких фізіологічно активних сполук, як серотонін, мелатонін та нікотинова кислота (вітамін РР), який синтезується в організмі одразу в формі коферменту НАД. Відомо, що нестача триптофану в харчовому раціоні прискорює розвиток захворювання, яке називається *пелагрою* і пов'язане з дефіцитом саме вітаміну РР. В цих випадках добавка триптофану в дієту покращує стан хворого і сприяє послабленню авітамінозу.

Існують два основні біохімічні шляхи перетворення триптофану:

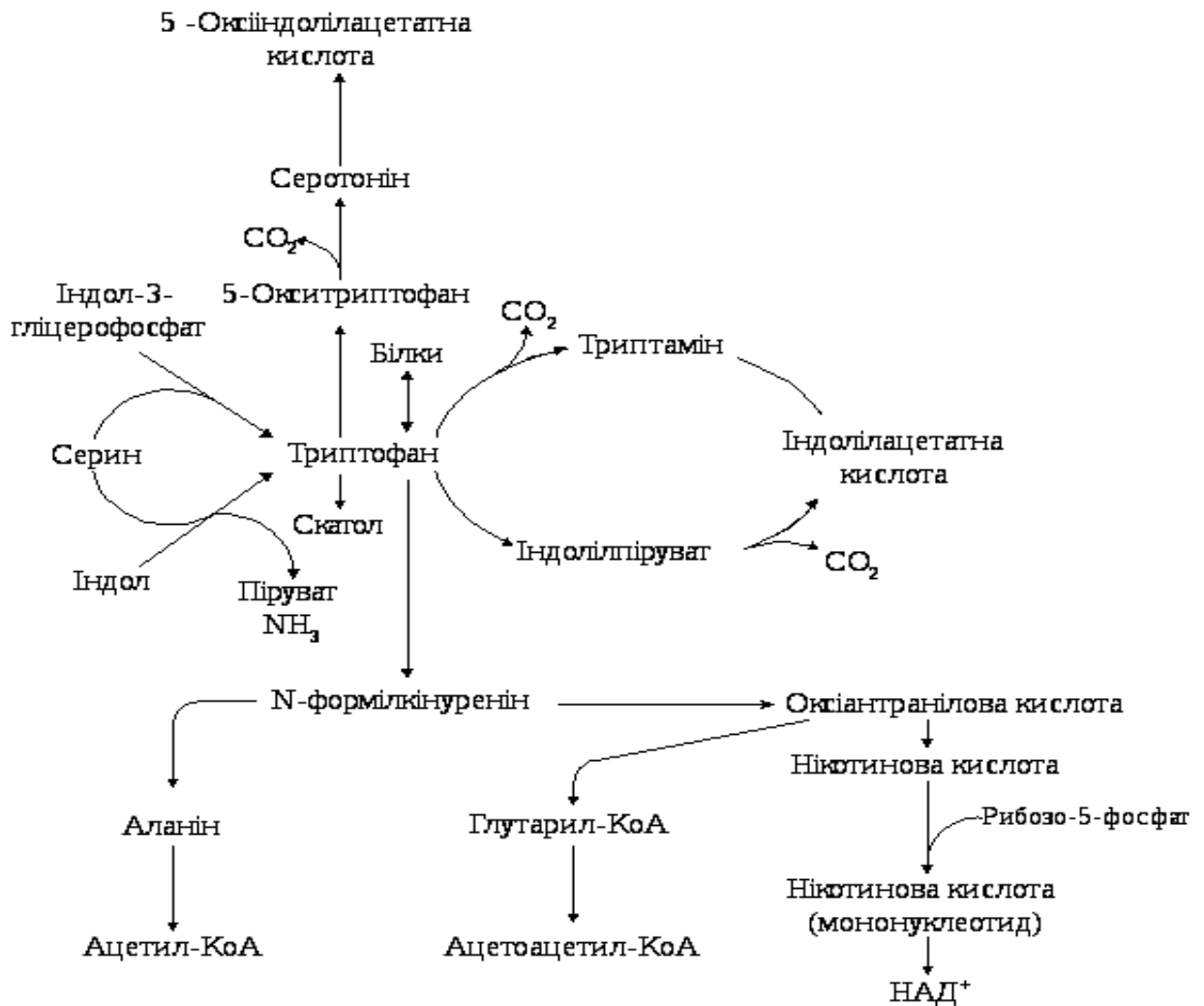
- серотоніновий шлях, що становить в кількісному відношенні приблизно 1% загальної кількості триптофану в організмі;
- кінуреніновий шлях, по якому метаболізується понад 95% ендogenous триптофану.

Включення триптофану в серотоніновий шлях починається з його гідроксилювання до 5-окситриптофану, який після декарбоксілювання перетворюється на серотонін. В організмі людини серотонін підлягає окиснювальному дезамінуванню з утворенням оксиіндолацетатної кислоти, яка виділяється з сечею. Екскреція оксиіндолацетату значно збільшена при карциноїдному синдромі, коли за серотоніновим шляхом перетворюється до 60% триптофану.

Катаболізм триптофану кінуреніновим шляхом починається з окиснення триптофану при дії гемвмісного ферменту триптофанпіролази до формілкінуреніну, який після відщеплення мурашиної кислоти перетворюється на кінуренін та 3-оксикінуренін. Подальші перетворення 3-оксикінуреніну пов'язані з дією ПАЛФ-залежного ферменту кінуренінази, яка розщеплює його до аланіну та 3-оксіантранілової кислоти. Остання після складних багатоступеневих перетворень призводить до хінолінової кислоти – попередника в синтезі нікотин-аміду в формі коферменту НАД. Нижче представлена схема обміну триптофану

При декарбоксілюванні триптофану утворюється біологічноактивний амін триптамін. Дезамінуючись, він перетворюється в індолілоцтовий альдегід, а потім окиснюється в індолілацетатну кислоту – один із кінцевих продуктів обміну триптофану. В товстій кишці під впливом мікроорганізмів із триптофану синтезується індол і скатол, які в печінці знешкоджуються і в вигляді парних сполук виділяються з сечею.

Порушення обміну триптофану – **хвороба Хартнуна** викликається специфічними порушеннями обміну цієї амінокислоти. Метаболічний дефект пов'язаний із вродженим порушенням всмоктування триптофану в кишечнику і реабсорбції триптофану та продуктів його обміну в нирках. Основними проявами захворювання (через великі втрати триптофану з сечею та нестачу нікотинової кислоти) є дерматит, кишкові (діарея) та психічні розлади (деменція, атаксія), часто спотерігається гіпераміноацидурія.



**Обмін цистеїну та цистину.** Обмін цистеїну може відбуватися кількома шляхами. Схема обміну цистеїну та цистину представлена на схемі нижче.

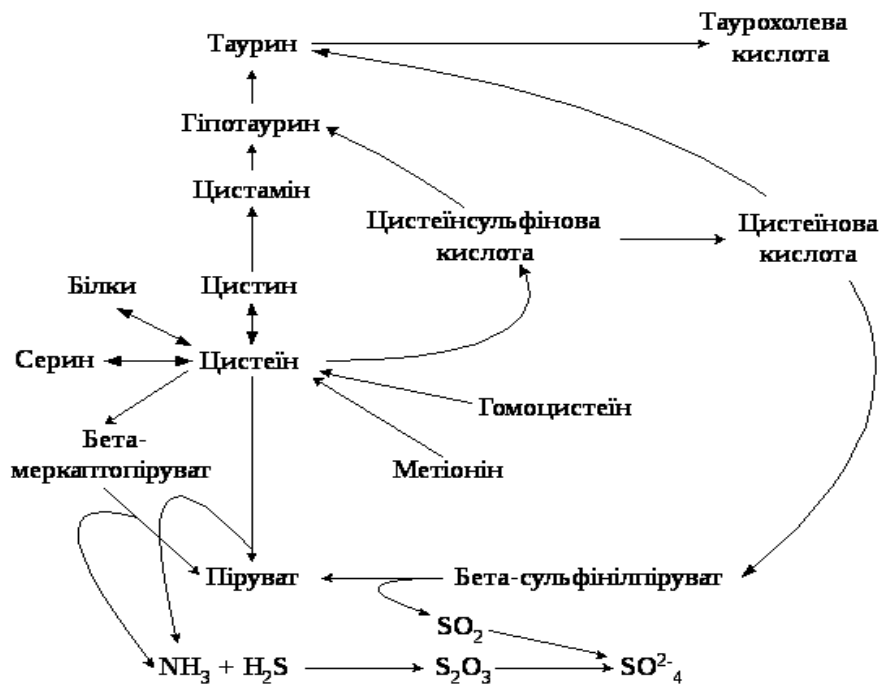
Окиснюючись, цистеїн перетворюється на цистеїнову кислоту. Проміжними продуктами окиснення виступають цистеїнсульфенова і цистеїнсульфінова кислоти. Цистеїнсульфінова кислота в реакції трансамінування з  $\alpha$ -кетоглутаратом може перетворюватися на  $\beta$ -сульфінілпіруват, а потім на піруват. Останній використовується для біосинтезу глікогену або піддається окиснювальному декарбоксілюванню до ацетил-КоА, який, в свою чергу, окислюється в циклі трикарбонових кислот до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  або включається в біосинтез вищих жирних кислот, стероїдних гормонів та інших речовин.

Цистеїнова та цистеїнсульфінова кислоти в печінці декарбоксілюються, перетворюються на таурин, який, разом з гліцином, використовується в організмі для утворення кон'югованих форм жовчних кислот – *глікохолевої* та *таурохолевої*.

Таурин знижує рівень холестерину в крові при атеросклерозі, підвищує синтез жовчних кислот в печінці. Його можна застосувати з лікувальною метою при захворюваннях серця, печінки при атеросклерозі, алкогольних інтоксикаціях і хімічних отруєннях. Він також виявляє протипроменеву лікувальну дію, сприяючи нормалізації обміну речовин.

Таким чином, обмін цистеїну виступає одним із ланцюгів взаємозв'язку обміну білків з обміном вуглеводів і ліпідів.

### Загальна схема обміну цистеїну та цистину

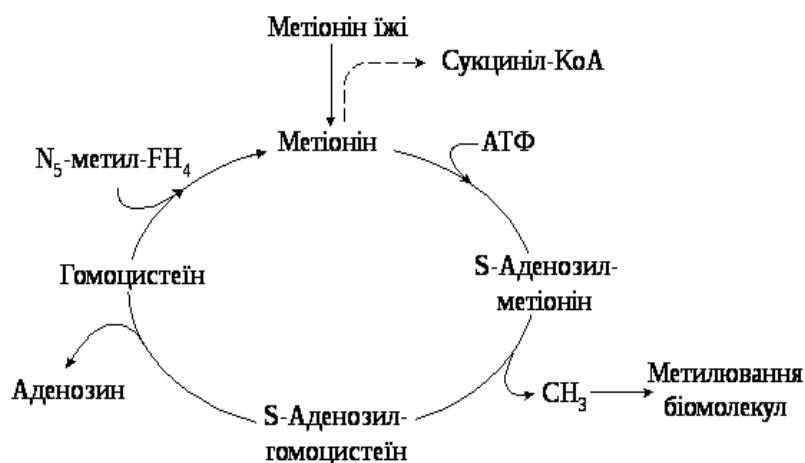


**Обмін метіоніну.** Метіонін – незамінна амінокислота, що бере участь у внутрішньо-клітинному метаболізмі і є донором метильної (–CH<sub>3</sub>) групи в численних реакціях метилування. Метіонін синтезується в організмі з амінокислоти гомоцистеїну. Донором метильної групи в цій реакції є активна форма фолієвої кислоти – N<sup>5</sup>-метилтетрагідрофолат. Фермент, що каталізує цю реакцію – *гомоцистеїнметилтрансфераза*, його коензимом є коферментна форма вітаміну B<sub>12</sub> – *метилкобаламін*.

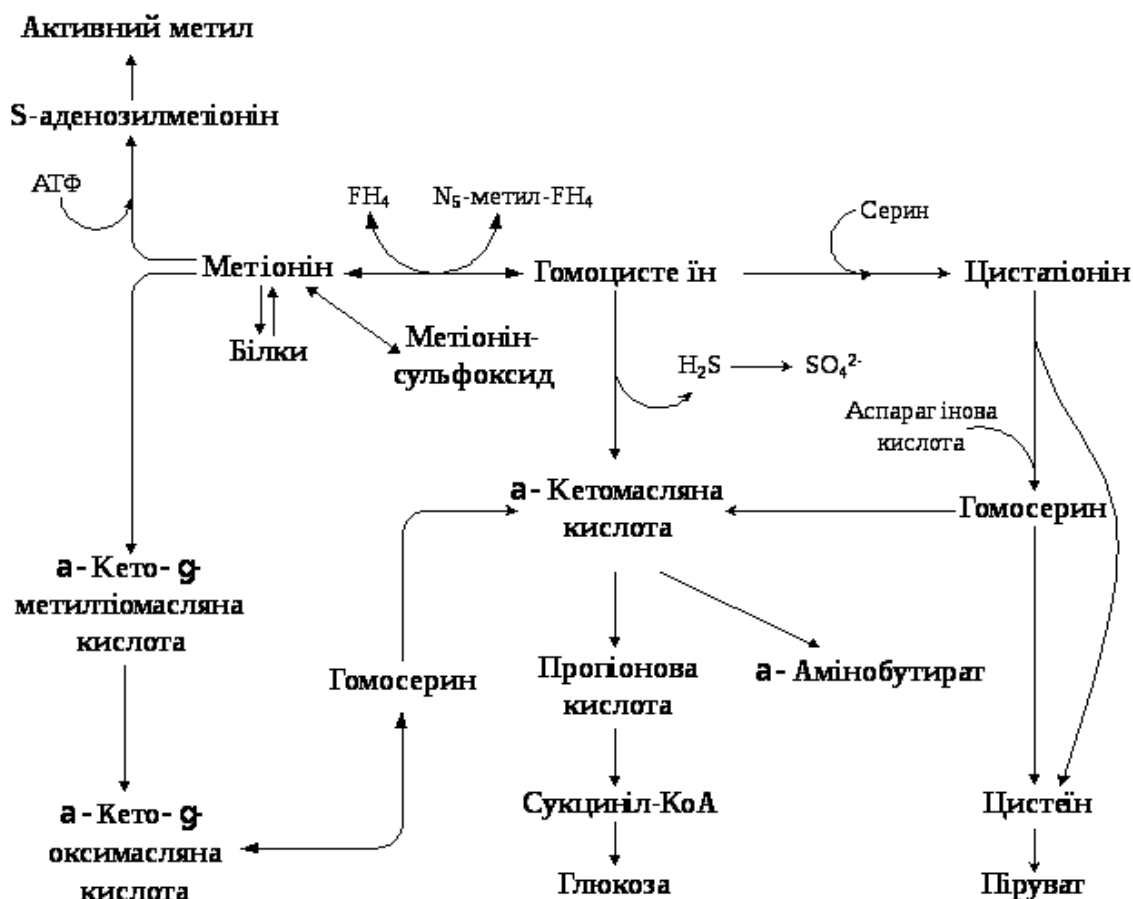
Біохімічно активною формою метіоніну, тобто безпосереднім донором (–CH<sub>3</sub>) групи в реакціях трансметилування, є S-аденозилметионін, який синтезується в організмі людини з метіоніну при дії ферменту *метіонаденозилтрансферази* за участі АТФ.

S-аденозилметионін виступає джерелом метильних груп креатинфосфату – важливої макроергічної сполуки м'язів, гормону мозкової речовини наднирників – адреналіну, кінцевого продукту обміну нікотинової кислоти – N-метилнікотинаміду, гормону епіфізу – мелатоніну і ряду інших сполук (азотистих основ деяких нуклеотидів, зокрема тиміну).

S-аденозилметионін, що втрачає активну метильну групу в реакціях метилування біомолекул, перетворюється на S-адинозилгомоцистеїн, а далі на гомоцистеїн і знову на метіонін. Крім цього, гомоцистеїн може бути донором сірки для синтезу цистеїну і цистину. Оскільки відбувається втрата метіоніну в карболітичних реакціях (через утворення сукциніл-КоА), функціонування циклу «активного метилу» залежить від постійного надходження метіоніну як незамінної амінокислоти з їжею.



При конденсації гомоцистеїну з серином утворюється цистатіонін, який гідролізується на гомосерин і цистеїн. В організмі людини гомоцистеїн синтезуватися не може, тому не може утворюватися і метіонін, оскільки гомоцистеїн перетворюється в метіонін за рахунок приєднання метильної групи. Основні шляхи обміну метіоніну та гомоцистеїну представлені на схемі нижче.

