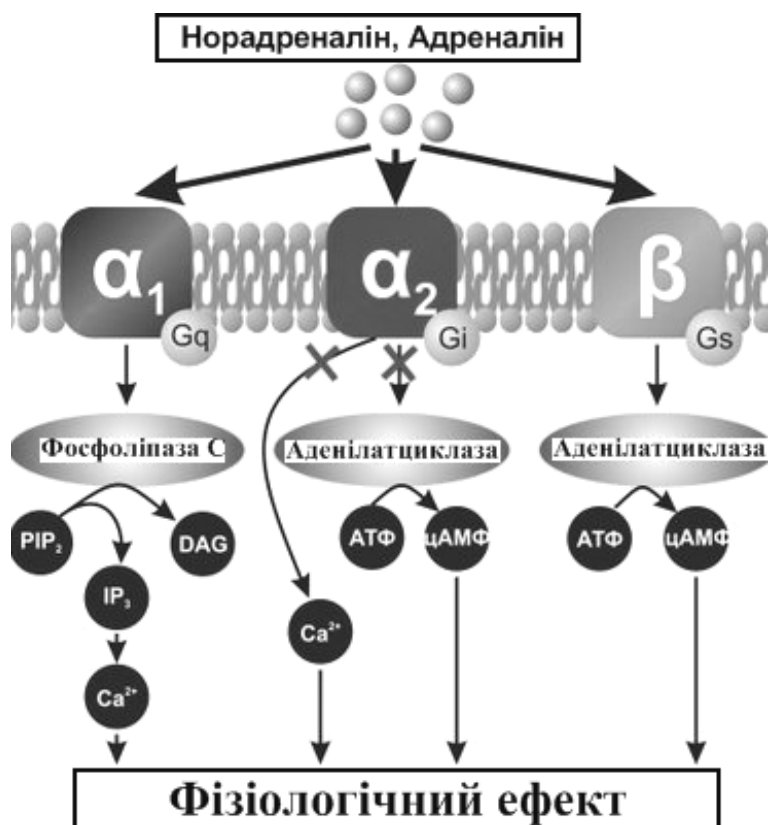


ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М.І. ПИРОГОВА

КАФЕДРА БІОЛОГІЧНОЇ ТА ЗАГАЛЬНОЇ ХІМІЇ

НАВЧАЛЬНО – МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК З БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ

ЧАСТИНА ДРУГА



Вінниця 2019

Навчально-методичний посібник складено співробітниками кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ у відповідності до типових навчальних програм та навчального плану для вищих медичних закладів освіти України III-IV рівнів акредитації для спеціальностей «Лікувальна справа», «Педіатрія», «Стоматологія» та «Фармація».

Обговорено та ухвалено на засіданні кафедри біологічної та загальної хімії, протокол №6 від 19.11.2019 року

Автори:

проф. Заїчко Н.В., проф. Мельник А.В.

Рецензенти:

Завідувач кафедри патологічної фізіології ВНМУ імені М.І. Пирогова
д. мед. н., професор Рикало Н.А.

Завідувач кафедри фармакології ВНМУ імені М.І. Пирогова
д. мед. н., професор Волощук Н.І.

Редакційно-видавнича група: Мельник А.В.

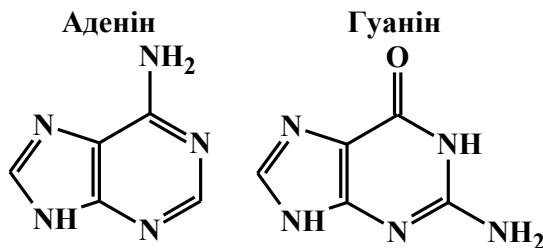
ЗМІСТ

№	РОЗДІЛИ	Стор.
1	Хімія нуклеїнових кислот. Метаболізм нуклеотидів та його регуляція	4
2	Молекулярна біологія	15
3	Гормони та сигнальні молекули	30
4	Вітаміни	50
5	Біохімія крові	70
6	Біохімія печінки	81
7	Метаболізм ксенобіотиків	86
8	Біохімія водно-мінерального обміну	92
9	Біохімія нирок і сечоутворення	97
10	Біохімія м'язової тканини	103
11	Біохімія нервової тканини	108
12	Біохімія сполучної тканини	116
13	Біохімія зуба	121
14	Біохімія слини	135
15	Нормативи біохімічних показників	144

ХІМІЯ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ. МЕТАБОЛІЗМ НУКЛЕОТИДІВ ТА ЙОГО РЕГУЛЯЦІЯ

I. Хімія нуклеїнових кислот. Нуклеїнові кислоти (НК) - це біополімери, що побудовані з моонуклеотидів, з'єднаних фосфодіефірними зв'язками (полінуклеотиди). Моонуклеотиди (нуклеотиди) складаються з трьох компонентів – азотистої основи, вуглеводу та залишку фосфатної кислоти. Азотисті основи НК є гетероциклами піримідинового та пуринового рядів. До **піримідинових основ** належать урацил, тимін та цитозин, а до **пуринових основ** – аденін та гуанін. В НК присутня також невелика кількість мінорних азотистих основ – метильованих чи гідроксильованих похідних звичайних основ (наприклад, 5-метилцитозин, 5-оксиметилцитозин, 5-оксиметилурацил, 7-метилгуанін, гіпоксантин та ін.). Азотисті основи можуть знаходитись в лактимній або лактамній формі (таутомери), що є наслідком переносу атому гідрогену з одночасною міграцією подвійного зв'язку. У складі НК азотисті основи перебувають в лактамній формі, рухливий атом водню якої заміщується на залишок вуглеводу (**рибози чи дезоксирибози**).