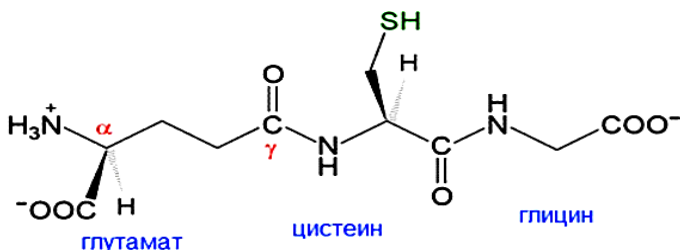


Окиснюючись, гомоцистеїн перетворюється на гомоцистин або гомоцистеїнову кислоту. Втрачаючи сірку і дезамінуючись, гомоцистин перетворюється в кетомасляну кислоту; при цьому утворюється сірководень і аміак.

Сірководень далі окиснюється до сульфатної кислоти, аміак використовується для синтезу сечовини або включається в інші реакції. Крім цього, гомоцистеїн може знову метилуватися з утворенням метіоніну. При дезамінуванні шляхом переамінування з  $\alpha$ -кетоглутаровою кислотою метіонін перетворюється в метилтіомасляну кислоту, з якої може утворюватися метилмеркаптан (CH<sub>3</sub>-SH). В підвищених кількостях метилмеркаптан утворюється і виділяється з сечею та видихається з повітрям при деяких захворюваннях печінки.

Дослідами з метіоніном, міченим за вуглецем CH<sub>3</sub>-групи, встановлено, що частина його метильних груп окиснюється до CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O.

**Глутатіон – синтез і біологічні функції.** Глутатіон ( $\gamma$ -глутаміл-цистеїніл-гліцин) є трипептидом, що в своєму складі містить вільну сульфгідрильну групу.



Синтез глутатіону включає дві реакції і відбувається в цитоплазмі кожної клітини, але головним постачальником для організму є печінка. В першій реакції за участі  $\gamma$ -глутаміл-цистеїнсинтетази, іонів магнію і калію утворюється  $\gamma$ -глутамілцистеїн. Друга реакція (приєднання до утвореного дипептиду гліцину) відбувається за участі ферменту глутатіонсинтетази, іонів магнію і АТФ.

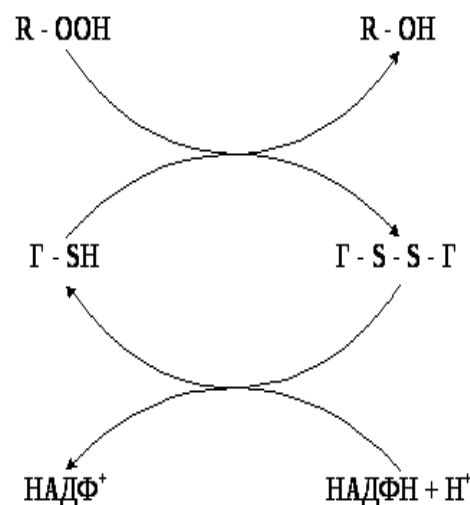


В органах, тканинах і біологічних рідинах глутатіон знаходиться в двох формах: відновленій (97-99%) та окисненій. Він може перетворюватися з відновленої (Г-SH) на окиснену (Г-S-S-Г) форму.

Його біохімічна функція в організмі пов'язана з відновленням (детоксикацією) органічних пероксидів – гідроперокси (R-O-O-H) та алкілперокси (R-O-O-R), що утворюються внаслідок діоксигеназних реакцій безпосереднього включення атома кисню в біомолекули, внаслідок вільнорадикальних реакцій, субстратом яких є ненасичені жирні кислоти мембранних фосfolіпідів. Активація цих процесів спостерігається при дії на організм іонізуючої радіації, чужорідних сполук – *ксенобіотиків*. До сполук, що протидіють цим процесам, крім глутатіону, відносять вітамін Е, аскорбінову кислоту, урати, каротини.

При взаємодії глутатіону з гідропероксидом утворюються нешкідливі органічні спирти, які підлягають подальшому окисненню. Реакція каталізується ферментом *глутатіон-пероксидазою*, яка містить в активному центрі атом селену (Se). Цей ензим присутній в усіх органах і тканинах людини.

Зворотне відновлення Г-S-S-Г до Г-SH каталізується НАДФН-залежною *глутатіонредуктазою*. Цей процес спряжений з окисненням глюкозо-6-фосфату та 6-фосфоглюконату в пентозофосфатному циклі, що, в свою чергу, забезпечує утворення НАДФ-Н, необхідного для відновлення окисненого глутатіону вказаним ферментом. Участь глутатіону в знешкодженні гідропероксидів та його відновлення показані на схемі.



Відновлений глутатіон є головним джерелом відновлених еквівалентів для регуляції окиснювального статусу всередині клітини. Внутрішньоклітинна концентрація відновленого глутатіону складає 0,5-10 ммоль, тоді як для плазми (сироватки) крові характерна мікромольна концентрація.

Наявність в організмі двох форм глутатіону (відновленої та окисненої) створює найважливішу редокс-систему, яка захищає його від токсичної дії різноманітних пероксидів, у тому числі і від пероксиду водню. Найактивніше цей процес відбувається в еритроцитах.

Відновлювальний цикл глутатіону відіграє роль в багатьох метаболічних і фізіологічних функціях: стабілізації клітинних мембран, синтезі і розпаді білків, активації та інактивації ферментів, відновленні цистину і дегідроаскорбінової кислоти. Аскорбінова кислота є другим за значенням цитозольним відновником. Її окиснення призводить до утворення дегідроаскорбінової кислоти, яка є сильним цитотоксином. Ферментативне її відновлення *глутатіонаскорбатредуктазою* до аскорбінової кислоти відбувається за участі відновленого глутатіону.

Непряма участь відновленого глутатіону в ферментативному каталізі зумовлена підтриманням у відновленому стані сульфгідрильних груп цих ферментів.

Відновлений глутатіон реагує з багатьма ксенобіотиками з утворенням глутатіоно-вих кон'югатів. Процес відбувається в декілька етапів. Перший етап глутатіонової кон'югації відбувається в печінці, наступні – в нирках. Швидкість утворення глутатіоно-вих кон'югатів визначається активністю глутатіотрансферази і залежить від рівня в організмі відновленого глутатіону. Глутатіотрансферази виявлені у всіх клітинах організму, в основному, в їх цитозолі та в незначних кількостях – у мікросомах і мітохондріях.

Глутатіонова кон'югація пов'язана не тільки з детоксикацією ксенобіотиків, але й з ендогенними метаболітами, які мають електрофільні центри. Виявлена глутатіонова кон'югація естрадіолу, простагландинів, лейкотрієнів, білірубину, етанолу.

Під дією радіації спостерігається окиснення тіолових груп клітин, зниження рівня внутрішньоклітинної концентрації відновленого глутатіону. Радіорезистентність клітин організму залежить, в першу чергу, від рівня відновленого глутатіону. Стимулюючи біо-

синтез відновленого глутатіону лікарськими речовинами або використовуючи екзогенний глутатіон, можна посилити захист клітин від іонізуючого опромінення.

При порушенні обміну глутатіону, дефіциті активності глутатіонредуктази чи глутатіонпероксидази порушується відновлювальний потенціал еритроцита і знешкодження пероксидів. Утворені при окисненні гемоглобіну його деривати формують гранули, відомі під назвою тілець Гейца, що в подальшому призводить до підвищення проникності мембрани еритроцита, яке спричинює зростання кількості іонів натрію і води в еритроциті та його гемоліз.

Еритроцитарні ензимопатії, які пов'язані з обміном глутатіону, утворюють загальну групу близьких за клінічною картиною захворювань, головним чином, хронічну несфероцитарну гемолітичну анемію та гостру гемолітичну медикаментозну анемію.

## ЛЕКЦІЯ № 10

**ТЕМА: Класифікація та властивості гормонів. Молекулярні механізми дії гормонів білково-пептидної природи та біогенних амінів.**

Клітини залоз внутрішньої секреції синтезують біологічноактивні речовини (**гормони**), специфічні для кожної ендокринної залози, та виділяють їх безпосередньо в кровотік. В цьому полягає їх відмінність від залоз зовнішньої секреції (**екзокринних залоз**), які виділяють свої секрети через протоки в зовнішнє середовище. До числа екзокринних залозвідносять слинні, слізні і потові залози, залози ШКТ, бронхів і т.п.

Гормони (*від др-грец. ὁρμάω – побуджую*) – це біологічноактивні речовини органічної природи, які поступають в кров, досягають з нею різних органів і тканин, де зв'язуються з **рецепторами клітин-мішеней** та впливають на обмін речовин в них (*знижують або стимулюють*) і на їх фізіологічні функції. Гормони є **гуморальними регуляторами** практично всіх життєво важливих функцій організму.

Сучасній науці відомо більше 60 гормонів. Більшість з них нездатні відкладатися в людському організмі і накопичуватися там. Окрім вітаміну Д, який може запасати печінка, і **тиреоглобуліну**. Саме тому для нормального функціонування організму вкрай необхідне безперебійне вироблення гормонів. Їх кількість залежить від фізичного і психічного стану людини, її віку, а також від часу доби.

Класифікація гормонів.

### I. За хімічною будовою

1. Білково-пептидні гормони (*вазопресин, окситоцин, гормони гіпоталамусу, інсулін, глюкагон, парат-гормон, кальцитонін, тропні гормони гіпофізу та ін.*).
2. Гормони, похідні амінокислот (*катехоламіни, дофамін, тироксин, серотонін*).
3. Гормони-стероїди (*кортизол, альдостерон, статеві гормони*).

### II. За механізмом дії

1. Мембранний (*позаклітинний*) механізм дії (*адреналін, глюкагон, гормони гіпофізу, вазопресин, окситоцин, паратгормон, кальцитонін і ін.*).
2. Цитозольний (*внутрішньоклітинний*) механізм дії (*тироксин, кортикостероїди, гормональні форми вітамінів D<sub>3</sub> та A*).
3. Мембранно-цитозольний (*комбінований*) механізм дії (*інсулін*)

### III. За місцем синтезу

1. Гормони центральних ендокринних залоз (*гіпоталамус, гіпофіз*).
2. Гормони периферійних ендокринних залоз (*наднирники, щитоподібна залоза*).
3. Гормони органів змішаних функцій (*інсулін, статеві*)
4. Гормони дифузної ендокринної системи.

### IV. За характером біологічної дії

1. Гормони, регулюючи синтез інших гормонів
2. Гормони, регулюючи обмін речовин.
3. Гормони, регулюючи водно-солевий обмін.
4. Гормони, регулюючи обмін кальцію та фосфору
5. Гормони, регулюючи репродуктивну функцію.

#### V. За об'ємом біологічної дії

1. Істинні (*справжні*) гормони (*гіпоталамус, гіпофіз, епіфіз, щитовидна та паращитовидні залози, острівці Лангерганса підшлункової залози, наднирники; статеві залози*).
2. Гормоноїди (*гормоноподібні речовини*) (*парагормони, тканинні гормони, гістогормони, гормони місцевої дії*).

Рецептори гормонів представляють собою сполуки білкової природи, здатні специфічно взаємодіяти з певними гормонами. Рецептор може бути представлений окремою молекулою, частиною молекули або тільки певною функціональною групою даної молекули. В деяких випадках рецепторами служать мембранні ферменти.

Мембранні рецептори – це складні білки глікопротеїни, в яких структурно виділяють наступні домени:

- а) *позаклітинний (впізнаючий)* – для контакту з первинним месенджером (гормоном) на поверхні плазматичної мембани;
- б) *трансмембранний* – забезпечує просторову орієнтацію рецептора;
- в) *внутришньоклітинний* – зв'язує рецептор з системою передачі гормонального сигналу на вторинні месенджери, а саме з G-білком-трансдуктором.

Структурно-функціональна характеристика мембранних рецепторів:

- 1) **Іонотропні** – поєднують функції **рецептора** та **іонного каналу**. Активуються іонами, гормонами, нейромедіаторами, приєднання яких відкриває іонний канал і викликає іонні струми. Передача сигналу – найшвидша (за секунди).
- 2) **Метаботропні** – типові для білкових гормонів. В комплексі з G-білком-трансдуктором сприяють утворенню вторинних месенджерів. Передача сигналу – за хвилини.
- 3) **Тирозинкіназні** – одночасно виконують функції **рецептора, трансдуктора і фермента**. Характерний приклад – рецептори до інсуліну.

#### Види G-білків-трансдукторів:

- активатори аденілатциклази – стимулюють синтез ц-АМФ
  - інгібітори аденілатциклази та активатори фосфодіестерази – знижують рівень ц-АМФ (система передачі сигналу соматостатину, простагландинів, ангіотензину II);
  - активатори фосфоліпази С (система передачі сигналу вазопресину);
  - активатори ГТФ-ази (онкобілки).
- Вторинні месенджери** – це речовини (сигнальні молекули), які:
- синтезуються в клітині-мішені *de novo* під впливом гормонів
  - під впливом гормонів швидко та значно зростає їх концентрація
  - активують ланцюг ферментів, котрі здійснюють специфічні, остаточні біохімічні реакції в клітині.

Характеристика найбільш поширених вторинних месенджерів.

1. Циклічний аденозинмонофосфат ц-АМФ – синтезується аденілатциклазою з АТФ, після сигналу від гормону, який передається через G-білок. Активує гормонзалежні ферменти (фосфопротеїнкінази А), які, в свою чергу, активують виконавчі ферменти.

Через ц-АМФ реалізують свої ефекти адреналін, глюкагон, тропні гормони гіпофізу та ін.

2. Циклічний гуанозинмонофосфат ц-ГМФ – синтезується гуанілатциклазою з ГТФ, після сигналу від гормону, який передається без участі G-білка. Активує гормонзалежні ферменти (фосфопротеїнкінази G), котрі фосфорилують білки, які транспортують іони хлору, розслабляють гладенькі м'язи судин і серця.

Через ц-ГМФ реалізують свої ефекти На-уретичний гормон; токсини кишкових бактерій та ін.

3. Кальцій-кальмодулін ( $Ca^{+2}/КМ$ ) – білок кальмодулін, зв'язаний з 4 іонами  $Ca^{+2}$ . Після сигналу від гормону активує внутрішньоклітинні ферменти протеїнкінази С, які фосфорилують виконавчі кальцій-залежні ферменти: фосфодіестерази, фосфорилази, протеїнкінази, фосфоліпазу А2.

Через  $Ca^{+2}/КМ$  реалізують свої ефекти гормони: кальцитонін, парат-гормон, нейромедіатори.

4. Інозитолтрифосфат активує фосфоліпазу С, яка стимулює вихід  $Ca^{+2}$  в цитозоль активацію відповідних протеїнкіназ.

5. Діацилгліцерол (ДАГ) проявляє активність через протеїнкіназу С, регулює активність факторів росту, проліферацію клітин.

Через інозитолтрифосфат і діацилгліцерол реалізують свої ефекти гормони вазопресин, окситоцин, ангіотензин та ін.

#### **Причини порушення функції гормонів в організмі:**

**1. Недостатність гормону** (первинна – зниження синтезу гормону ендокринною залозою в результаті аутоімунних процесів, інфекцій, інфаркту, спадкових захворювань, пухлин та вторинна – порушення механізмів центральної регуляції функції залози).

**2. Надлишок гормону** (первинний – підвищена продукція гормону залозою чи іншими тканинами (злоякісне переродження), вторинний – порушення механізмів центральної регуляції функції залози, ятрогенний – наслідок лікування гормонами).

**3. Несприйнятливність (резистентність) тканин до гормонів** (відсутність нормальної реакції тканин навіть на підвищену кількість гормонів як наслідок виникнення дефектів тканинних рецепторів гормонів, появи антитіл до гормонів або спадкової природи).

**4. Синтез аномальних гормонів** залозами внутрішньої секреції (найчастіше зустрічається при наявності вроджених генетичних відхилень).

Білково-пептидні гормони – це найбільша за кількістю група гормонів, в якій виділяють:

- олігопептиди (вазопресин, окситоцин, гормони гіпоталамусу).
- прості білки (інсулін, глюкагон, парат-гормон, кальцитонін та ін.).
- складні білки (тропні гормони гіпофізу, та ін.).

Так, гормон гіпоталамусу тіроліберін є трипептидом (0,36 кДа), а високомолекулярні білкові гормони можуть мати масу понад 20 кДа, як, наприклад, тиреотропін (28 кДа). Подібність первинної структури деяких пептидних і білкових гормонів свідчить про те, що вони належать до одного сімейства і могли утворитися з одного еволюційного попередника.

Всі пептидні гормони як і біогенні аміни є гідрофільними речовинами. Вони депонуються в великих кількостях в клітинах залоз внутрішньої секреції і надходять в кров по мірі необхідності. Більшість цих речовин переносяться в кровотоці без участі переносників.

Білково-пептидні гормони – це група сигнальних речовин, яка утворюється в організмі за звичайним механізмом білкового синтезу. Відповідна інформація зчитується з ДНК на стадії транскрипції, а синтезована гя-РНК звільняється від інтронів за рахунок сплайсингу. Зріла м-РНК кодує послідовність пептиду, який найчастіше перевищує за молекулярною масою зрілий гормон, оскільки включає інформацію про амінокислотну послідовність не лише власне гормону, а й деяких його «допоміжних» фрагментів. Трансляція м-РНК відбувається на рибосомах за звичайною схемою.