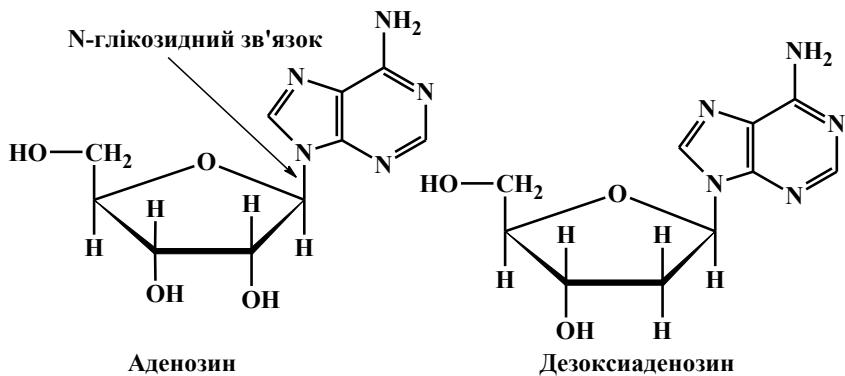
Пуринові азотисті основи



Піримідинові азотисті основи

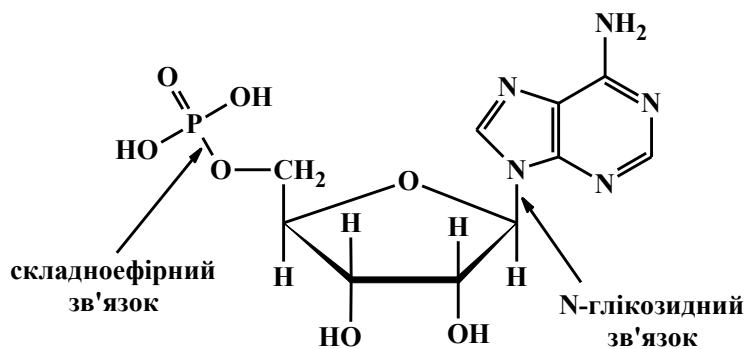


Нуклеозиди - це дикомпонентні сполуки, що містять азотисту основу та пентозу - D-рибозу чи D-дезоксирибозу. Нуклеозиди є N-глікозидами, які утворюються при взаємодії напівцетального гідроксилу пентози та атому гідрогену біля 1-го чи 9-го атому карбону відповідно піримідинового чи пуринового циклів. Нуклеозиди, які містять пуринову азотисту основу мають закінчення **-озин** (аденозин, гуанозин), а



ті, що складаються з піримідинових азотистих основ –**і(и)дин** (цитидин, уридин, тимідин). Якщо до складу нуклеозиду входить дезоксирибоза, то у назві це вказується префіксом «**дезокси**».

Нуклеотиди – це **трикомпонентні сполуки**, що складаються з азотистої основи, пентози та залишку фосфатної кислоти (**фосфати нуклеозидів**). Залишок фосфатної кислоти приєднується складним ефірним зв'язком до 5'-атому карбону рибози чи дезоксирибози. Розрізняють рибо- та дезоксирибонуклеотиди залежно від природи пентози.



Аденозин-5-монофосфат (АМФ)

Номенклатура нуклеотидів

Нуклеотиди	Назви нуклеотидів		Скорочені назви
	Як монофосфатів	Як кислот	
Рибонуклеотиди	Аденозин-5'-монофосфат	Аденілова кислота	АМФ
	Гуанозин-5'-монофосфат	Гуанілова кислота	ГМФ
	Цитидин-5'-монофосфат	Цитидилова кислота	ЦМФ
	Уридин-5'-монофосфат	Уридилова кислота	УМФ
Дезоксирибонуклеотиди	Дезоксиаденозин-5'-монофосфат	Дезоксиаденілова кислота	дАМФ
	Дезоксигуанозин-5'-монофосфат	Дезоксигуанілова кислота	дГМФ
	Дезоксицитидин-5'-монофосфат	Дезоксицитидилова кислота	дЦМФ
	Тимідин-5'-монофосфат	Тимідилова кислота	ТМФ

Біологічні функції нуклеотидів: **1. Структурна:** участь в побудові ДНК та РНК; **2. Енергетична** - три- та дифосфати нуклеозидів (АТФ, АДФ, ГТФ та інші) приймають участь в енергетичному обміні; **3. Регуляторна** - нуклеотиди є алостеричними регуляторами ферментів (АМФ - регулятор гліколізу, АДФ - активатор тромбоцитів, цАМФ та цГМФ – активатори протеїнкіназ). **4. Біосинтетична** – частина нуклеотидів виступає в ролі активаторів та переносників біомолекул при синтезі полісахаридів чи ліпідів (УДФ-глюкоза, ЦДФ-холін та інші); **5. Коферментна** – частина коферментів має нуклеотидну природу (НАД, НАДФ, ФМН, ФАД, КоА, 5'-дезоксиаденозилкобаламін).

Будова та функції нуклеїнових кислот

НК поділяють на 2 класи – дезоксирибонуклеїнові (ДНК) та рибонуклеїнові (РНК) кислоти. Між ДНК та РНК є певні хімічні відмінності: 1. До складу нуклеотидів РНК входять такі азотисті основи - урацил, цитозин, аденін, гуанін, в ДНК замість урацилу міститься тимін. 2. Вуглеводним компонентом РНК є рибоза, а ДНК – дезоксирибоза. 3. ДНК утворює подвійний ланцюг, а РНК переважно одинарний.

Функції ДНК

- Збереження спадкової інформації.** Кількість ДНК в соматичних та статевих клітинах є сталою величиною для даного виду організмів і відтворюється в поколіннях. ДНК містить не лише інформацію про структуру всіх білків та РНК в організмі, але і порядок реалізації цієї інформації в процесі онтогенезу та при різних функціональних станах. Всі соматичні клітини організму (не дивлячись на структурні та функціональні відмінності між ними) містять в своїх ДНК одну і ту ж генетичну інформацію. Генетична еквівалентність всіх соматичних клітин організму створює можливості його клонування.
- Передача спадкової інформації.** Подвоєння молекул ДНК в процесі реплікації та передачі нащадкам копій материнської ДНК є основою збереження основних біологічних ознак виду. ДНК материнської клітини слугує матрицею для відтворення ДНК дочірньої клітини - процес реплікації.

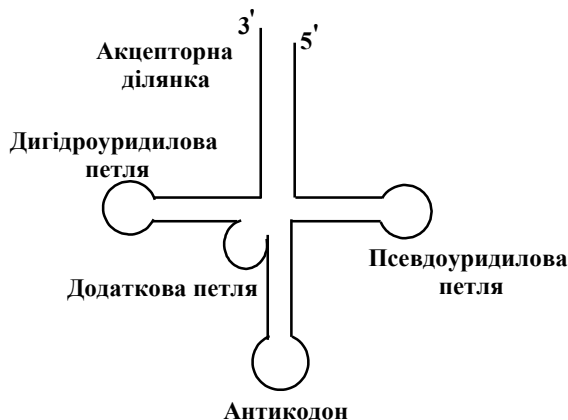
3) до складу РНК входить значно більша кількість мінорних основ, ніж до складу ДНК; 4) ланцюг РНК є одинарним і значно коротшим, ніж ланцюг ДНК.

Вторинна структура РНК характеризується наявністю окремих ділянок, що мають дво-спіральну структуру. Це так звані петлі або „шпильки”, які налічують 20-30 нуклеотидів і утворюються за рахунок згинів ланцюга і взаємодії комплементарних основ в межах одного ланцюга.

Характеристика та функції окремих видів РНК

РНК в залежності від функцій поділяють на інформаційні, транспортні, рибосомальні та інші. **Інформаційні (матричні) РНК** - містять інформацію про амінокислотну послідовність у поліпептидному ланцюгу і слугують матрицею для синтезу білків. Складають біля 2-5% всієї клітинної РНК. **Рибосомальні РНК** – є структурним елементом субодиниць рибосом і складають до 80-90% РНК клітини. **Транспортні РНК** - забезпечують транспорт амінокислот із цитоплазми в рибосоми для синтезу білків, налічують кілька десятків типів (від однієї до 6 на кожну амінокислоту) і складають 10-20% всієї РНК клітини.

Вторинна структура тРНК має конформацію **листка конюшини** і містить такі частини: **акцепторну гілку** – зв'язує амінокислоти; **антикодонову петлю** – ділянка, яка містить триплет нуклеотидів (антикодон), що відповідає за взаємодію тРНК з комплементарним триплетом мРНК; **дигідроуридилову, псевдоуридилову та додаткову петлі** – необхідні для взаємодії тРНК з рибосомою.



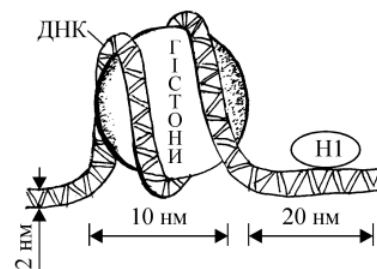
Останнім часом були відкриті нові види РНК: малі РНК, гетерогенні ядерні РНК. **Малі РНК** – невеликі молекули, які містять десятки чи сотні нуклеотидів. Вони присутні в цитоплазмі, мітохондріях, ядрі. Деякі малі ядерні РНК (мяРНК) проявляють каталітичні властивості (рибозими) і беруть участь в дозріванні РНК, у транспорті синтезованих білків через мембрани. **Гетерогенні ядерні РНК (гяРНК)** - це всі продукти транскрипції генів, які утворились під дією РНК-полімерази II і ще не зазнали посттранскрипційного процесінгу. Вважають, що вони слугують сигналами для початку трансляції мРНК.

Молекулярна організація ядерного хроматину та рибосом

Ядро оточене подвійною мембраною. Через пори в ядерній мембрані відбувається обмін компонентами між цитоплазмою та ядром. Вміст ядра називається нуклеоплазмою і містить хроматин та ядерця. Хроматин містить ДНК, що зв'язана з гістонами, невеликою кількістю негістонових білків та РНК. Хроматин ядра на електронних мікрофотографіях нагадує нитку намиста з окремими намистинками, які називають **нуклеосомами**. Під час поділу хроматин конденсується, набуваючи форму хромосом. В інтерфазному ядрі хромосоми не помітні і сприймаються як хроматин. Частина хроматину - **гетерохроматин** - є ущільненою, інтенсивно забарвлюється і функціонально неактивна. Інша частина - **еухроматин** - має рихлу дисперговану форму і в ній відбуваються процеси зчитування інформації.

Ядерце – це структура, де синтезується рРНК. Ядерце містить ДНК, РНК і організатор ядерця, в якому локалізується велике число копій генів, що кодують рРНК. В ядерці починається збірка рибосом, яка завершується в цитоплазмі.

Біля 60-80% білків хроматину складають гістони, іншу частину - негістонові білки. Гістони містять високі кількості аргініну і лізину та гідрофобних амінокислот (валіну та інших). Завдяки основним групам аргініну та лізину, що мають позитивний заряд, гістони взаємодіють з негативно зарядженими групами ДНК, а завдяки гідрофобним амінокислотам взаємодіють між собою. Комплекс ДНК та білків називається **нуклеосомою**. Нуклеосома - це октамер з 8 білкових молекул (по 2 молекули гістонів H2A, H2B, H3 та H4), навколо якого молекула ДНК робить приблизно 2 обороти із



загальною довжиною 140 нуклеотидних пар. Ділянки ДНК, намотані навколо гістонових октамерів, називаються коровими (core-DNA). Нуклеосоми розташовуються не суцільно, а розділяються лінкерними (з'єднувальними) ділянками, що зв'язані з молекулами гістону H1. Негістонові білки поступаються за кількістю гістонам, але налічують сотні представників. Деякі з них відіграють структурну роль, а більшість є ферментами та факторами реплікації, транскрипції та репарації ДНК.

II. Травлення нуклеопротейнів та всмоктування продуктів їх гідролізу. Харчові нуклеопротейни поповнюють пул нуклеозидів в організмі, при цьому вони не є незамінними факторами їжі і не мають суттєвого енергетичного значення. В шлунку нуклеопротейни їжі під дією соляної кислоти та пепсину розпадаються на нуклеїнові кислоти та білковий компонент, який далі як і інші харчові білки гідролізується протеолітичними ферментами (пепсином, трипсином, карбокси- та амінопептидазами) до вільних амінокислот.