В процесі утворення білково-пептидних гормонів в клітинах ендокринних залоз відбувається утворення поліпептиду, котрий містить в своєму складі амінокислотну послідовність даного гормону, але не має гормональної активності. Така молекула називається препрогормоном і містить в своєму складі (звичай на N-кінці) структуру, яка називається сигнальною послідовністю. Ця структура представлена гідрофобними радикалами і потрібна для проходження всієї синтезованої молекули від рибосом через ліпідні шари мембран всередину цистерн ендоплазматичного ретикулуму. При цьому, під час переходу молекули через мембрану в результаті обмеженого протеолізу дана послідовність відщеплюється і всередині ЕПР з'являється прогормон. Потім через систему ЕПР він транспортується в комплекс Гольджі, де закінчується його «дозрівання». Воно відбувається шляхом **обмеженого протеолізу** (під дією специфічних протеїназ від прогормону відщеплюється певний N-кінцевий фрагмент (про-ділянка); утворена молекула вже має специфічну біологічну активність) і **подальшої модифікації**, наприклад утворення дисульфідних містків, глікозилювання і фосфорилування. Зрілий гормон депонується в клітинних везикулах, звідки секретується в міру необхідності за рахунок екзоцитозу.

При синтезі гормонів з числа складних білків-глікопротеїнів (наприклад, фолікулостимулюючого або тиреотропного гормонів гіпофізу) в процесі їх дозрівання в комплексі Гольджі відбувається включення в структуру гормону вуглеводного компонента.

Аналіз гормональних генів показує, що іноді багато абсолютно різних білків кодуються одним і тим же геном. Одним з найбільш вивчених є ген проопіомеланокортину (ПОМК). Разом з нуклеотидною послідовністю, яка відповідає кортикотропіну (АКТГ), цей ген включає послідовності, що кодують ряд невеликих пептидних гормонів, а саме  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -меланотропін (МСГ),  $\beta$ - і  $\gamma$ -ліпотропін (ЛПГ),  $\beta$ -ендорфіну і метенкефаліну (останній може також утворюватися з  $\beta$ -ендорфіну). Прогормоном для всього цього сімейства є так званий поліпротеїн ПОМК. Сигнал про те, який пептид повинен бути отриманий і секретований з нього, надходить із системи регуляції після завершення синтезу даного препропептиду. Найбільш важливим продуктом, який вивільняється з ПОМК, є кортикотропін.

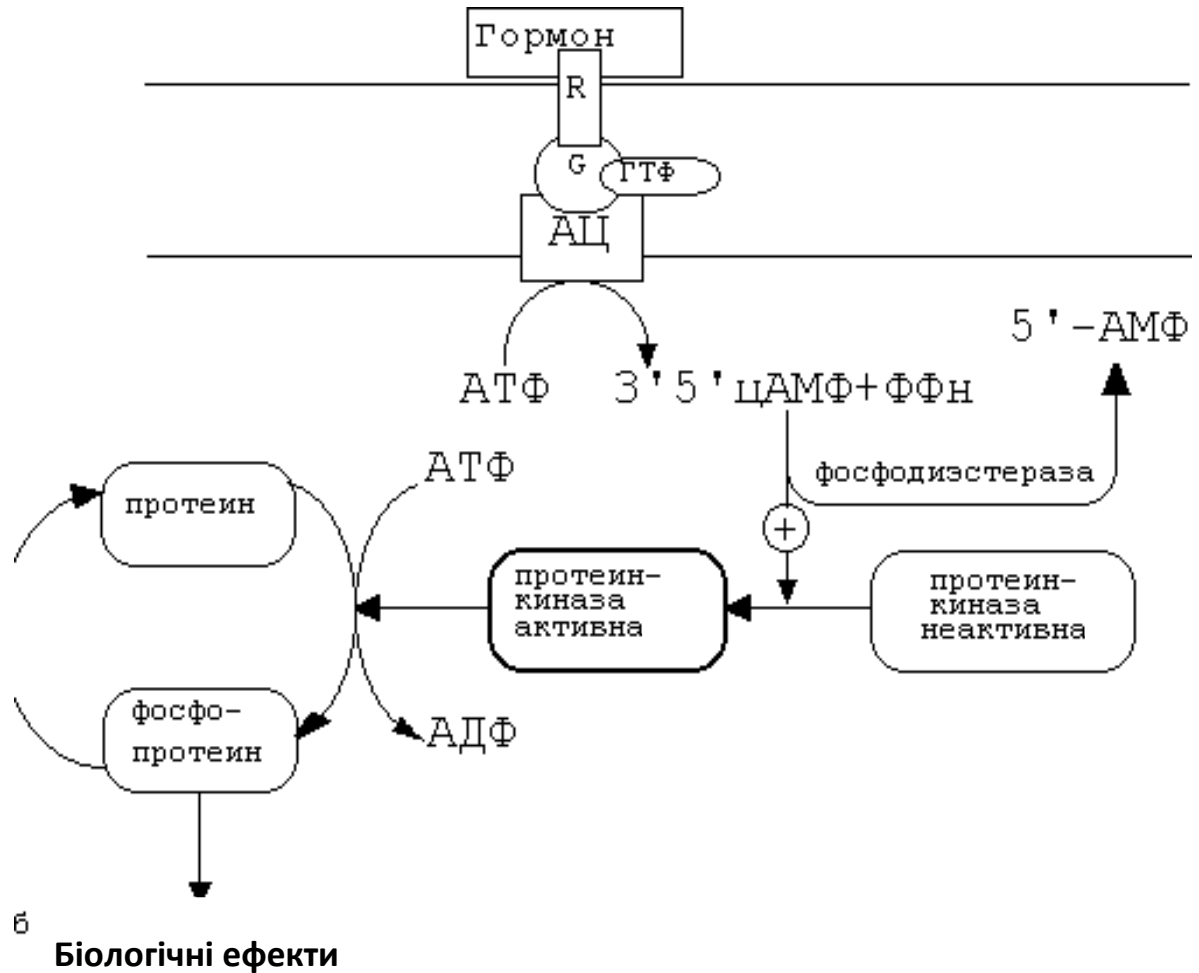
Деградація пептидних гормонів часто починається вже в крові або на стінках кровоносних судин, особливо інтенсивно цей процес йде в нирках. Деякі пептиди, що містять дисульфідні містки, наприклад інсулін, можуть інактивуватися за рахунок відновлення залишків цистину. Інші білково-пептидні гормони гідролізуються екзо- та ендопротеїназами (пептидазами).

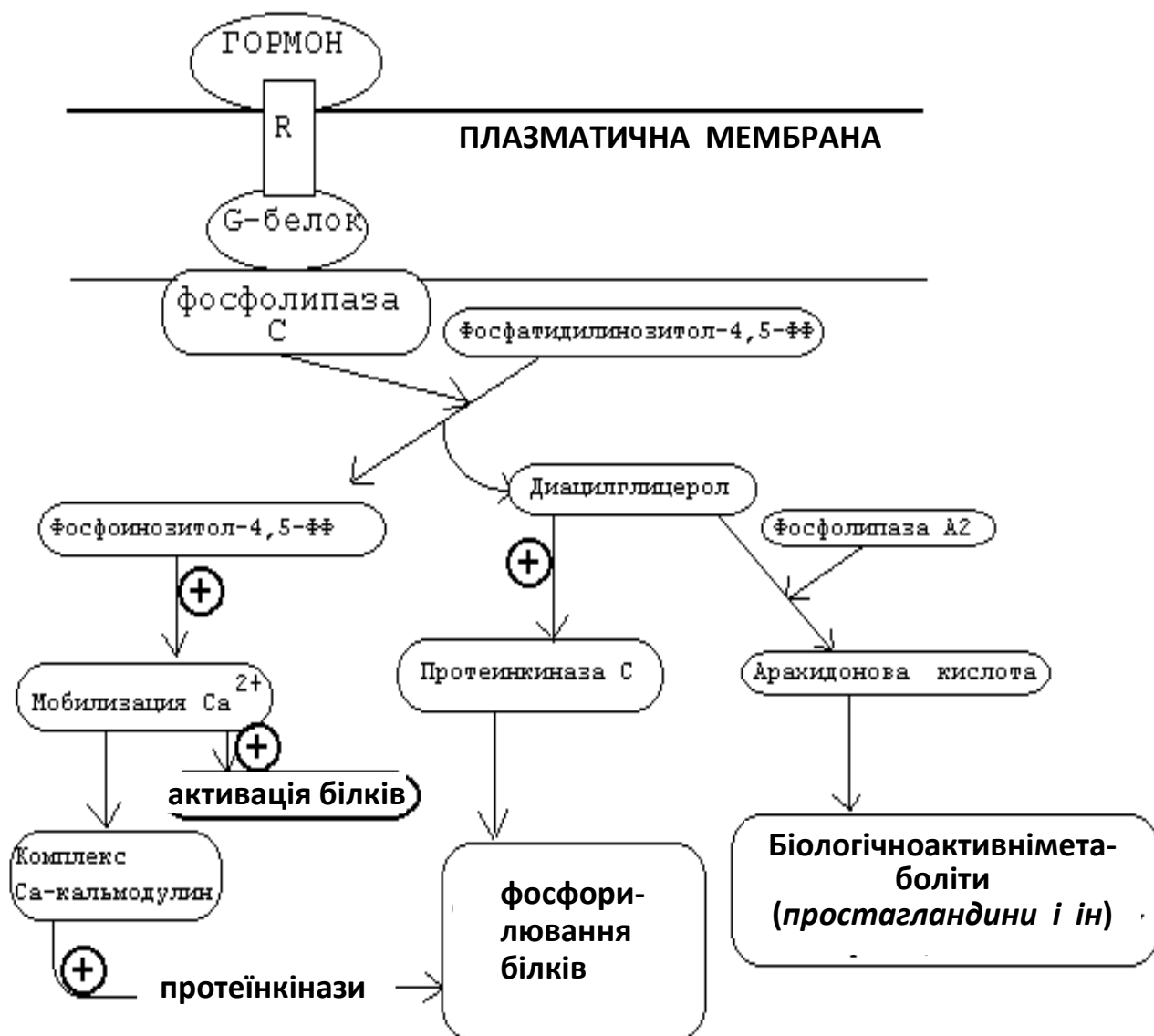
Протеоліз веде до утворення безлічі фрагментів, деякі з них можуть проявляти біологічну активність. Багато білково-пептидних гормонів видаляються з системи циркуляції за рахунок зв'язування з мембранним рецептором і подальшого ендоцитозу гормонально-рецепторного комплексу в лізосомах. Її кінцеві продукти – амінокислоти знову використовуються як субстрати в анаболічних і катаболічних процесах.

Гідрофільні та ліпофільні гормони мають різний напівперіод існування: кілька хвилин або годин – для гідрофільних гормонів та кілька годин або днів – для ліпофільних.

Біохімічний напівперіод гормонів залежить від активності системи їх деградації. Вплив на дану систему лікарських препаратів або пошкодження тканин може викликати зміну швидкості розпаду, а отже, і концентрації гормонів.

Гідрофільні гормони діють на клітини-мішені за рахунок зв'язування з рецептором на плазматичній мембрані та участі вторинних внутрішньоклітинних посередників. Нижче представлені схеми аденілатциклязного та інозитольного механізмів передачі гормонального сигналу.





## ЛЕКЦІЯ №11

### ТЕМА: Механізм дії та вплив на обмін речовин стероїдних та тиреоїдних гормонів. Синтез і функції ейкозаноїдів.

Стероїдні гормони, похідні вітамінів групи D, а також йодтироніни (займають проміжне положення між стероїдами та водорозчинними гормонами) здатні проникати через ліпідний бішар плазматичної мембрани клітин, тому свою дію проявляють за допомогою цитозольного механізму. Специфічні рецептори стероїдних та тиреоїдних гормонів містяться в цитоплазмі клітин-мішеней. Вони є білками з Мм 50-190 кДа, мають високу спорідненість до свого гормону за рахунок стереоспецифічності.

Молекулярний механізм дії стероїдних і тиреоїдних гормонів реалізується за рахунок послідовності таких клітинних та біохімічних реакцій: проникнення гормону в клітину → взаємодія гормону з цитозольним рецептором зі зміною конформації останнього та зниження спорідненості до білків-шаперонів, які від'єднуються від комплексу гормон-рецептор → утворення гормон-рецепторного комплексу → транслокація гормон-рецепторного комплексу в ядро → взаємодія комплексу зі специфічною ділянкою ДНК хроматину (енхансером або сайленсером) → зростання (при взаємодії з енхансером) або зниження (при взаємодії з сайленсером) доступності промотора для РНК-полімерази → збільшення (або зменшення) швидкості транскрипції

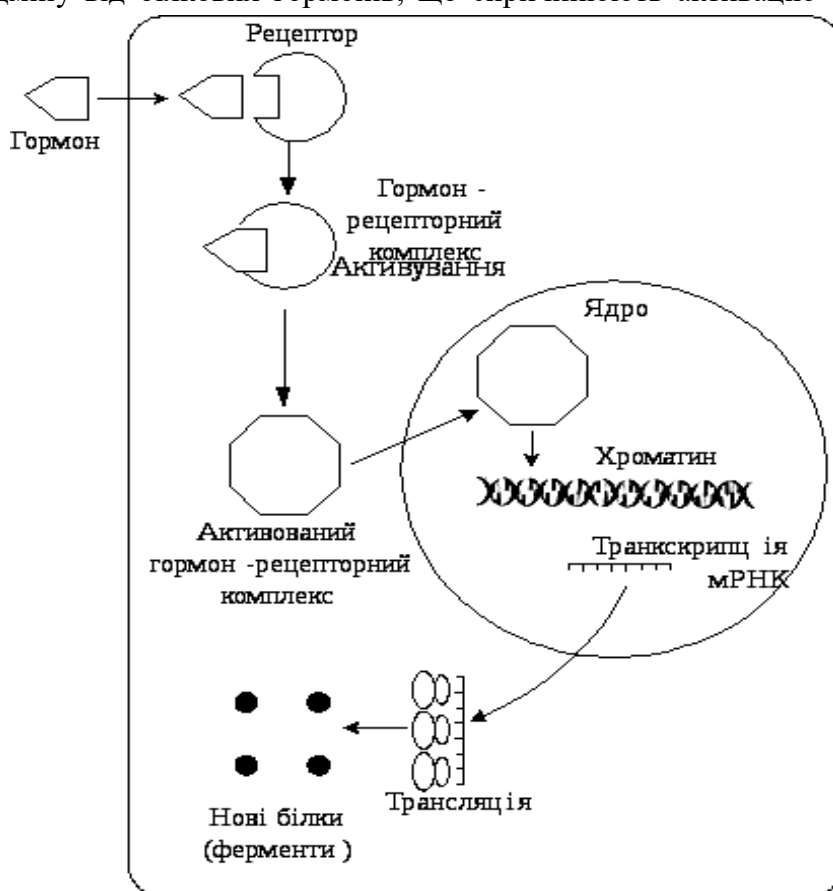
mРНК → збільшення (або зменшення) швидкості трансляції → зміна кількості ферментних білків, які реалізують дію гормона. Зазначені етапи показані на схемі нижче.

Взаємодія білкових рецепторів гормонів з ДНК відбувається в певних місцях промоторних ділянок геному, що знаходяться перед сайтами ініціації транскрипції (приблизно за 250 нуклеотидів) і регулюють експресію відповідних, розташованих на відстані, генів.

Ділянки ДНК, які можуть взаємодіяти з доменами гормонального рецептора, мають будову паліндромів і складаються із специфічних для кожного рецептора нуклеотидних послідовностей з 6 пар нуклеотидів.

У взаємодії стероїдних і тиреоїдних рецепторів зі специфічними ділянками ДНК беруть участь певні ділянки рецепторних білків, які мають будову «цинкових пальців» (містять біля 20 амінокислотних залишків, в яких іони цинку зв'язуються переважно з двома залишками цистеїну та двома залишками гістидину) та глобулярних Zn-вмісних доменів, властивих білкам, що виступають як регулятори транскрипції.