Травлення нуклеїнових кислот відбувається в тонкому кишечнику. Спочатку ДНК та РНК гідролізуються панкреатичними ДНК-азами та РНК-азами на оліго-, ди- та мононуклеотиди. Оліго- та динуклеотиди далі гідролізуються фосфодіестеразами тонкого кишечника до мононуклеотидів. Мононуклеотиди під дією фосфатаз перетворюються у нуклеозиди. Нуклеозиди можуть далі розщеплюватись нуклеозидфосфорилазами кишечника до азотистих основ та пентозо-1-фосфатів (дезоксирибозо- та рибозо-1-фосфату). Нуклеозиди та продукти їх гідролізу всмоктуються ентероцитами шляхом простої або полегшеної дифузії, надходять в кров і можуть використовуватись окремими тканинами для синтезу нуклеотидів та нуклеїнових кислот.

III. Метаболізм нуклеотидів.

Біосинтез пуринових нуклеотидів

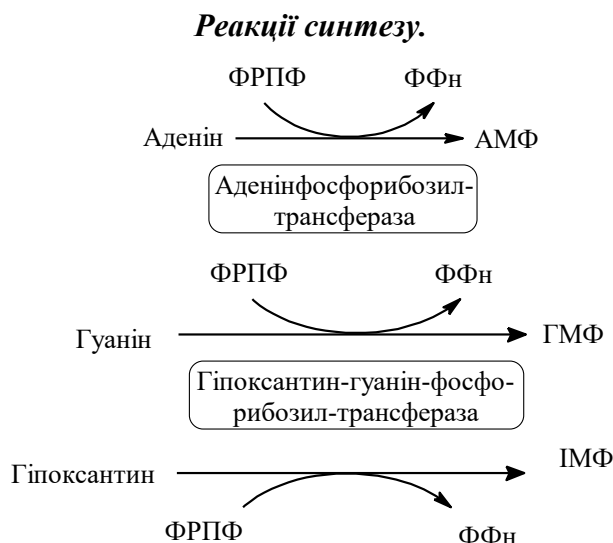
Існує 2 шляхи синтезу нуклеотидів в клітині. **По-перше** - шлях повторного використання (реутилізації) азотистих основ та нуклеозидів як екзогенних (тих, що всмоктались в кишечнику), так і тих, що утворились в клітині в процесі репарації ДНК чи при розпаді відпрацьованих РНК. **По-друге** – це синтез нуклеотидів de novo з низькомолекулярних попередників (цей шлях є головним і забезпечує 80-90% загального фонду нуклеотидів в клітині).

Синтез пуринових нуклеотидів із готових азотистих основ

Внутрішньоклітинна локалізація: цитоплазма.

Топічна локалізація: проходить в тканинах, що інтенсивно розмножуються (ембріональних, епітеліальних, регенеруючих, пухлинних).

Механізм: АМФ утворюється при конденсації аденіну з фосфорибозилпірофосфатом (ФРПФ) за участі аденінфосфорибозилтрансферази. Синтез ГМФ та ІМФ (інозинмонофосфату) проходить із гуаніну, гіпоксантину та ФРПФ за участі гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази.

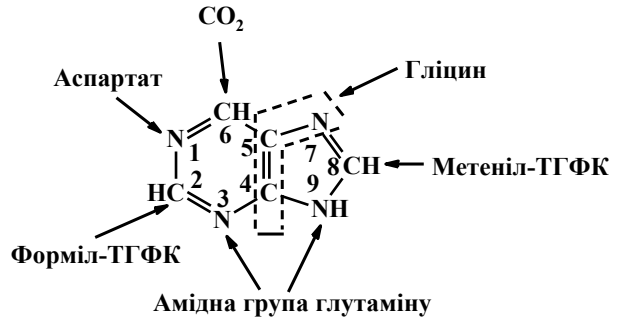


Біосинтез пуринових нуклеотидів de novo.

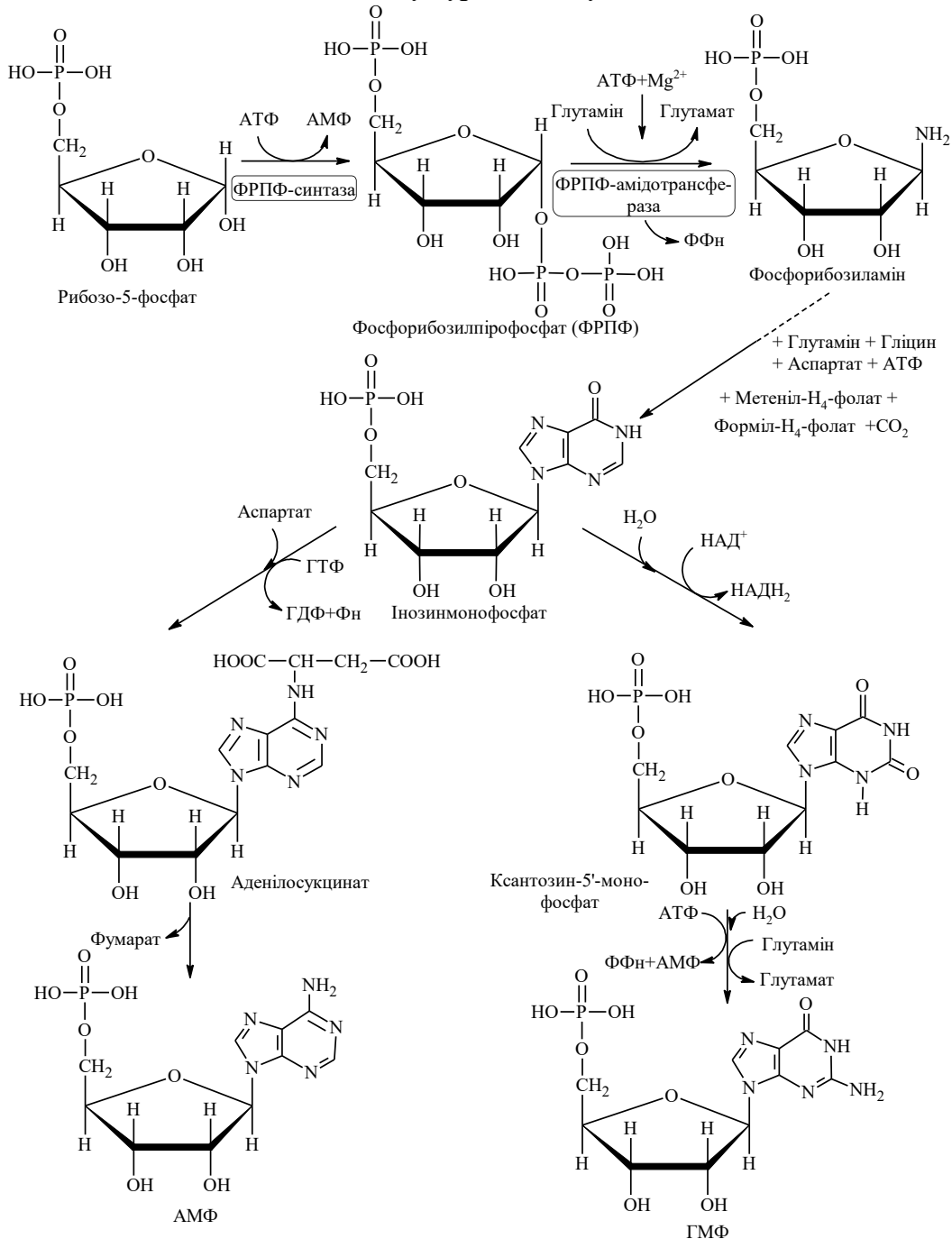
Внутрішньоклітинна локалізація: цитоплазма