Отже, на відміну від білкових гормонів, що спричинюють активацію ферментів, дія на



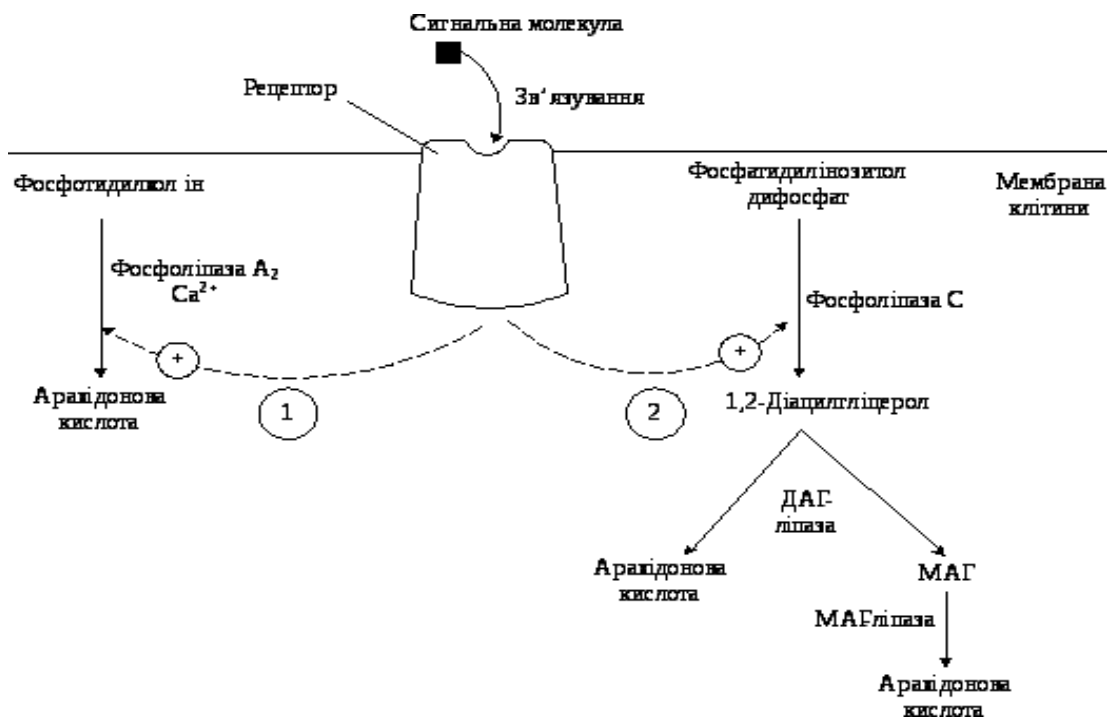
клітини-мішені стероїдних гормонів призводить до стимуляції біосинтезу нових ферментних молекул за рахунок активації процесів транскрипції їх м-РНК.

Простаноїди (похідні гіпотетичної простанової кислоти) – це група фізіологічно активних речовин, що утворюються в організмі ферментативним шляхом з деяких незамінних поліненасичених вищих жирних кислот, які містять вуглецевий ланцюг з 20 атомів карбону – дігомо-γ-ліноленової (ейкозатрієнової, 20:3), арахідонової (ейкозатетраєнової, 20:4), тімнодонової (ейкозапентаєнової, 20:5). До простаноїдів відносяться простагландини, тромбосани та простацикліни. В структурі молекул всіх цих речовин є циклічні фрагменти. Разом з лінійними лейкотрієнами та деякими іншими представниками, які теж синтезуються з С-20 ПНЖК, простаноїди входять до класу ейкозаноїдів (від грецьк. «ейкосі»– двадцять). Їх період півжиття надзвичайно короткий, тому ефекти вони чинять як «гормони місцевої дії», впливаючи на метаболізм клітин, що їх синтезують, за ауток-



ринним механізмом та на оточуючі клітини – за паракринним механізмом. Біологічні функції ейкозаноїдів реалізуються в надзвичайно низьких концентраціях – близько  $10^{-11}$  М/л. Ейкозаноїди інактивуються протягом декількох секунд в результаті відновлення подвійних зв'язків і окислення гідроксигруп в їх молекулах. Завдяки швидкому руйнуванню дальність та час дії ейкозаноїдів обмежена. Найчастішим попередником ейкозаноїдів є арахідонова (20:4) кислота, тому що її вміст в складі фосфоліпідів плазматичних мембран клітин організму людини значно більший за інших. У вільній формі в клітинах її міститься дуже мало. Звільняється з фосфоліпідного бішару мембран при дії асоційованої з мембраною фосфоліпази А<sub>2</sub> (рідше – фосфоліпази С) у відповідь на певні стимули. В меншій кількості для синтезу ейкозаноїдів використовуються дві інші зазначені вище С20-ПНЖК.

Назви ейкозаноїдів завжди складаються з чотирьох символів: дві літери, які позначають до якої групи ейкозаноїдів відноситься дана речовина, далі йде ще одна з літер англійської мови (в залежності від будови і функції), а потім індекс, що показує кількість подвійних зв'язків в молекулі. В залежності від вихідної жирної кислоти всі ейкозаноїди ділять на три групи:



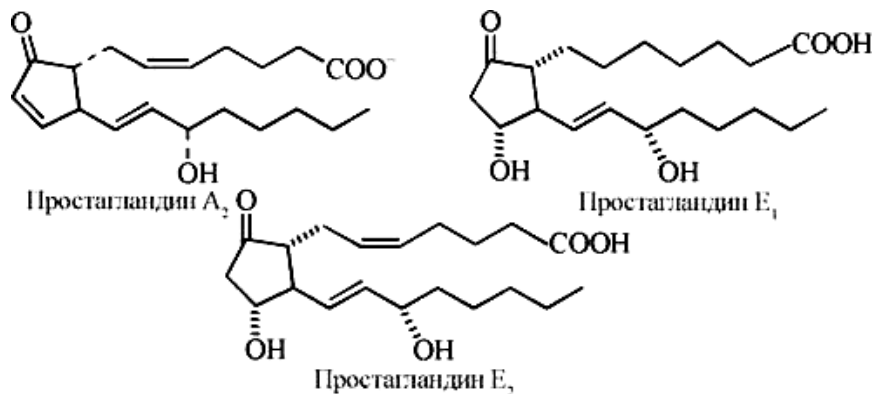
- перша група утворюється з ейкозотрієнової кислоти, яка здатна утворюватися в клітинах при подовженні лінолевої кислоти (18: 3). Для цієї групи відповідно до числа подвійних зв'язків простагландинам і тромбоксаном присвоюється індекс 1, лейкотрієнам – індекс 3, наприклад, PgE1, PgI1, TxA1, LtA3.
- друга група (найчастіша) синтезується з арахідонової кислоти (C20:4), за тим же правилом ейкозаноїдам цієї групи присвоюється індекс 2 або 4, наприклад, PgE2, PgI2, TxA2, LtA4.
- третя група утворюється з тімнодонової кислоти (C20:5), за числом подвійних зв'язків її представникам присвоюються індекси 3 або 5, наприклад, PgE3, PgI3, TxA3, LtA5.

В деяких випадках додатково застосовують літери грецького алфавіту, позначаючи певний ізомер.

Розподіл ейкозаноїдів на групи має клінічне значення, так як їх активність безпосередньо залежить від числа подвійних зв'язків. Особливо яскраво це проявляється на прикладі простагландинів і тромбоксанів. У простагландинів від PgI1 до PgI3 зростає антиагрегаційна і вазодилаторна активність, а у тромбоксанів від Tx1 до Tx3 знижується проагрегаційна і вазоконстрикторна.

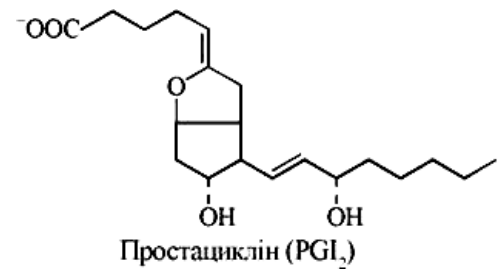
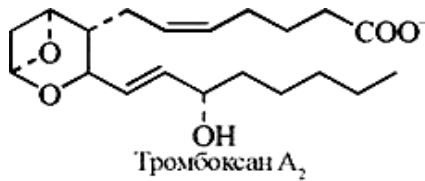
Простагландини являють собою 20-вуглецеві жирні кислоти, що містять 5-вуглецеве кільце. Довжина бічних ланцюгів в більшості простагландинів складає 7 або 8 вуглецевих атомів: Окремі їх представники розрізняються наявністю та розташуванням кето- або гідроксильної групи в кільці чи бічному ланцюзі, будовою бічних ланцюгів, наявністю в них подвійних зв'язків.

Виявлено шість первинних природних простагландинів, три з них серії E (ether-soluble) і три - серії F (phosphate-soluble). Простагландини серії E містять в положенні 9 кето-групу, а серії F – гідроксигрупу. Виділено також декілька вторинних простагландинів, які представляють собою продукти ензиматичного перетворення первинних.



Тромбоксани і простацикліни є продуктами ендопероксидації вторинних простагландинів. Тромбоксани утворюються в тромбоцитах і після виходу в кров'яне русло викликають звуження кровоносних судин і агрегацію тромбоцитів. Простацикліни утворюються в стінках кровоносних судин і є сильними інгібіторами агрегації тромбоцитів. Таким чином, тромбоксани і простацикліни виступають як антагоністи. Тому їх співвідношення багато в чому визначає умови тромбутворення на поверхні ендотелію судин.

Тромбоксани містять у своїй структурі 6-членний кисеньвмісний цикл. Їх активна форма – тромбоксани А – в гетероциклічному кільці мають внутрішній атом кисню. Простацикліни (у порівнянні з простагландінами) мають додаткову внутрішню циклічну кисневу структуру, конденсовану з 5-вуглецевим кільцем.



Перший етап синтезу простагландинів каталізує PG H<sub>2</sub>-синтаза, яка має два каталітичних центри (циклооксигеназний і пероксидазний). Її зазвичай називають циклооксигеназою. Цей фермент представляє собою димер глікопротеїнів, що складається з ідентичних поліпептидних ланцюгів. Він має гідрофобний домен, занурений в ліпідний шар мембран ЕПР, і каталітичний домен, повернений в його порожнину. В активному центрі циклооксигенази знаходиться тирозин, а в активному центрі пероксидази – гем. В організмі є два типи циклооксигеназ (PGH<sub>2</sub>-синтаз). Циклооксигеназа I – конститутивний фермент, що синтезується з постійною швидкістю. Синтез циклооксигенази II індукується відповідними медіаторами – цитокінами. Він збільшується при запаленні. Обидва типи циклооксигеназ каталізують включення 4 атомів кисню в арахідонову кислоту і формування п'ятичленного кільця – утворюється нестабільна гідропероксидпохідна – PG G<sub>2</sub>. Гідропероксид біля С15 швидко відновлюється до гідроксильної групи пероксидазою з утворенням PG H<sub>2</sub>. До утворення PG H<sub>2</sub> шлях синтезу різних типів простагландинів однаковий. Подальші перетворення PG H<sub>2</sub> специ-



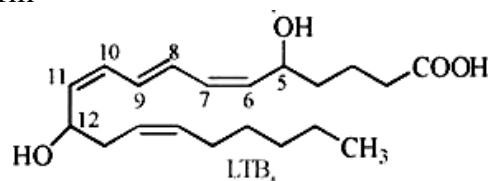
фічні для кожного типу клітин. Так, в тромбоцитах під впливом тромбосансинтази з PG H<sub>2</sub> утворюється тромбосан A<sub>2</sub>, який володіє потужною судинозвужувальною дією, а в клітинах ендотелію – простациклін I<sub>2</sub>, який розширює судини.

Підвищення температури при ряді захворювань пов'язане з посиленням синтезу простагландинів і порушенням центру терморегуляції. Деякі лікарські препарати пригнічують синтез простагландинів, які активно утворюються у вогнищі запалення і є ефективними лігандами больових рецепторів. Так, кортикостероїди інгібують фермент фосфоліпазу A<sub>2</sub> і тому є більш ефективними протизапальними засобами, ніж ацетилсаліцилова кислота або індометацин – інгібітори циклооксигенази, що безпосередньо каталізує синтез простагландинів з арахідонової кислоти.

Лейкотрієни також синтезуються з ейкозанових кислот, однак, на відміну від розглянутих вище ейкозаноїдів, в їх структурі відсутні цикли і вони мають 3 спряжені подвійні зв'язки (звідки назва «лейкотрієн»).

Утворення лейкотрієнів відбувається переважно у клітинах крові – лейкоцитах різних класів, тромбоцитах, макрофагах, що відображає провідну роль лейкотрієнів в

реакціях запалення, згортанні крові, алергійних і імунних процесах. Під дією ферменту ліпооксигенази та молекули кисню арахідонова кислота окиснюється до 5-гідропероксиейкозатетраєнової кислоти (5-ГПЕТК) – метаболічного попередника біологічно активних лейкотрієнів. В залежності від типу клітин ліпооксигенази діють на арахідонову кислоту в різних положеннях. Так, наприклад, в поліморфноядерних лейкоцитах міститься в основному 5-ліпооксигеназа, в тромбоцитах – 12-ліпооксигеназа, в еозинофілах – 15-ліпооксигеназа.



### Біологічні функції ейкозаноїдів

Ейкозаноїди	Локалізація	Біологічна активність
ПГЕ <sub>2</sub>	більшість тканин, особливо нирки	Розширення судин, розслаблення гладких м'язів, стимуляція пологової діяльності, пригнічення міграції лімфоцитів, проліферації Т-клітин, агрегація тромбоцитів
ПГF <sub>2α</sub>	більшість тканин	Звуження судин, бронхо – і вазоконстрикція, скорочення гладких м'язів
ПГD <sub>3</sub>	клітини гладких м'язів	Розширення судин, зниження агрегації тромбоцитів і лейкоцитів
ПГI <sub>2</sub>	серце, ендотелій судин	Розширює судини, попереджує агрегацію тромбоцитів, підвищує рівень цАМФ у клітині
ТХА <sub>2</sub>	тромбоцити	Стимулює агрегацію тромбоцитів, звужує судини і бронхи, у клітинах знижує утворення цАМФ
ЛТВ <sub>4</sub>	моноцити, гранулоцити, клітини епітелію	Індукує хемотаксис і агрегацію лейкоцитів, вивільнення лізосомальних ферментів лейкоцитів, посилює проникність судин

ЛТС <sub>4</sub> , ЛТD <sub>4</sub> , ЛТЕ <sub>4</sub>	лейкоцити, макрофаги	Розширюють судини і збільшують їх проникність, викликають спазм бронхів, є компонентами "повільно реагуючої" субстанції анафілаксії
---	-------------------------	---

## ЛЕКЦІЯ № 12

**ТЕМА: Біохімічні функції печінки та їх порушення. Синдроми уражень печінки.**

### Головні функції печінки:

1. Травна – забезпечення емульгування жирів, активація ферментів їх гід ролізу
2. Розподільна – розподіл нутрієнтів, які всмоктались
3. Бар'єрна – виведення з жовчю продуктів метаболізму
4. Антиоксидантна, детоксикаційна – знешкодження вільних радикалів, токсинів, азотистих продуктів розщеплення білків, алкоголю
5. Метаболічна – провідна роль в метаболізмі: вуглеводів, білків, жирів, холестерину.

**Порушення вуглеводного обміну** при ураженні печінки полягає в змінитих процесів:

- 1) розщеплення і синтезу глікогену
- 2) окиснення глюкози
- 3) гліконеогенезу
- 4) перетворення галактози і фруктози в глюкозу
- 5) утворення глюкуронової кислоти.

Ці порушення можуть мати набутий і спадковий характер.

Основним механізмом виникнення цих порушень є зниження активності ферментів, що каталізують різні ланки вуглеводного обміну, внаслідок зменшення синтезу їх при білковому голодуванні, дефіциті енергії у зв'язку з гіпоксією, ушкодженні мітохондрій гепатоцитів, спадкових ферментопатіях, розладі нейрогуморальної регуляції вуглеводного обміну.

Порушення вуглеводного обміну проявляється розвитком *гепатогенної гіпоглікемії*, спадковими захворюваннями – *глікогенозами, галактоземією, фруктоземією чи фруктозурією*. Гіпоглікемія зумовлена зменшенням вмісту глікогену в печінці, зниженням глікогенолізу (наприклад, при глікогенозах Гірке і Герса) та гліконеогенезу (при аддісоновій хворобі, коли падає секреція глікокортикоїдів). Зниження вмісту глікогену в печінці спричинює ослаблення її знешкоджувальної функції внаслідок порушення перетворення глікогену в глюкуронову кислоту.

Характерними ознаками *порушення ліпідного обміну* при захворюваннях печінки є:

- 1) дефекти розщеплення і всмоктування жирів їжі в кишках (у разі патології жовчотворення і жовчовиділення у зв'язку з дефіцитом жовчних кислот)
- 2) порушення синтезу й окиснення тригліцеридів, фосфоліпідів, ліпопротеїдів, холестерину
- 3) збільшене утворення кетонових тіл.

Розлад жирового обміну в печінці спричинює розвиток *жирового гепатозу* (жирова дистрофія, жирова інфільтрація печінки), під час якого в гепатоцитах накопичується жир і відбувається дифузне або осередкове ожиріння печінки. Причинами виникнення жирового гепатозу є аліментарні фактори (голодування, особливо білкове, нестача в їжі ліпотропних речовин – холіну, метіоніну, надлишок

вуглеводів і жирів); токсичні речовини (алкоголь, гепато- тропні отрути – інсектициди, тетрациклін у великих дозах); ендокринні й мета- болічні порушення (цукровий діабет, ожиріння); гіпоксія (при недостатності серця, дихання).

Патологічні процеси в печінці (гепатит, цироз) нерідко супроводжуються зменшенням утворення естерифікованого холестерину або зниженням загальної кількості його в крові, порушенням синтезу й окиснення холестерину, перетво- рення його в жовчні кислоти і виведення з жовчю.

**Порушення білкового обміну** при патології печінки проявляється розла- дом таких процесів:

- 1) синтезу білків (у тому числі білків плазми крові)
- 2) розщеплення білків (до амінокислот, пуринових і піримідинових основ)
- 3) дезамінування, трансамінування та декарбоксилування амінокислот
- 4) утворення сечовини, сечової кислоти, аміаку, глутаміну (транспортної форм аміаку в крові), креатину – кінцевих продуктів білкового обміну.

Розрізняють такі механізми порушення білкового обміну в печінці:

- ушкодження внаслідок патологічного процесу (гепатит, гепа- тоз, цироз, пухлина, ішемія) печінкових клітин як структурного субстрату ана- болізму і катаболізму білків;
- порушення генетичної регуляції синтезу білків внаслідок ушкодження структурних генів, рибосом цитоплазми і гранулярної ендоплазматичної сітки гепатоцитів, дефіциту РНК, що спри- чинює зміну кількості синтезованих білків, утворення аномальних за своєю структурою білків (наприклад, при амілоїдозі печінки, спадковій афібриноге- немії);
- дефіцит амінокислот (при білковому голодуванні, порушенні перетравлювання і всмоктування білків у кишках);
- дефіцит енергії (в разі гіповітамінозу, особливо дефіциту піри- доксину, рибофлавіну; при гіпоксії);
- порушення нейрогуморальної регуляції білкового обміну (наприклад, при дефіциті інсуліну, зміні секреції соматотропіну аде- ногіпофізом).

Наслідком порушення білкового обміну в печінці є:

- 1) гіпопротеїнемія
- 2) гіпер-γ-глобулінемія
- 3) диспротеїнемія 4) геморагічний синдром
- 5) підвищення рівня вільних амінокислот у крові (аміноацидемія) та сечі (аміноацидурия)
- 6) збільшення в крові залишкового азоту
- 7) підвищення вмісту в крові деяких ферментів (амінотрансфераз, γ- глутамілтранспептидази та ін.).

**Порушення обміну вітамінів.** Різні патологічні процеси в печінці можуть супроводжуватись розвитком гіповітамінозів, що може бути зумовлено:

- 1) зменшенням всмоктування жиророзчинних вітамінів (ретинолу, ерго- кальциферолу, токоферолів, філохінонів) внаслідок порушення жовчовидільної функції печінки (відсутність або недостатнє надходження жовчних кислот у кишки)
- 2) порушенням синтезу вітамінів і утворення їхніх біологічно активних форм (ретинолу з каротину, піридоксальфосфату – активної форми вітаміну В<sub>6</sub> та ін.)
- 3) порушенням депонування вітамінів (ціанокобаламіну, фолієвої кисло- ти,

нікотинової кислоти тощо) та виведення їх з організму.

**Порушення обміну гормонів і біологічно активних речовин.** При патології печінки в організмі можуть виникати зміни, зумовлені наступними чинниками:

1) порушенням синтезу гормонів в печінці (в гепатоцитах з фенілаланіну утворюється тирозин – попередник тироксину, трийодтироніну, катехоламінів) і транспортних білків гормонів (транскортину, що зв'язує 90 % глікокортикоїдів)

2) порушенням інактивації гормонів (кон'югації стероїдних гормонів з глюкуроною і сірчаною кислотами, ферментативного окиснення катехоламінів під впливом амінооксидаз, розщеплення інсуліну інсуліназою)

3) зниженням інактивації біологічно активних речовин (окисного дезамінування серотоніну і гістаміну).

Порушення інактивації таких гормонів, як тироксин, інсулін, кортикостероїди, андрогени, естрогени, призводить до зміни вмісту їх у крові і розвитку ендокринної патології. Зниження дезамінування біологічно активних речовин при патології печінки може посилити клінічні прояви алергії.

**Порушення обміну мікроелементів** при захворюваннях печінки пов'язано із зміною:

1) депонування в печінці заліза (в формі феритину і гемосидерину), міді, цинку, кобальту, молібдену, марганцю тощо

1) синтезу транспортних білків мікроелементів (трансферину, церулоплазміну)

2) екскреції їх із жовчю.

**Зниження антитоксичної функції печінки** пов'язане з порушенням її метаболічної функції – синтезу сечовини, в процесі якого відбувається знешкодження аміаку, реакцій окиснення (знешкодження ароматичних вуглеводнів), відновлення (нейтралізація нітробензолу перетворенням його в параамінофенол), ацетилювання (знешкодження сульфаніламідних препаратів), гідролізу (розщеплення алкалоїдів, серцевих глікозидів), кон'югації (утворення парних сполук з глюкуроною кислотою, гліцином, цистеїном, таурином і зв'язування таким чином непрямого білірубіну, скатолу, фенолу, індолу тощо).

Виключення антитоксичної функції печінки спричинює розвиток печінкової енцефалопатії, яка характеризується порушеннями психіки, свідомості, руховими розладами (тремтіння, атаксія, ригідність м'язів) і за важкого перебігу може перейти в печінкову кому.

**Порушення жовчоутворювальної функції** печінки виявляється у збільшенні чи зменшенні секреції жовчі, як правило, з одночасною зміною її складу.

**Етіологія.** Порушення жовчоутворення можуть спричинити:

1) зміна нейрогуморальної регуляції

2) аліментарні фактори (жири, яєчний жовток, білкове голодування) деякі лікарські рослини і препарати (настій кукурудзяних приймочок, сорбіт тощо)

3) екзогенні та ендогенні фактори, що порушують енергетичний обмін в організмі (гіпоксія, перегрівання, гіпотермія, отруєння ціанідами)

4) ураження печінки і жовчних шляхів.

**Патогенез.** До механізмів, що зумовлюють якісні й кількісні порушення жовчоутворення, належать:

1) зміна секреторної активності гепатоцитів

2) порушення реабсорбції компонентів жовчі у жовчних шляхах і кишках (печінково-кишковий кругообіг)

3) зміни транс- та інтерцелюлярної фільтрації деяких речовин з крові в

капіляри печінки.

### **Порушення жовчовиділення**

Етіологія. Причинами порушення надходження жовчі в дванадцятипалу кишку можуть бути:

1) механічна перешкода відтоку жовчі - здавлення жовчних шляхів іззовні (пухлиною головки підшлункової залози, запаленою тканиною, рубцем) або закупорка її (каменем, гельмінтами, густою жовчю)

2) порушення іннервації жовчних шляхів – гіпер- або гіпокінетична дискінезія (наприклад, зменшення жовчовиділення при спазмі сфінктера шийки жовчного міхура)

3) зміна гуморальної регуляції жовчовиділення.

Патофізіологічні синдроми, зумовлені порушенням жовчоутворення і жовчовиділення супроводжуються жовтяницею.

**Жовтяниця** (icterus) – синдром, що виникає при збільшенні в крові білірубіну і характеризується жовтим забарвленням шкіри, слизової оболонки, склери внаслідок відкладення в них жовчних пігментів.

Класифікація. Залежно від первинної локалізації патологічного процесу і механізму виникнення виділяють такі види жовтяниці:

1) **надпечінкову**, спричинену підвищеною продукцією білірубіну, здебільшого у зв'язку з посиленням розпаду еритроцитів (**гемолітична жовтяниця**), та рідше – з порушенням плазмового транспорту білірубіну

2) **печінкову (паренхіматозну)**, зумовлену порушенням захоплення, кон'югації та екскреції білірубіну гепатоцитами внаслідок ушкодження їх під час різних патологічних процесів, а також спадкових дефектів структури гепатоцитів і ферментів, що беруть участь у метаболізмі і транспорті білірубіну в клітинах печінки

3) **підпечінкову (механічну, обтураційну)**, що виникає при затрудненні відтоку жовчі поза печінковими жовчними шляхами.

### **Надпечінкова жовтяниця**

Етіологія. Причини виникнення гемолітичної жовтяниці ті самі, що викликають гемоліз еритроцитів і розвиток гемолітичної анемії.

Патогенез. Внаслідок посиленого гемолізу еритроцитів у зірчастих ретикулоєндотеліоцитах, макрофагах селезінки, кісткового мозку утворюється така велика кількість непрямого білірубіну, що гепатоцити печінки не здатні повністю вилучити його з крові і зв'язати з уридиндифосфоглюкуроною кислотою (відносна недостатність печінки). У крові збільшується вміст непрямого білірубіну (непряма гіпербілірубінемія), який не виводиться з сечею, оскільки зв'язаний з альбуміном плазми. При гемолітичній жовтяниці в печінці, жовчних шляхах та кишках синтезується надлишкова кількість глюкуронідів білірубіну.

### **Печінкова жовтяниця**

Етіологія. Причиною виникнення печінкової жовтяниці є, передусім, вплив факторів, що зумовлюють ушкодження гепатоцитів (інфекція, токсичні, в тому числі лікарські речовини, внутрішньо печінковий холестаз).

Патогенез. Значно частіше зменшене виділення білірубіну поєднується з порушенням його захвату, внутрішньоклітинного транспорту і кон'югації. Такий механізм виникнення жовтяниці в разі ушкодження клітин печінки (гепатоцелюлярна жовтяниця) і внутрішньопечінкового холестазу (холестатична жовтяниця). При гепатоцелюлярній і холестатичній печінковій жовтяниці різко знижується секреція прямого білірубіну в жовч, і він надходить з патологічно змінених гепатоцитів у кров, виникає пряма гіпербілірубінемія. Водночас у крові підвищується рівень непрямого



білірубін - непряма гіпербілірубінемія, що пов'язано зі зниженням його захвату, внутрішньоклітинного транспорту й утворення глюкуронідів білірубіну. Потрапляння в кров жовчних кислот зумовлює розвиток холемічного синдрому. Зменшення або припинення надходження жовчі у кишки (гіпохолія, ахолія) призводить до зниження утворення метаболітів білірубіну та виділення їх з калом і сечею (сліди стеркобіліну), а також появи ахолічного синдрому.

### ***Підпечінкова жовтяниця***

*Етіологія* пов'язана з порушенням жовчовиділення.

*Патогенез.* Механізм перешкоджання відтоку жовчі спричиняє застій (позапечінковий холестаза) і підвищення тиску жовчі понад 2,7 кПа (270 мм вод.ст.), розширення і розриву жовчних капілярів та надходження жовчі прямо в кров або через лімфатичні шляхи. Поява жовчі в крові зумовлює пряму гіпербілірубінемію, гіперхолестеринемію, розвиток холемічного синдрому, білірубінемію (звідси темно-жовте забарвлення сечі – «колір пива») і наявність жовчних кислот і сечі.

Холемічний синдром, що спостерігається при механічній і печінковій (гепатоцелюлярній та холестатичній) жовтяниці, виникає внаслідок проникнення жовчних кислот у кров. Він характеризується брадикардією, зниженням артеріального тиску, що пояснюється дією жовчних кислот на рецептори і центр блукаючого нерва, пазушний вузол серця і кровоносні судини. Токсична дія жовчних кислот на центральну нервову систему виявляється загальною астеноїєю, дратівливістю, яка змінюється депресією, сонливістю вдень і безсонням уночі, головним болем, підвищеною втомлюваністю. Подразнення чутливих нервових закінчень шкіри жовчними кислотами зумовлює свербіння шкіри. Збільшення вмісту жовчних кислот у крові може призвести до гемолізу, лейкоцитолізу, зріднення зсідання крові, підвищення проникності мембран і розвитку запального процесу на місці контакту їх з тканинами (некроз печінки, перитоніт, гострий панкреатит).

За допомогою сучасних біохімічних досліджень можна оцінити характер патологічного процесу в печінці і виділити низку лабораторних синдромів, які відображають ураження гепатоцитів, порушення поглинально-екскреторної та синтетичної функції печінки, ступінь імунопатологічних розладів.

1. Синдром цитолізу, в основі якого лежать дистрофія та некроз гепатоцитів, підвищення проникності мембран. Характерні лабораторні дані: підвищення активності АЛТ, АСТ, ЛДГ, підвищення концентрації феритину та заліза в сироватці, часто підвищення вмісту білірубіну за рахунок прямої фракції. Можливі клінічні прояви: жовтяниця, слабкість, низька толерантність до фізичних навантажень, важкість в правому підребер'ї, яка посилюється при фізичному навантаженні, нерідко збільшення розмірів печінки. При важкому цитолізі можливе підвищення температури тіла.

2. Синдром холестази, в основі якого лежить порушення екскреторної функції печінки внаслідок механічної перепони відтоку жовчі або внаслідок порушення утворення і транспорту жовчі при ураженні внутріпечінкових жовчних протоків. Лабораторні дані: підвищення активності в крові лужної фосфатази, гамаглутамілтранспептидази, холестерину, часте, але не обов'язкове підвищення рівня кон'югованого білірубіну. Зростання вмісту білірубіну та зниження вмісту холестерину при холестазі свідчить про важке порушення функції гепатоцитів. Можливі клінічні прояви: шкірний свербіж, який може з'являтися задовго до появи жовтяниці, торпідна жовтяниця різної інтенсивності, часто ксантелазми, сухість, пігментація відкритих ділянок шкіри. Тривалий холестаза веде до стеатореї, мальабсорбції, дефіциту жиророзчинних вітамінів, остеопорозу, гіперліпідемії.

3. Синдром гепатоцелюлярної недостатності, в основі розвитку якого лежить значне зниження кількості функціонуючих гепатоцитів внаслідок фібротичних змін або

масивного некрозу гепатоцитів. Лабораторні ознаки: зменшення вмісту загального білку і, особливо, альбуміну, трансферину, холестерину, II, V, VII факторів згортання крові, зниження протромбінового індексу. Підвищення білірубину за рахунок непрямой фракції свідчить про важке порушення функції печінки. Клінічно гепатоцелюлярна недостатність може проявлятися геморагічним синдромом різного ступеня виразності, набряками, зниженням м'язової маси, постійної слабкостю. Часто виявляються ознаки енцефалопатії, субфебрилітет (кишкова токсемія, мікробна транслокація через кишкову стінку в кровоток). Можливі телеангієктазії, пальмарна еритема, гіпогонадизм.

4. Імунозапальний синдром, в його основі лежить автоімунне враження печінки. Як правило, синдром поєднується з цитолізом або холестаазом. Часто виявляються ознаки імунного ураження інших органів, спленомегалія, лімфаденопатія, субфебрилітет. Лабораторні дані: гіпергамаглобулінемія, підвищення показників осадових проб, збільшення ШОЕ, поява в крові продуктів деградації сполучної тканини (С-реактивний білок, серомукоїд та ін), поява автоантитіл, зміна кількості і функціональної активності Т- і В-лімфоцитів, підвищення рівня імуноглобулінів.

### ЛЕКЦІЯ № 13

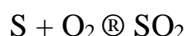
#### ТЕМА: Мікросомальне окислення. Біотрансформація ксенобіотиків.

##### Мікросомальне окиснення речовин

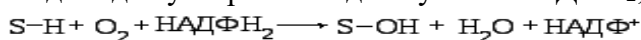
Крім мітохондріального окиснення, існує *мікросомальне окиснення*, яке здійснюється ферментними системами, що локалізовані в ендоплазматичному ретикулумі печінки, в мітохондріях наднирників та інших тканин. Ендоплазматичний ретикулум має ліпопротейдну кальцієву сітку, яка знаходиться в цитоплазмі. При гомогенізації та ультрацентрифугуванні тканин ендоплазматичний ретикулум розпадається на окремі, дрібні, замкнуті везикули, які отримали назву *мікросом*.

На відміну від мітохондріального окиснення, в якому важливу роль відіграють реакції дегідратування, в яких молекулярний кисень є кінцевим акцептором електронів і протонів лише для утворення води, а виділена енергія акумулюється в АТФ, у реакціях мікросомального окиснення активний кисень безпосередньо включається в речовину, тобто використовується як пластична речовина. Молекули АТФ в цьому процесі не утворюються, енергія використовується для окиснення субстратів.

Ферментні системи, локалізовані в мікросомальній фракції і здатні використовувати молекулярний кисень для окиснення специфічних органічних сполук, поділяють на дві групи: *діоксигенази і монооксигенази*. Діоксигенази до субстрату приєднують два атоми кисню.



Монооксигенази каталізують реакції, в яких у молекулу органічного субстрату включається тільки один з двох атомів кисню, а другий використовується для утворення води: джерелом атомів водню для утворення води служить НАДФН<sub>2</sub>, рідше НАДН<sub>2</sub>.



До реакцій, які каталізуються мікросомальними ферментами, відносяться реакції гідроксилування, тобто включення гідроксильних груп у склад молекул субстрату. Тому монооксигенази називають ще *гідроксигеназами*. Активний кисень використовується для цілого ряду процесів. Він необхідний для гідроксилування стероїдів і перетворення їх в біологічно активні речовини, в тому числі, для синтезу гормонів кори наднирників, статевих гормонів.