Топічна локалізація: проходить в багатьох клітинах (найбільш інтенсивно в гепатоцитах), за винятком еритроцитів і поліморфноядерних лейкоцитів.

Механізм. Синтез пуринових нуклеотидів розпочинається з рибозо-5-фосфату, основним джерелом якого є пентозофосфатний цикл. Далі на молекулі рибозо-5-фосфату відбувається синтез пуринового кільця шляхом послідовного приєднання речовин, які є донорами атомів карбону (гліцин, метеніл- та формілтетрагідрофолат, CO_2) та нітрогену (гліцин, амідна група глутаміну, аспартат). При цьому спершу синтезується інозинова кислота, а далі АМФ і ГМФ.



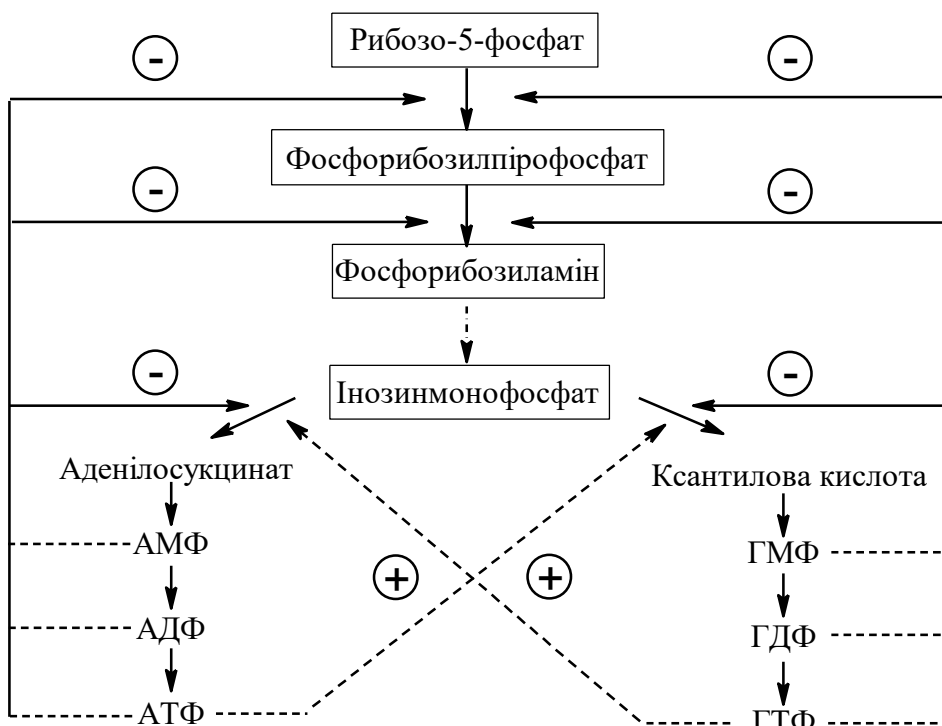
Реакції синтезу пуринових нуклеотидів



Регуляція синтезу пуринових нуклеотидів. До регуляторних реакцій синтезу пуринових нуклеотидів відносяться наступні:

1. Утворення фосфорибозил-5-пірофосфату за участі фосфорибозилсинтетази: активність знижується при збільшенні кількості пуринових нуклеотидів.
2. Синтез фосфорибозиламіну за участі амінотрансферази: активність знижується при зростанні вмісту пуринових нуклеотидів, а збільшується – при збільшенні кількості піримідинових нуклеотидів.
3. Утворення ксантилової кислоти: активність зростає при збільшенні кількості аденілових, а зменшується – при зростанні гуанілових нуклеотидів.
4. Утворення аденілосукцинату: активність зростає при збільшенні концентрації гуанілових нуклеотидів, а зменшується - при зростанні аденілових нуклеотидів.