Мікросомальне окиснення відіграє важливу роль у реакціях детоксикації цілого ряду токсичних речовин, лікарських препаратів та продуктів їх перетворення шляхом гідроксилування. Речовини при цьому стають краще розчинними в воді, менш

токсичними. Необхідно ще раз підкреслити, що роль мікросомального окиснення полягає в гідроксилюванні субстрату, а не в окиснювальному фосфорилуванні.

Субстрати, що окиснюються, на першій стадії взаємодіють із окисненою формою цитохрому P-450 ( $\text{Fe}^{3+}$ ) з утворенням ЕСК ( $\text{SH-Fe}^{3+}$ ). Під час другої стадії ЕСК відновлюється електроном ( $\text{SH-Fe}^{2+}$ ), який надходить з НАДФН залежного ланцюга за допомогою **НАДФН-цитохрому P-450-редуктази**. Третя стадія характеризується взаємодією відновленого ЕСК з киснем. Приєднання кисню відбувається з великою швидкістю. Під час четвертої стадії потрійний комплекс ензим-субстрат-кисень відновлюється іншим електроном, який надходить із НАДФН-специфічного ланцюга перенесення електронів, що має в своєму складі НАДФН цитохром  $\text{b}_5$ -редуктазу. П'ята стадія характеризується утворенням пероксидного комплексу. Згодом за участі двох протонів відбувається гетеролітичний розрив зв'язку O-O з вивільненням води та утворенням комплексу  $\text{RH(Fe-O)}^{3+}$ , в якому міститься електрондефіцитний оксеноїдний атом кисню. Оксеноїдний комплекс вважають найважливішим окисником у циклі цитохрому P-450. Його взаємодія з молекулою субстрату спричинює вивільнення атома водню й утворення радикалу субстрату та координованого з залізом гідроксильного радикалу (стадія 7). У подальшому відбувається їх рекомбінація, при цьому гідроксильна група включається в молекулу субстрату, після чого окиснений субстрат відділяється від ензиму (стадія 8) (рис. 3.11).

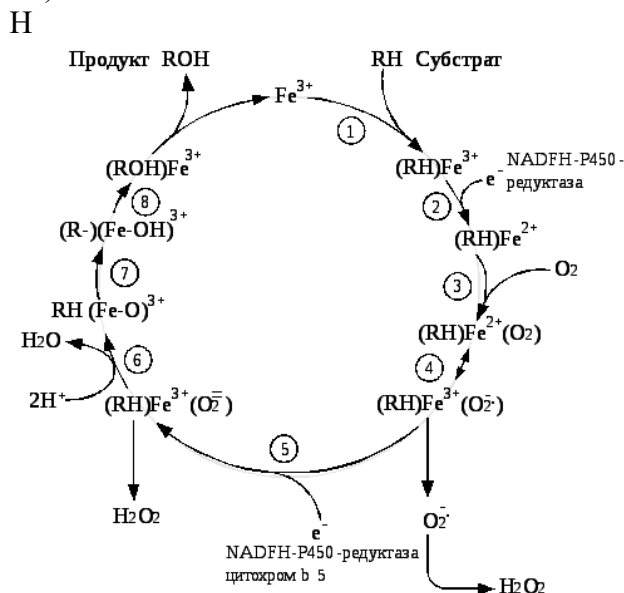


Рис. 3.11. Каталітичний цикл функціонування цитохрому P-450

Необхідним компонентом гідроксилюючого комплексу є мікросомальні ліпіди (головний компонент – фосфатидилхолін), які беруть участь як в організації монооксигеназної системи, так і в регуляції її функцій. У результаті цих реакцій забезпечується швидке виведення їх із організму, а більша частина речовин перетворюється на неактивні сполуки. Але є такі речовини, які в процесі біотрансформації стають активнішими порівняно із вихідними: циклофосфан, аміназин, естрогени, дауноміцин, тетрахлорид вуглецю тощо.

На метаболічні перетворення субстратів у системі мікросомального окиснення впливає велика кількість різноманітних чинників – спосіб харчування, стан кишкової флори, умови зовнішнього середовища (температура, пора року, висота над рівнем моря), а також стать і вік.

## ЛЕКЦІЯ № 14

**ТЕМА: Обмін води. Водно-електролітний баланс в нормі та при патології.**

**Біологічна роль води.** Організм людини на 65% складається з води, яка відіграє надзвичайно важливу роль в забезпеченні його життєдіяльності.

Вода є універсальним розчинником: в ній розчиняються органічні та неорганічні речовини, які (завдяки інертності води) зберігають свої хімічні та біологічні властивості. Дипольна структура молекул води сприяє дисоціації розчинених у ній речовин. Більша частина молекул води в рідкому стані має структуру подібну до льоду, тобто в ній молекули координовані між собою у вигляді кристалогідратів, що має важливе значення для підтримання відповідної просторової структури різних біополімерів.

Вода відіграє важливу роль у підтриманні унікальної структури та функцій клітинних органел. Наприклад, при нормальному перебігу процесів тканинного дихання та спряженого з ним фосфорилування мітохондрії зв'язують певну кількість води.

Вода – обов'язковий компонент біохімічних процесів. Обмін ліпідів, вуглеводів, білків пов'язаний з їх гідролізом, зокрема, при травленні. Реакції гідратації та дегідратування амінокислот, жирних кислот, вуглеводів та їх похідних зумовлюють важливі ланки метаболізму.

Вода має велике значення в регуляції осмотичного тиску, адже білки та їх гідрофільність зумовлюють онкотичний тиск.

Вода є важливим фактором терморегуляції. При випаровуванні води в процесі дихання втрачається близько 25% усього тепла, що віддає організм, тоді як зниження температури навколишнього середовища супроводжується зменшенням потовиділення та, відповідно, збереження тепла.

Таким чином, за безпосередньої участю води підтримується динамічна постійність осмотичного тиску, іонного складу, гідратації і температури тіла – найважливіших гомеостатичних параметрів організму людини та тварин. Тому організм людини і вищих тварин дуже чутливий до зміни кількості води. Без їжі людина може прожити приблизно два місяці, а без води загине через 12-15 днів (втрата організмом 20-25% води призводить до смерті).

Дитячий організм витрачає більше води, оскільки в ньому інтенсивно перебігає обмін речовин і вища гідрофільність колоїдів. Якщо дорослій людині потрібно на добу біля 30-50 г води на 1 кг маси тіла, то дитині – приблизно 100-150 г.

**Розподіл води в організмі.** Вміст води в організмі значно перевищує кількість органічних речовин: шестимісячний ембріон людини складається з 86-95% води, у новонародженої дитини вода становить 70-75%, а в дорослої людини – 63-65% (40-45 л при масі тіла 70 кг). В похилому віці, коли різко послаблюється гідрофільність тканинних колоїдів (особливо білків), кількість води може значно зменшуватися. Вміст води в організмі також залежить від кількості жиру: чим більше жиру, тим менше води. Наприклад, у людей з ожирінням кількість води може значно зменшуватися – до 38-40%.

Вода, яка міститься в клітинах, називається **внутрішньоклітинною** або **інтрацелюлярною** водою. Її частка складає близько 70% всієї води організму. **Позаклітинна (екстрацелюлярна)** вода включає **міжклітинну воду** (20% від усієї її кількості), що знаходиться в міжклітинній рідині, та **воду у вільному стані** (10% від всієї води), що входить до складу біологічних рідин: плазми, лімфи, ліквору, рідин суглобів, міжплеврального простору і т.п.

Внутрішньоклітинний та позаклітинний водні сектори організму розділені напівпроникною мембраною – клітинною оболонкою. На відміну від іонів, вода легко проникає крізь неї (внаслідок наявності в мембранах спеціальних білків

**аквапоринів**), переміщуючись згідно з законом осмосу з розчину з низькою концентрацією у більш концентрований розчин для вирівнювання концентрацій. Розподіл води між клітинами та позаклітинним простором залежить від різниці осмотичного тиску рідини в клітині та поза нею. Осмотичний тиск, що залежить від загальної кількості іонів і молекул у розчині, виражається як **осмолярність** – їх кількість (в ммоль) в 1 л розчину або як **осмоляльність** – їх кількість в 1 кг розчинника (води). Вони вимірюються одиницями – міліосмолями на літр (**мосмоль/л**). В нормі осмолярність плазми, міжклітинної та внутрішньоклітинної рідини однакова (**закон ізоосмолярності біологічних рідин**) і становить **285-310 мосмоль/л**.

Осмолярність плазми можна обчислити за формулою:

$$\text{Осм} = 1,86 \times [\text{Na}] + \text{C}_{\text{глюкози}} + \text{C}_{\text{сечовини}} + 10,$$

де Осм – осмолярність плазми, мосмоль/л; [Na] – вміст іонів натрію в плазмі (ммоль/л); C<sub>глюкози</sub> – вміст глюкози (ммоль/л);

C<sub>сечовини</sub> – вміст сечовини в плазмі (ммоль/л).

Найважливіші електроліти, які через механізм осмотичного тиску регулюють водний баланс в організмі, – це іони натрію, калію та хлору. Судячи із наведеної формули, головною речовиною, що визначає осмолярність плазми та впливає на розподіл води в організмі, є натрій. В нормі концентрація натрію плазми становить 136-144 ммоль/л.

Осмолярність є однією з найважливіших констант організму. Адже її зміна в одному з секторів неминує призводить до перерозподілу води – виникає надлишок води (гіпергідратація) в секторі з вищою осмолярністю та одночасно зневоднення іншого. Якщо клітина перебуває в ізотонічному розчині (0,9% хлорид натрію або 5% глюкози), вона не втрачає і не набуває води. В гіперотонічному розчині, тобто в середовищі з більшою осмолярністю, клітина зморщується внаслідок зневоднення, а в гіпотонічному – навпаки набухає (якщо надходження води не припинити, це призведе до розривання клітини – осмотичний лізис).

При травмуванні тканин деякі клітини ушкоджуються. При цьому зростає концентрація осмотично активних часточок, тому сюди дифундує вода, що спричинює набряк тканин. Інший приклад: надмірна втрата електролітів плазми супроводжується зниженням її осмолярності. Осмолярність же клітин залишається на попередньому рівні (в нормі). Тому вода поступає з судинного русла в міжклітинний простір, а звідти в клітини, викликаючи їх набряк.

Осмотичними властивостями розчинів, очевидно, зумовлені еволюційно набуті форми запасання речовин живими клітинами. Оскільки на осмос впливає лише кількість частинок розчиненої речовини, а не їх маса, то 1 молекула глікогену збільшуватиме осмолярність цитоплазми такою ж мірою, як і 1 молекула вільної глюкози. Тому клітини зберігають вуглеводи у вигляді полісахаридів (крохмалю та глікогену), а не у вигляді моно- чи олігосахаридів.

Вода в тканинах і органах розподілена неоднаково. Так, найбільше води зосереджено в м'язах (50,8%), найменше – в нирках (0,6%). Різні органи і тканини відрізняються між собою за вмістом води. Так, наприклад, вода складає 22% вмісту кісток, 55% хрящів, 79% легень та понад 83% кори головного мозку.

В органах, тканинах і клітинах організму вода знаходиться у вигляді вільної, гідратної та іммобільної.

**Вільна вода** є основою всіх біологічних рідин (кров, лімфа, ліквор і ін.). Вона бере участь в доставці поживних речовин і видаленні продуктів обміну з органів, тканин і клітин.

Невелика кількість води (приблизно 4%) міцно пов'язана з тканинними колоїдами, переважно з білками і субклітинними структурами, зокрема, з біологічними

мембранами. Заряджені білкові частинки здатні притягувати дипольні молекули води, утворюючи гідратні оболонки навколо своїх молекул. Тому така вода називається **гідратною**. Вона структурно змінена і втратила властивості розчинника. Втрата колоїдною частинкою гідратаційної води призводить до **синерезису** («старіння» колоїду).

Всередині клітин міститься вода, яка не входить до складу гідратних оболонок, – **іммобільна вода**. Її молекули розміщуються між мембранами клітин, волоконними молекулами і структурами. Іммобільна вода замерзає при температурі нижче 0°C, розчиняє багато речовин, легко бере участь у реакціях обміну речовин.

Між різними формами води існує динамічний зв'язок, і одна форма води може переходити в іншу. Зокрема, поповнення вмісту гідратної води відбувається за рахунок вільної та міжклітинної рідини. Наприклад, вміст води збільшується в м'язах за рахунок вільної і міжклітинної води при короткотривалій роботі (10-15 хвилин), тоді як тривала м'язова праця (30-60 хвилин) супроводжується підвищенням вмісту води в м'язах за рахунок внутрішньо-клітинної води, що пов'язано з підвищенням гідратації білків м'язів.

Потреба організму дорослої людини у воді становить в середньому 2,5- 3,0 літри на добу. Однак ця кількість може змінюватися в залежності від віку, характеру роботи, температури навколишнього середовища та дієти.

Вода, що поступає з їжею і питтям і їжею (**екзогенна вода**), складає приблизно 85% від всієї кількості води в організмі. Основна її маса всмоктується в кишках, переважно в товстій кишці. Після всмоктування в кров вода швидко транспортується в інші тканини й органи (печінку, м'язи, шкіру), в результаті чого її вміст в крові відносно постійний.

Крім цього, приблизно 10-15% води утворюється в процесі обміну речовин (**ендогенна або метаболічна вода**): при окисленні до кінцевих продуктів (CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O) 100 г жирів вивільняється 107,1 мл води, 100 г вуглеводів – 55,6 мл, а такої ж кількості білків – 41,3 мл. Таким чином, за добу в організмі людини може утворитися 350-400 мл ендогенної води.

**Гідробаланс. Регуляція водного обміну.** Співвідношення між кількістю спожитої і виділеної води називають **гідробалансом**. Постійна динамічна рівновага між кількістю води, що надходить в організм і виділяється з нього, є необхідною умовою життя. Якщо води виділяється менше, ніж надійшло в організм, то це характеризується як **позитивний баланс**. Якщо води виділяється більше, ніж поступило в організм, виникає **від'ємний баланс**.

Надходження води в організм регулюється почуттям спраги, яка виникає в результаті рефлекторного порушення певних ділянок кори головного мозку при зміні осмотичного тиску плазми крові.

Найбільша кількість води (до 60%) виділяється з сечею – 1,2-1,5 л на добу. Через легені виводиться біля 300-500 мл води, з калом – 250-300 мл. Значна її частина виділяється з потом, проте тут, в залежності від конкретних умов та ситуації, можливі значні коливання (300-2500 мл).

Дуже велика кількість води надходить у травний тракт з секретами травних залоз – 4-8 л за добу (1500 мл слини, 250 мл шлункового і 700 мл панкреатичного соків, 500 мл жовчі, 300 мл кишкового соку і т.д.), тобто в 2-3 рази більше, ніж вживається води. Однак, за рахунок досконалих механізмів її зворотного всмоктування (реабсорбції) в травному каналі втрата води становить лише 2% (100-200 мл). Стан організму різко погіршується при гострих кишкових інфекціях, які супроводжуються проносами (наприклад, при дизентерії, холері). При цьому різко послаблюється зворотне всмоктування води, в результаті чого з випорожненнями людина може втратити 8-12 л рідини за добу. Таким хворим вводять розчини солей (хлориду натрію) і альбумінів для попередження дегідrataції, яка може викликати смерть хворого.

Обмін води в організмі є частиною загального обміну речовин і тісно пов'язаний з обміном нуклеїнових кислот, білків, ліпідів і вуглеводів. У водно-му обміні беруть участь нирки, легені, шкіра і травний канал.

Обмін води в організмі регулюється центральною нервовою системою і гормонами залоз внутрішньої секреції. В основі регуляції водного обміну лежить підтримання сталості осмотичного тиску, а основною регуляторною системою обміну води є система «гормони – нирки».

В разі нестачі води в організмі підвищується осмотичний тиск тканинної рідини, що спричиняє подразнення в тканинах осморорецепторів. Збудження від них передається в **гіпоталамус**, де знаходиться центр регуляції водно-сольового обміну. Центр регуляції водно-сольового обміну контролює споживання води, всмоктування з травного каналу, перерозподіл її в організмі, виділення води з організму. Цей центр знаходиться під контролем кори великих півкуль головного мозку.

Підвищення осмоляльності позаклітинної рідини (крові) супроводжується виділенням в **супраоптичних і паравентрикулярних ядрах** переднього гіпоталамусу гормону **вазопресину**, який накопичується в нейрогіпофізі, а потім секретується в кров. Насамперед, вазопресин викликає звуження ниркових судин, в результаті чого зменшується діурез (сечовиділення), а отже, й виділення води з організму. Тому його також називають **антидіуретичним гормоном**. Вазопресин діє на всі можливі шляхи виведення води з організму. Так, він значно посилює реабсорбцію води в каналцях нефрону (дистальних і збірних трубочках). Його дія реалізується через аквапорини, кількість яких різко збільшується в клітинних мембранах. Такий самий механізм посилення всмоктування води в товстому кишечнику, в слинних і потових залозах. Як наслідок, ниркові і позаниркові втрати води обмежуються, зменшується діурез, потовиділення, виведення з калом.