Пункти контролю синтезу пуринових нуклеотидів



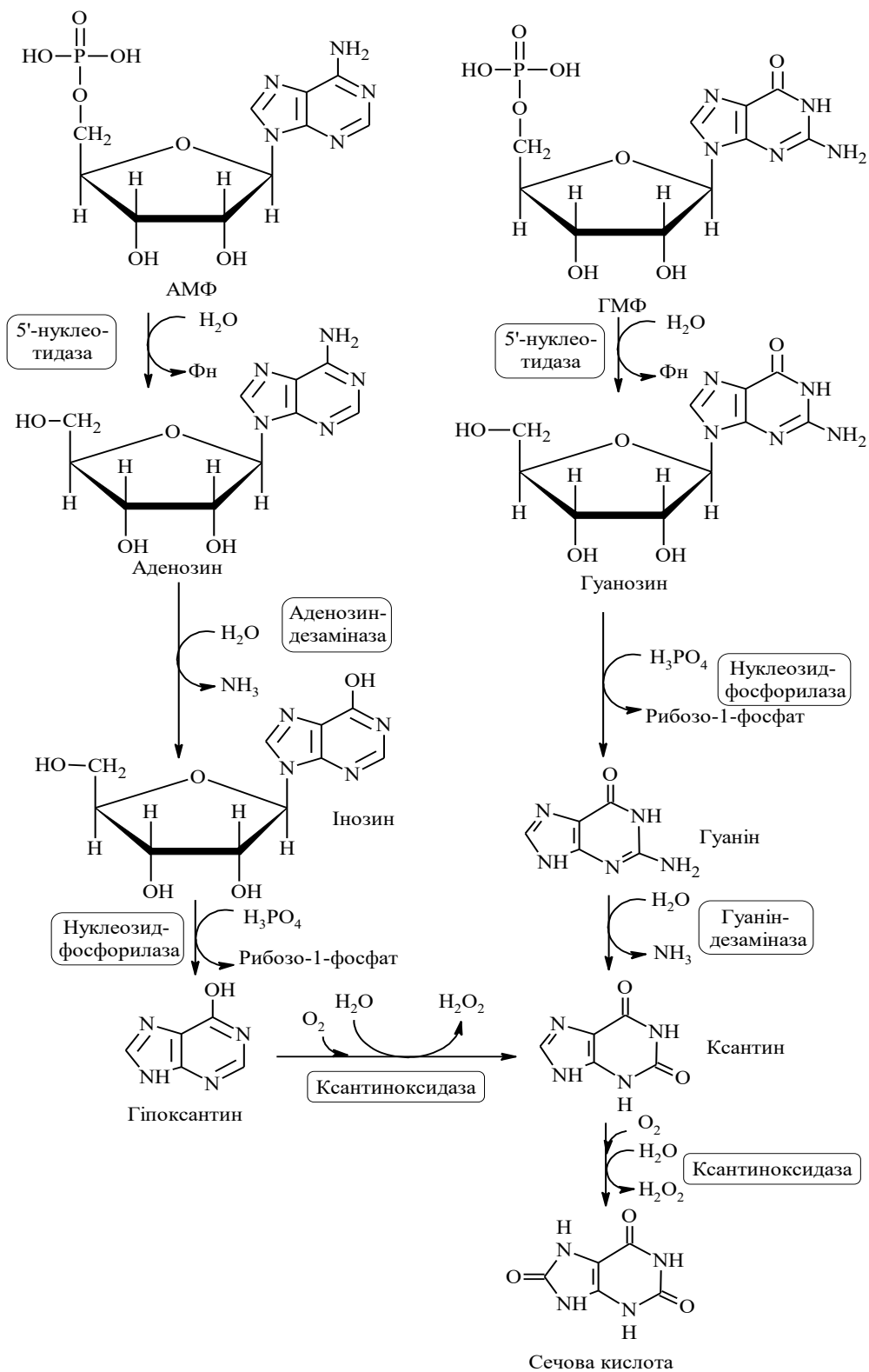
Катаболізм пуринових нуклеотидів

Внутрішньоклітинна локалізація: цитоплазма

Топічна локалізація: проходить в багатьох клітинах (найбільш інтенсивно в гепатоцитах).

Механізм: катаболізм АМФ та ГМФ проходить в реакціях дефосфорилювання, дезамінування, відщеплення рибози (або рибози-1-фосфату в цілому) з утворенням відповідно гіпоксантину та ксантину. Окиснення останніх за участі ксантиноксидази викликає утворення сечової кислоти - кінцевого продукту обміну пуринових нуклеотидів у людини. В той же час кінцевим продуктом катаболізму пуринів у собак є алантоїн, а у рептилій і риб - сечовина.

Сечова кислота – погано розчинна у воді, біла кристалічна речовина, яка в організмі виконує роль антиоксиданту. Вміст у сироватці крові чоловіків 0,25-0,5 ммоль/л, а у жінок 0,15-0,4 ммоль/л, а екскреція з сечею складає 1,6-3,6 ммоль/добу. В основному сечова кислота та її солі (урати) виводяться шляхом каналцевої секреції і, меншою мірою, екскретуються в шлунково-кишковий тракт, де під впливом мікробів розщеплюються до CO₂ і NH₃ (уриколіз).



Патологія обміну сечової кислоти

Гіперурикемія - збільшення концентрації сечової кислоти в крові.

Класифікація гіперурикемії

I. Продукційна (збільшення утворення сечової кислоти).

- Первинна (вроджена):
- синдром Леша-Ніхана: дефект ферменту гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази. Відповідно гіпоксантин і гуанін не використовуються для повторного синтезу АМФ і ГМФ, а перетворюються на сечову кислоту, що викликає важку гіперурикемію. Цей синдром успа-

дковується як рецесивний, зчеплений з Х-хромосою, проявляється у хлопчиків ознаками подагри, паралічами, порушеннями інтелекту.

- Вторинна (набута)

- збільшене потрапляння пуринів з їжою (велика кількість їх міститься в печінці, нирках);
- посилений розпад пуринів (довготривале голодування, малігнізація, тканинна гіпоксія).

II. Ретенційна (зменшення виведення сечової кислоти), що спостерігається при хворобах нирок, цукровому діабеті (знижується каналцева секреція сечової кислоти).

Характеристика подагри

Подагра - це захворювання, яке частіше спостерігається серед чоловіків і є проявом гіперурикемії. Оскільки сечова кислота малорозчинна сполука у воді, то збільшення її концентрації викликає випадання уратів в осад, що значно посилюється у кислому середовищі, особливо в зоні запального процесу. Кристали уратів відкладаються в суглобах, особливо мілких, і викликають гострі болі, а також - в нирках, що супроводжується розвитком сечокам'яної хвороби.