Крім вазопресину, серед гормонів, що беруть участь в регуляції обміну води, насамперед, варто виділити гормон кори надниркових залоз **альдостерон**. Дія на водний обмін альдостерону пов'язана з рівнем натрію в плазмі крові. Зниження рівня натрію викликає підвищену секрецію альдостерону, що посилює процеси зворотного всмоктування натрію в нирках і тим самим затримує його в організмі. Разом з натрієм посилено реабсорбується вода. Підвищення рівня натрію в плазмі гальмує секрецію цього альдостерону.

Таким чином, різні механізми дії цих двох гормонів залежать від осмотичного тиску плазми, зниження якого зумовлює підвищену секрецію альдостерону і гальмування виділення вазопресину. При підвищенні осмотичного тиску спостерігаються зворотні процеси.

Серед інших гормонів, що беруть участь в регуляції обміну води, необхідно відзначити **тироксин, паратирин, натрій-уретичні пептиди, андрогени і естрогени**. Всі вони стимулюють виділення води нирками.

Загальна схема регуляції водно-електролітного балансу представлена на наступній сторінці.

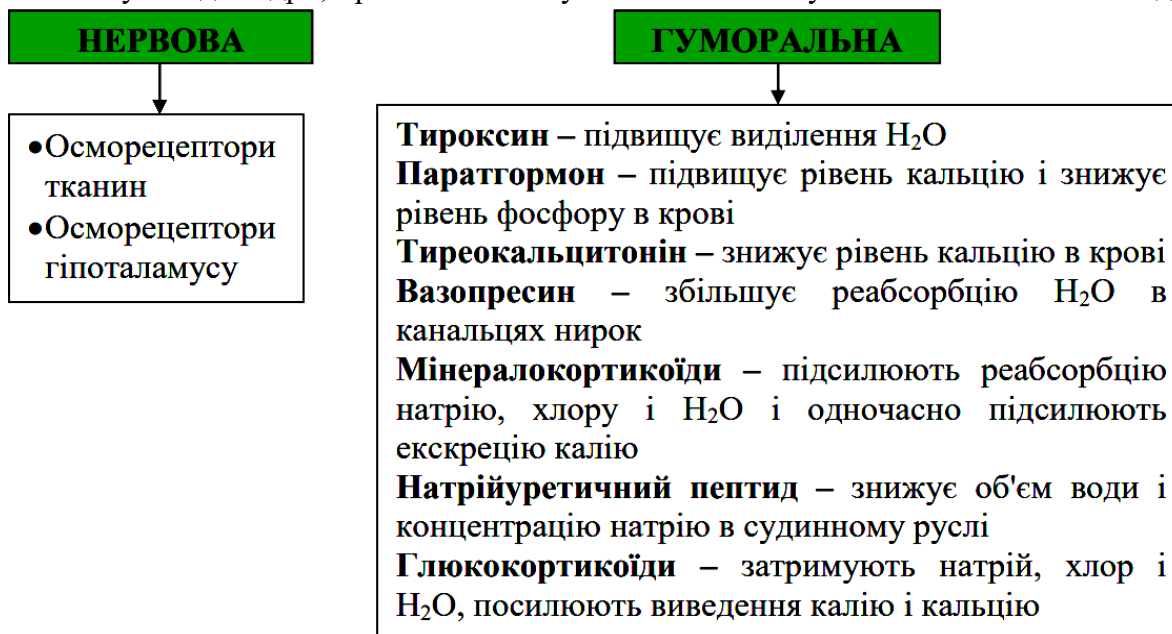
Важливу роль в гідратації тканин виконують мінеральні речовини: іони натрію збільшують гідратацію і затримують воду в організмі, а іони калію і кальцію дегідратують тканини і сприяють виведенню води з організму.

**Порушення гідробалансу.** Порушення водного обміну розвиваються при пошкодженні осморегулюючої системи: її центральної ланки, гормональної регуляції, органів всмоктування або виведення води.

Слід зазначити, що не дивлячись на досить ефективну систему регуляції водного обміну, спостерігаються різноманітні його порушення, які називаються **дисгідріями**.

## СХЕМА РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ

Існують дисгідрії, при яких зменшується або збільшується загальний вміст води в



організмі (відповідно, **загальна гіпогідратація** та **загальна гіпергідратація**). Частіше спостерігається загальна гіпогідратація, викликана обмеженням пиття (депривацією) або збільшеними втратами води: поліурія, блювота, пронос, посилене потовиділення, гіпервентиляція. Головним її наслідком є зменшення об'єму крові з подальшим зниженням серцевого викиду і виникненням недостатності кровообігу. Загальна гіпергідратація зустрічається рідко. Основне порушення, яке при цьому виникає, полягає в деякому перевантаженні роботи серця.

Зустрічаються розлади водного обміну, головною ознакою яких є порушення розподілу води між водними секторами без зміни загального об'єму рідини в організмі. Серед них найчастіше спостерігаються порушення, при яких відбувається перерозподіл води в позаклітинному секторі – зменшення об'єму в судинах внаслідок виходу в позасудинний простір. Такі порушення іменуються **набряками**. Розрізняють місцеві й загальні набряки. До останніх відносяться ниркові, печінкові, серцеві, голодні, гормональні.

Клітинна гіпогідратація (ексикоз), яка виникає внаслідок переходу частини води з клітин в позаклітинну рідину із-за підвищення її осмоляльності (гіпернатріємія, гіперглікемія при цукровому діабеті та ін.) порушує функції будь-яких клітин (в першу чергу, клітин головного мозку). Втрата ними води приводить до функціональних розладів головного мозку та навіть до коматозного стану. Навпаки при гіпонатріємії (прийом діуретиків, введення розчинів, що не містять натрій, та ін.) осмоляльність позаклітинної рідини знижується, і вода за градієнтом концентрації переходить з позаклітинного сектору в клітини з розвитком клітинного набряку. Особливо небезпечним є набряк головного мозку.

Таким чином, порушення водно-сольового балансу може бути зумовлено зовнішніми втратами води та/або солей, їх недостатнім чи надмірним надходженням в організм або патологічним розподілом між водними секторами. Як зазначалось вище, всі види порушень водного обміну можна розділити на дві групи – дегідратація та гіпергідратація. В кожній групі (в залежності від наявності супутніх електролітних порушень та їх характеру) розрізняють три варіанти: **гіпотонічні** (порушення зі зниженням осмотичного тиску), **ізотонічні** (без зміни тиску) та **гіпертонічні** (з підвищенням тиску).



**Характеристика та причини виникнення різних варіантів порушень водно-електролітного обміну**

	<b>Дегідратація</b>	<b>Гіпергідратація</b>
<b>Гіпогонічна</b>	Розвивається при втраті солей (передусім, катіонів натрію) без адекватної втрати води. Виникає при блюванні, діареї, введенні діуретиків, при гіпоальдостеронізмі тощо.	Зумовлена надмірним надходженням безсолевих рідин, порушенням виведення води при нирковій недостатності, гіперсекреції антидіуретичного гормону (синдром Пархона) чи порушенням каналцевої реабсорбції іонів (синдроми Барттера-Шварца, Гітельмана). Вода накопичується в усіх водних сегментах рівномірно, виникають гіпонатріємія та гіпоосмолярність. Також це може виникнути у хворих з порушеною видільною функцією нирок при введенні їм значних об'ємів розчину глюкози.
<b>Ізогонічна</b>	Розвивається в разі аномально збільшеного виведення натрію (найчастіше з секретом залоз травного каналу). Причинами є повторне блювання, проноси, формування великих трансудатів (асцит), крово- та плазмовтрати при опіках, перитонітах, панкреатитах тощо. Нирки реагують зменшенням діурезу (олігурія, анурія), підвищується залишковий азот крові. Можуть розвинутися коматозний стан і колапс.	Це збільшення позаклітинного об'єму рідини без порушення осмотичного тиску. Може бути наслідком серцевої недостатності (збільшується об'єм крові без порушення осмолярності), гіпопротеїнемії при нефротичному синдромі, коли об'єм крові залишається сталим завдяки переміщенню рідкої частини в інтерстиціальний сегмент (з'являються набряки кінцівок, може розвинутися набряк легенів).
<b>Гіпертонічна</b>	Пов'язана з втратою води без втрати натрію. Виникає в людей, які не мають доступу до води; залишених без догляду хворих, що не реагують на відчуття спраги; після аномально великого виділення води без наступної компенсації; у хворих з нецукровим і цукровим діабетом; при центральних розладах осморегуляції (пухлини мозку, черепно-мозкова травма). Це також може викликати сольова інтоксикація (введення надлишку хлориду натрію аліментарно-го чи ятрогенного походження).	Збільшення об'єму рідини в позаклітинному просторі з одночасним зростанням осмотичного тиску та зневодненням клітин. Затримка натрію не супроводжується адекватним затриманням води, позаклітина рідина стає гіпертонічною і вода виходить з клітин для досягнення стану осмотичної рівноваги. Причини порушення: пиття морської води, черепно-мозкова травма тощо. Якщо стан зберігається тривалий час, може настати смерть у зв'язку з ушкодженням клітин ЦНС.

## ЛЕКЦІЯ № 15

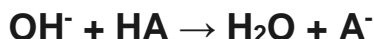
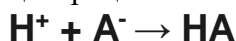
### ТЕМА: Основи кислотно-лужної рівноваги. Буферні системи.

**Буферними системами** називають розчини з достатньо стійким певним значенням рН (тобто сталою концентрацією водневих іонів), яке майже не залежить від їх розбавлення і досить слабо змінюється в разі додавання до даного розчину невеликих об'ємів сильних кислот чи лугів.

До буферних систем належать суміші, що містять спряжені **кисотно-основні пари**, які відіграють роль донора і акцептора протонів. Здатність зазначених пар до вивільнення та поглинання протонів в середовищі забезпечує стабілізацію нормальних значень рН рідин організму (крові і тканин) в разі надходження туди кислот або лугів. Приклади найбільш поширених варіантів буферних систем:

- слабка кислота і сіль цієї кислоти, утворена сильною основою:  
 $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{COONa}$  (ацетатний буфер)  
 $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{NaHCO}_3$  (гідрокарбонатний буфер)
- слабка основа і сіль цієї основи, утворена сильною кислотою:  $\text{NH}_4\text{OH} + \text{NH}_4\text{Cl}$  (амонійний буфер)
- солі багатоосновних кислот, наприклад  
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$  (фосфатний буферний розчин)  
 $\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{NaHCO}_3$  (карбонатний буфер)
- гліцин (амфотерна сполука, яка за різних умов виступає як слабка кислота – донор протонів або слабка основа – їх акцептор) та сильну кислоту (кислотний компонент) або луг (основний компонент), наприклад:  
 $\text{HCl} + \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COOH}$  (діапазон рН 1,0-3,7)  
 $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COOH} + \text{NaOH}$  (діапазон рН 8,2-10,1)

**Механізм буферної дії.** При додаванні до буферної суміші розчину сильної кислоти або сильної основи (лугу) рН розчину практично не змінюється (змінюється лише концентрація слабкої кислоти або основи). Це пояснюється тим, що слабка кислота чи основа взагалі відносно мало дисоціюють, а при наявності одноіменних йонів її солі дисоціація буде ще меншою. Концентрація недисоційованих молекул кислоти в такому випадку практично дорівнює загальній (вихідній) концентрації кислоти, а концентрація іонів цієї кислоти – загальній (вихідній) концентрації солі. За таких умов, додавання невеликої кількості сильної кислоти або лугу мало впливає на рН. Це пояснюють тим, що в разі додавання сильної кислоти утворені нею іони  $\text{H}^+$  зв'язуються з аніонами її солі з утворенням недисоційованих молекул слабкої кислоти. У разі ж додавання невеликої кількості лугу іони  $\text{OH}^-$  зв'язуються з кислотою з утворенням води та аніону солі (в обох випадках концентрація  $\text{H}^+$  та  $\text{OH}^-$  в розчині практично не змінюється):

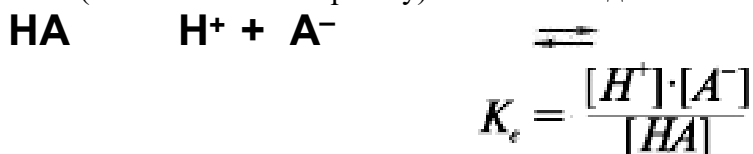


Саме ці дві оборотні реакції й забезпечують буферні властивості розчину – додавання до буферного розчину іонів  $\text{H}^+$  чи  $\text{OH}^-$  змінює лише співвідношення слабкої кислоти і спряженої з нею основи, і призводить до зовсім незначного зсуву рН.

Здатність буферних розчинів підтримувати сталі значення рН при додаванні до них кислоти або лугу характеризуються **буферною ємністю**. Буферна ємність визначається кількістю кислоти або лугу, яку слід додати до 1 л буферного розчину, щоб знизити або підвищити його рН на одиницю. Як правило, вона тим більша, чим вищі концентрації її компонентів.

Розведення такого розчину також не впливає на його рН, оскільки водневий показник залежить лише від співвідношення концентрацій солі та кислоти і не залежить від ступеню розведення.

Рівняння електролітичної дисоціації і вираз константи дисоціації слабкої кислоти (як слабкого електроліту) мають вигляд:



Відповідно концентрація протонів в такому розчині:

$$[\text{H}^+] = K_a \frac{C_k}{C_c}$$

де  $C_k$  – це концентрація недисоційованих молекул кислоти, а  $C_c$  – концентрація аніонів цієї кислоти, яка практично дорівнює загальній (вихідній) концентрації її солі.

Прологарифмувавши це рівняння (беручи до уваги, що рН та рК – це від'ємні десятичні логарифми концентрації протонів та константи дисоціації кислоти), отримуємо **рівняння Гендерсона-Гассельбаха**, яке застосовують для розрахунку значення рН кислотного буферного розчину:

$$\text{pH} = \text{pK}_{\text{кислоти}} + \lg \frac{C_{\text{солі}}}{C_{\text{кислоти}}},$$

з якого видно, що рН залежить від константи дисоціації кислоти та співвідношення рівноважних концентрацій слабкої кислоти та її солі.

**БУФЕРНІ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ** – це системи, які забезпечують підтримку кислотно-лужної рівноваги та сталості рН рідин і тканин організму.

В живих організмах є декілька буферних систем: в клітинах рН підтримується, головним чином, фосфатними та білковими буферними системами, головним позаклітинним буфером є гідрокарбонатна система, а найпотужнішою буферною системою крові є гемоглобінова система, частка якої становить 75% усієї буферної ємності крові.

**Гемоглобінова система** складається з неіонізованого гемоглобіну HНb (слабка органічна кислота, донор протонів) та калієвої солі гемоглобіну КНb (основна сіль, акцептор протонів). Важливим є те, що гемоглобінова система може взаємодіяти з гідрокарбонатною системою, яка є головним лужним резервом крові. Так, в капілярах тканин взаємодія гемоглобіну з кислотою сприяє збереженню гідрокарбонатів, тобто лужних резервів ( $\text{КНb} + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{КНСO}_3 + \text{HНb}$ ). В легенях, навпаки, гемоглобін витісняє з гідрокарбонатів  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , що супроводжується зменшенням лужних резервів  $2\text{HНb} + \text{K}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 + 2\text{КНb}$ . Саме так забезпечується збереження рН крові в межах фізіологічно допустимих величин – 7,35–7,45.

Плазмова **гідрокарбонатна буферна система**. ( $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{НСO}_3^-$ ) ефективно функціонує при рН  $\approx 7,4$ . При рН крові 7,4 відношення концентрації  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{НСO}_3^-$  дорівнює 20:1. При надходженні в кров кислих продуктів іони  $\text{H}^+$  взаємодіють із гідрокарбонатами, утворюється надлишок вугільної кислоти, яка розпадається на вуглекислий газ та воду.  $\text{CO}_2$  переходить в газову форму і через легень виводиться з організму. Це зумовлює повернення співвідношення  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{НСO}_3^-$  до норми та повернення рН до 7,4. Коли рН плазми крові підвищується, іони  $\text{OH}^-$  взаємодіють із вугільною кислотою, яка переходить у гідрокарбонат-іон  $\text{НСO}_3^-$ . Це викликає розчинення в плазмі крові додаткової кількості  $\text{CO}_2$ , що міститься в газовому просторі легень. Концентрація  $\text{H}_2\text{CO}_3$  в плазмі зростає до нормального співвідношення.

**Фосфатна** буферна система складається зі спряженої кислотно-основної пари  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  і  $\text{HPO}_4^{2-}$ . Ця пара має рН 6,86, тому фосфатна буферна система відіграє важливу роль в підтримці сталості рН внутрішньоклітинної рідини, що знаходиться у межах 6,9–7,4.