Лікування подагри

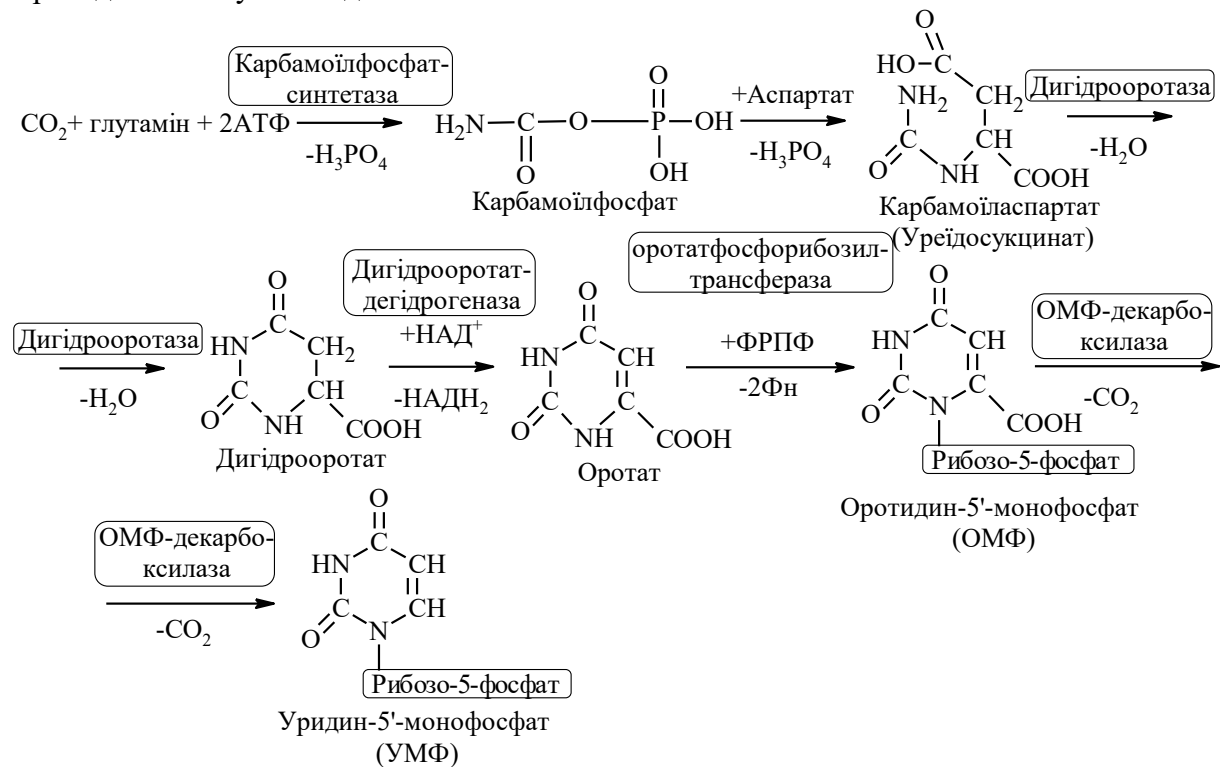
1. Обмеження вживання їжі з високим вмістом пуринів
2. Використання лікарського препарату алопуринолу - конкурентного інгібітору ксантиноксидази, що зменшує утворення сечової кислоти.

Біосинтез піримідинових нуклеотидів

Внутрішньоклітинна локалізація: цитоплазма.

Топічна локалізація: проходить в багатьох клітинах (найбільш інтенсивно в гепатоцитах).

Механізм: спершу відбувається синтез піримідинового кільця шляхом послідовної взаємодії речовин, які є донорами атомів нітрогену та карбону - карбамоїлфосфату (утворюється з вуглекислого газу і аміаку) та аспарагінової кислоти. Утворене піримідинове кільце приєднується до ФРПФ і утворюється оротидинмонофосфат (ОМФ), декарбоксілювання якого веде до утворення першого піримідинового нуклеотиду УМФ. Останній є попередником в синтезі інших піримідинових нуклеотидів.



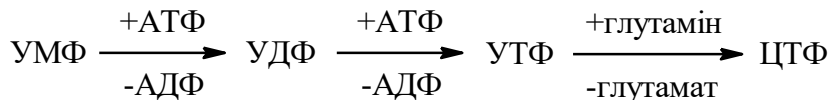
Патологія синтезу піримідинових нуклеотидів

Оротатацидурия - хвороба пов'язана із недостатністю ферментів, які каталізують утворення і декарбоксілювання оротової кислоти при синтезі УМФ (оротидин-5-фосфат-декарбоксілази і оротидин-5-фосфатфосфорилази). У результаті спостерігається дефіцит піримідинових нуклеотидів, у крові підвищується концентрація оротової кислоти, яка виводиться з

сечею. У дітей спостерігаються затримка фізичного та психічного розвитку, мегалобластна анемія, лейкопенія, імунодефіцит. Ці порушення є наслідком «піримідинового голоду», а не токсичної дії оротової кислоти. Для лікування застосовують уридин дозами 0,5–1 г на добу.

Утворення цитидилових нуклеотидів

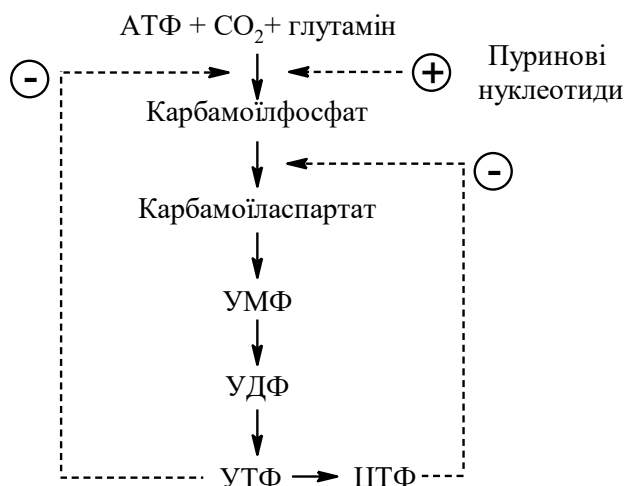
Спершу відбувається фосфорилювання УМФ за участі АТФ з утворенням УДФ. До останнього приєднується аміногрупа глутаміну і утворюється ЦТФ.