Буферні системи становлять першу лінію захисту організму від зміни рН. Додаткові можливості забезпечує **компенсаторна діяльність**, передусім, легень і нирок, які виводять з організму  $\text{CO}_2$ , протони, а також кислі та лужні продукти. Так, при зниженні рН дихання стимулюється, що приводить до виведення з організму надлишку  $\text{CO}_2$ , і, навпаки, при підвищенні рН частота дихання знижується для зменшення виведення  $\text{CO}_2$  легеньми.

**Первинні зміни КОС** відбуваються або в респіраторному, або в мета-болічному його компоненті. У відповідь на це зрушення виникає компенсаторна реакція, спрямована на його подолання. При цьому рН крові залишається в межах нормальних коливань або має незначне відхилення від норми. Звісно, що ця компенсаторна реакція можлива до якоїсь межі, оскільки все залежить від компенсаторних можливостей організму, головним чином від функції легень і нирок, сили первинного впливу і часу, впродовж якого відбувається цей процес. **Компенсаторні реакції негайного типу**. Ці реакції забезпечуються газообмінною функцією легень. Будь-яка зміна метаболічного компоненту КОС – дефіцит або надлишок основ – призводить до негайної реакції з боку органів дихання. Зниження вмісту бікарбонатів у плазмі крові, що виникає первинно, компенсується збільшенням легеневої вентиляції та зниженням  $\text{pCO}_2$  плазми, співвідношення  $\text{pCO}_2/\text{НСO}_3^-$  залишається незмінним. Проте за важкого метаболічного ацидозу стимуляція вентиляції легень доходить до своєї крайньої межі ( $\text{pCO}_2$  нижче 20 мм.рт.ст. і навіть 10 мм.рт.ст.) і подальша компенсація стає неможливою. Зміни рівня  $\text{pCO}_2$  і вмісту бікарбонатів у плазмі крові супроводжуються такими самими зрушеннями в усьому позаклітинному водному просторі. У випадку метаболічного алкалозу відбуваються зворотні зміни – збільшення вмісту бікарбонатів у плазмі крові, що виникає первинно, супроводжується зниженням легеневої вентиляції та збільшенням  $\text{pCO}_2$ . Потрібно вказати на відносність цієї реакції. Як правило, вираженого дихального ацидозу не настає, оскільки стимуляція дихання здійснюється не лише іонами  $\text{H}^+$ , а залежить і від  $\text{pO}_2$  та

(особливо)  $p\text{CO}_2$  крові. Однак, при вираженому метаболічному алкалозі існує небезпека гіповентиляції.

**Компенсаторні реакції уповільненого типу.** Ці реакції здебільшого за- безпечуються функцією нирок (амоніогенез, титрування  $\text{H}^+$  іонів, реабсорбція).

Первинне зниження  $p\text{CO}_2$  плазми крові (дихальний алкалоз) пригнічує реабсорбцію гідрокарбонату в каналцях нирок, внаслідок чого вміст бікарбонатів у плазмі крові знижується (метаболічний алкалоз). Первинне підвищення  $p\text{CO}_2$  плазми крові (дихальний ацидоз) супроводжується збільшенням реабсорбції іонів гідрокарбонату і вмісту останнього в плазмі крові (метаболічний алкалоз). Ці компенсаторні реакції на відміну від реакції негайного типу розвиваються через певний час (6-12 годин) і досягають максимуму через кілька діб. Первинне порушення при цьому (дихальний ацидоз), що виникає гостро, не компенсується нирками і може закінчуватись летально без помітного збільшення рівня гідрокарбонату в крові (гострий дихальний ацидоз). На відміну від гострого повільно прогресуючий дихальний ацидоз (хронічний) компенсується збільшенням рівня гідрокарбонату в крові й прямої загрози для життя не становить.

В клінічній практиці для оцінки стану кислотно-лужної рівноваги, як правило, визначають наступні показники: рН крові та сечі, концентрацію в плазмі іона гідрокарбонату, парціальний тиск  $\text{CO}_2$  у крові, надлишок буферних основ нерозведеної крові та плазми крові (лужний резерв).

### **Фізіологічні значення основних показників КОС**

рН артеріальної крові 7,37-7,45 рН венозної крові 7,34-7,43

рН капілярної крові 7,35-7,45

$p\text{O}_2$  артеріальної крові 75-100 мм рт.ст.  $p\text{CO}_2$  артеріальної крові 40 мм рт.ст.

$p\text{CO}_2$  венозної крові 46 мм рт.ст.

Буферні основи капілярної крові 44-53 ммоль/л

Стандартний бікарбонат плазми крові 22-26 ммоль/л

Істинний бікарбонат - 27 ммоль/л

Надлишок основ капілярної крові  $3,4 \pm 2,5$  ммоль/л

### **Порушення кислотно-лужного стану**

**Метаболічний ацидоз.** Такий стан виникає внаслідок надмірного утворення або надходження в організм органічних або неорганічних кислот. Найчастіше утворення кислот збільшується внаслідок порушення обміну речовин, наприклад при цукровому діабеті або голодуванні, коли в тканинах і в крові створюється надлишок продуктів неповного окислення білків, жирів і вуглеводів, які є переважно кислотами (молочна, бета-гідроксималяна, ацетооцтова та ін.). Метаболічний ацидоз спостерігається також під час інтенсивної фізичної роботи, при гіпоксіях будь-якого походження, важкій лихоманці. Важке ураження печінки перешкоджає нейтралізації кислот, ниркова недостатність призводить до азотемічного ацидозу, що обумовлений затримкою в організмі кислих фосфатів, а також аніонів інших органічних кислот. При захворюваннях нирок порушується активна секреція іонів  $\text{H}^+$  у ниркові каналці, а виділення катіонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  зберігається, тому розвивається негативний баланс мінеральних речовин. Важкі запальні процеси також є причиною метаболічного ацидозу. До причин метаболічного ацидозу належить також надмірна втрата аніонів  $\text{HCO}_3^-$  частіше за все через шлунково-кишковий тракт: бікарбонати натрію і калію втрачаються у великій кількості при діарейі, свищах шлунка, жовчного і панкреатичного проток. Втрата лужних іонів призводить до відносного переважання іонів  $\text{H}^+$ , що виділяються з організму через нирки у складі кислих натрієвих і калієвих солей. Однак якщо видалення з організму цих солей не встигає за накопиченням іонів  $\text{H}^+$ , то розвивається ацидоз. В зв'язку із втратою гідрокарбонатів буферна ємність крові поступово знижується до величини нижче 10 мекв/л (в нормі 20-26). Під впливом

більш сильних кислот  $\text{H}_2\text{CO}_3$  руйнується до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ . Збільшення  $\text{pCO}_2$  в артеріальній крові стимулює діяльність дихального центру, виділяється з організму, зменшуючи тим самим і концентрацію іонів  $\text{H}^+$ . Якщо швидкі (гемічний і дихальний) механізми компенсації не нормалізують КОС, то включається повільний механізм компенсації – нирковий. Він полягає в тому, що при дихальному ацидозі збільшується амоніогенез, аміак з'єднується з іонами водню і хлору, а іони натрію, що залишилися реабсорбуються в обмін на іони водню в ниркових каналцях, що викликає подальші зміни рН сечі. При декомпенсації за умов метаболічного ацидозу виникає внутрішньоклітинний ацидоз.

Після виникнення первинного ацидозу, обумовленого метаболічними розладами, спостерігається гіпервентиляція – дихальна компенсація метаболічних розладів. Ця компенсація починається значно раніше, ніж метаболічна.

**Респіраторний ацидоз.** Причиною респіраторного ацидозу є зменшення виділення з організму вуглекислого газу через легені внаслідок порушення функції самої легеневої тканини, іннерваційного апарату, дихальної мускулатури, зменшення збудливості дихального центру, ушкодження плеври чи легень та інших причин. Розвиток газового ацидозу може бути також обумовлений підвищенням вмісту вуглекислоти в повітрі. Найбільш важливою буферною системою, що бере участь в компенсації газового ацидозу, є гемоглобінний буфер, оскільки при дисоціації  $\text{H}_2\text{CO}_3$  іони  $\text{H}^+$  утримуються відновленим гемоглобіном еритроцитів. До еритроцитів надходять аніони хлору, а в обмін на них у плазму переходять додаткові кількості аніонів  $\text{HCO}_3^-$  (компенсаторна реакція). Тому співвідношення між компонентами бікарбонатної системи зберігається, а значення рН залишається в межах фізіологічної норми. Іншим компенсаторним механізмом при газовому ацидозі, що призводить до збільшення концентрації  $\text{HCO}_3^-$ , є посилення їх реабсорбції в нирках. Одночасно з цим спостерігається деяке збільшення титрованої кислотності сечі (підвищується перетворення в первинній сечі основних фосфатів  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  в  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , які й виділяються).

Якщо виникнення газового ацидозу не обумовлене первинним порушенням з боку зовнішнього дихання, то спостерігається пряме, або рефлекторне (через хеморецептори), збудження дихального центру, збільшення частоти та глибини дихання. Встановлено, що при підвищенні  $\text{pCO}_2$  крові на 10 мм рт. ст. хвилиний об'єм дихання зростає в 4 рази. За недостатності органів дихання цей компенсаторний механізм відсутній і ацидоз досить швидко прогресує.

Якщо причиною газового ацидозу є збільшення  $\text{pCO}_2$  у навколишньому повітрі, то активація зовнішнього дихання також не призводить до нормалізації  $\text{pCO}_2$  крові й міжклітинної рідини.

Респіраторний ацидоз поділяється на гострий та хронічний. Гострий дихальний ацидоз – це найбільш небезпечне порушення КОС, розвивається швидко у зв'язку з декомпенсацією функції зовнішнього дихання. Він характеризується первинним гострим накопиченням  $\text{CO}_2$  в організмі через зниження альвеолярної вентиляції. Ниркова компенсація шляхом екскреції нелетких «фіксіваних» кислот відсутня. Інші показники КОС пов'язані з особливостями змішень буферних систем крові. Буферні основи залишаються постійними. У міру зниження рН виникають електролітні зрушення з тенденцією до збільшення в плазмі рівня фосфатів і калію.

Хронічний дихальний ацидоз розвивається тривалий час, достатній для включення ниркового механізму компенсації. Підвищення  $\text{pCO}_2$  крові супроводжується помірним зниженням рН. Одночасно збільшуються надлишок основ, а з організму виводяться  $\text{H}^+$  і  $\text{Cl}^-$  (із сечею виділяється  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ). Компенсаторний характер метаболічного алкалозу очевидний. Незважаючи на ниркову компенсацію, дихальні порушення можуть

прогресувати. Хронічний дихальний ацидоз може перейти в гострий, але безпосередньої загрози для життя хворого не становить.

**Дихальний алкалоз.** Виникнення дихального алкалозу (зниження  $p\text{CO}_2$  в артеріальній крові) обумовлено первинною гіпервентиляцією, яка може виникнути внаслідок прямої стимуляції дихального центру, при ураженні головного мозку, істерії й отруєнні саліцилатами. Рефлекторна стимуляція дихального центру виникає, наприклад, внаслідок сильного подразнення хеморецепторів при гірській, або висотній хворобі, коли внаслідок гіпоксії відбувається подразнення рецепторного апарату судин і виникає компенсаторна гіпервентиляція. Розвиток гіпервентиляції може також спостерігатися при використанні апарату штучного дихання, а також при деяких інфекційних токсикозах. Головною ознакою газового алкалозу є зменшення  $p\text{CO}_2$ , нижче 35 мм рт. ст. і відповідне зниження концентрації іонів  $\text{H}^+$ . При газовому алкалозі залучаються як швидкі, так і повільні механізми компенсації. Швидкий гемічний механізм є малоефективним, оскільки буферна ємність бікарбонатної системи при лужному значенні рН досить низька. Більш значна роль у компенсації належить легеневому механізму. Його роль полягає в гальмуванні збудливості дихального центру, що викликає зменшення частоти і глибини дихання, в результаті затримується вуглекислий газ. Однак через залужнення порушується дисоціація оксигемоглобіну, зменшується киснєве забезпечення організму з розвитком гіпоксії, яка, у свою чергу, викликає розвиток внутрішньоклітинного ацидотичного зсуву. Механізм ниркової, повільної компенсації полягає в тому, що зменшення  $p\text{CO}_2$  крові при газовому алкалозі викликає зниження утворення  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Зниження її утворення призводить до зменшення секреції іонів  $\text{H}^+$  епітелієм ниркових каналців. Чим менша ця секреція, тим слабкіше реабсорбується  $\text{Na}^+$  і менше повертається в кров аніонів  $\text{HCO}_3^-$ . Внаслідок цього відбувається збільшення виділення з сечею лужних компонентів –  $\text{NaHCO}_3$  і  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . При газовому алкалозі зменшення  $p\text{CO}_2$  підсилює перехід іонів  $\text{Cl}^-$  з еритроцитів в плазму, що частково компенсує зниження вмісту аніонів у плазмі крові. Таким чином, первинним при газовому алкалозі є зменшення  $p\text{CO}_2$ , а вторинним – компенсаторне зменшення концентрації основ в крові.

**Метаболічний алкалоз.** Він характеризується зрушенням співвідношення між аніонами кислот і катіонами основ крові у бік збільшення катіонів. Бікарбонат плазми підвищується більше 26 ммоль/л і рН збільшується понад 7,45. Метаболічний алкалоз виникає внаслідок або надмірної втрати кислот, переважно хлору в складі  $\text{HCl}$ , і калію з позаклітинної рідини організму (тоді виникають гіпокаліємічний, гіпохлоремічний алкалози), або внаслідок надлишкового надходження до організму солей лужних металів – бікарбонатів та ін. Значні втрати  $\text{HCl}$  виникають внаслідок блювання (при пілоростенозі, тонкокишкової непрохідності), тривалої постійної аспірації шлункового вмісту за допомогою назогастрального зонда (панкреатит, перитоніт), гастростоми та іншої втрати шлункового соку, що має низький рН, втрати калію, магнію та натрію. Ці втрати спостерігаються під час блювання, діареї, аспірації шлункового вмісту, при кишкових свищах, використанні сечогінних засобів. Компенсаторні механізми, що розвиваються при алкалозі, полягають здебільшого в зниженні збудливості дихального центру через збільшення рН, а також в мобілізації ниркових механізмів. Ефективність буферних систем крові при алкалозі виражена менше, ніж при ацидозі. Зменшення хвилиного об'єму дихання призводить до компенсаторного збільшення  $p\text{CO}_2$  в крові, що викликає утворення великої кількості вугільної кислоти, яка є джерелом іонів  $\text{H}^+$ . Характер ниркових механізмів компенсації залежить від особливостей порушення електролітного обміну при алкалозі. Так, при гіпохлоремічній формі алкалозу посилюється виділення натрію і калію нирками, а при гіпернатріємії, обумовленій виведенням великих кількостей бікарбонатів натрію, спосте-

рігасться посилення екскреції з сечею  $\text{NaHCO}_3$  внаслідок зменшення його реабсорбції в ниркових канальцях.



## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### *Основна:*

1. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. нац. підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю. І. Губський [та ін.] ; за ред.: Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської ; рец.: Л. І. Остапченко, О. Г. Резніков, В. О. Калібабчук. - 3-є вид. - Київ : Медицина, 2021. - 544 с.
2. Губський Ю. І. Біологічна хімія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / Ю.І. Губський. - Вінниця : Нова книга, 2021. - 684 с.
3. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін. /; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2021. Т. 1. – 400 с
4. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін. /; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2021. Т. 2. – 400 с
5. Клінічна біохімія : підручник: у 3 т. / Г. Г. Луньова, Г. М. Ліпкан, Л. В. В'юницька та ін. /; за ред. Г. Г. Луньової. – Львів : ПП «Магнолія 2006», 2022. Т. 3. – 296 с

### *Додаткова:*

1. Клінічна біохімія : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / Д. П. Бойків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків [та ін.]; за ред. О.Я. Склярова. - Київ : Медицина, 2006. - 432 с.
2. Клінічна біохімія : навч. посіб. / за ред. О.П. Тимошенка. - 2-ге вид. - Київ : Професіонал, 2005. - 288 с.
3. Біологічна хімія : підручник для студентів / за ред. проф. Л. М. Вороніної. - Харків : Основа, 2000. - 608 с.
4. Скляров О. Я. Біологічна хімія : підруч. для студ. стомат. ф-тів вищ. мед. навч. закл. освіти III-IV рівнів акредитації / О. Я. Скляров, Н. В. Фартушок, Т. І. Бондарчук. - Тернопіль : Укрмедкнига, 2015. - 706 с.
5. Клінічні лабораторні методи дослідження : навч. посіб. / І. А. Зупанець, В. Ф. Москаленко, С. В. Місюрьова [та ін.] ; за ред. І. А. Зупанця, В. Ф. Москаленка. - 2-е вид., переробл. та доп. . - Х. : Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2001. - 177 с.