Регуляція синтезу піримідинових нуклеотидів

До регуляторних реакцій синтезу піримідинових нуклеотидів відносяться:

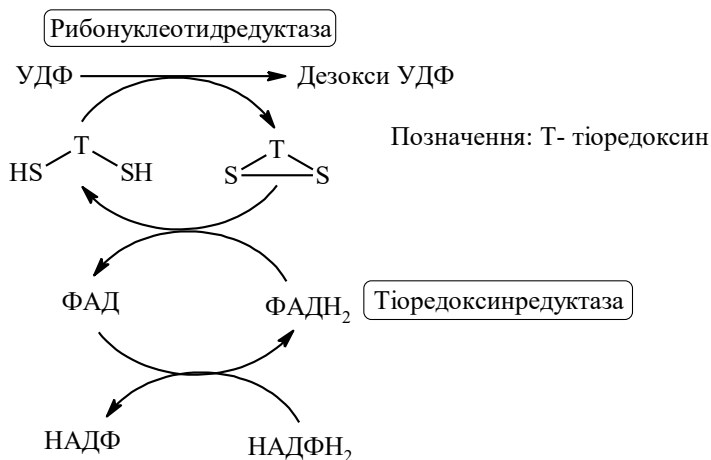
1. Карбамоїлфосфатсинтетаза: її активність зростає при збільшенні вмісту пуринових нуклеотидів та зменшується - за умов зростання концентрації УТФ.
2. Утворення карбамоїласпартату: активність зменшується при зростанні кількості ЦТФ.



Синтез дезоксирибонуклеотидів

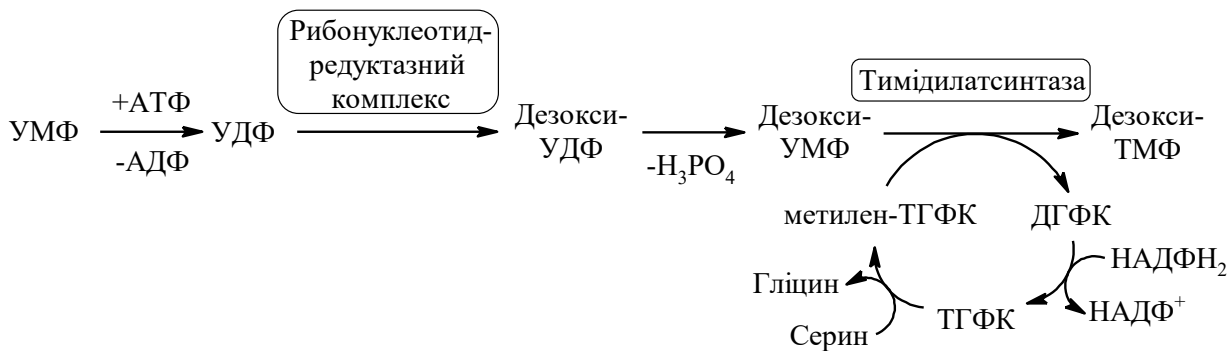
Відбувається із дифосфатнуклеозидів за участі рибонуклеотидредуктазного комплексу. До складу останнього входять:

- рибонуклеотидредуктаза, яка викликає відновлення рибози. Безпосереднім донором водню є низькомолекулярний білок тіоредоксин, що містить дві SH-групи. Цей білок забезпечує відщеплення атому кисню ОН-групи (розташованої біля С₂ рибози) у вигляді води, що супроводжується перетворенням рибози на дезоксирибозу;
- тіоредоксинредуктаза, яка каталізує відновлення окисненого тіоредоксину з використанням НАДФН₂.



Утворення тимідилових нуклеотидів

Попередником тимідилових нуклеотидів є УМФ, який спочатку фосфорилюється за участі АТФ з утворенням УДФ, а потім за участю рибонуклеотидредуктазного комплексу перетворюється в дезокси (d)УДФ (дезоксиуридиндифосфат).



Утворений (d)УДФ дефосфорилується з утворенням dУМФ, який за участі метилентетрагідрофолієвої кислоти (метилен-ТГФК) та ферменту тимідилатсинтази перетворюється на dТМФ. При цьому метилен-ТГФК перетворюється на дигідрофолієву кислоту (ДГФК). Регенерація метилен-ТГФК відбувається таким чином: 1) ДГФК відновлюється до ТГФК за участі дигідрофолатредуктази та НАДФН₂; 2) ТГФК отримує метиленову групу від серину і перетворюється на метилен-ТГФК.

Інгібітори синтезу дезоксирибонуклеотидів (використовують для хіміотерапії злоякісних пухлин)

1. Структурні аналоги dТМФ (5-фторурацил, який в організмі перетворюється на 5-фтор-dТМФ). Механізм протипухлинної дії: блокують фермент синтезу dТМФ – тимідилатсинтазу. Це призводить до пригнічення синтезу ДНК і поділу клітини.
2. Похідні пурину (аміноптерин і метотрексат). Механізм протипухлинної дії: блокують дигідрофолатредуктазу, яка забезпечує синтез ТГФК, необхідної для утворення dТМФ із dУМФ та пуринових нуклеотидів, що веде до порушення утворення ДНК та поділу клітин.

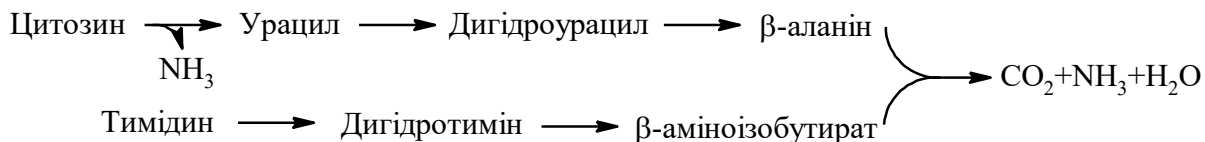
Катаболізм піримідинових нуклеотидів

Внутрішньоклітинна локалізація: цитоплазма

Топічна локалізація: проходить в багатьох клітинах, найбільш інтенсивно в гепатоцитах.

Механізм: початкові стадії деградації піримідинових нуклеотидів полягають у відщепленні фосфорної кислоти та рибози чи дезоксирибози з утворенням азотистих основ. Останні піддаються окисненню з руйнуванням піримідинового циклу і утворенням в якості проміжних продуктів **β-аланіну** та **β-аміноізобутирату**. Певна частина β-аланіну та β-аміноізобутирату при переамінуванні втрачають NH₃, а їх скелети окиснюються до CO₂ та H₂O. Таким чином, кінцевими продуктами обміну піримідинових нуклеотидів є:

- β-аланін, який використовується для синтезу КоА, карнозину і ансерину (останні збільшують амплітуду м'язових скорочень, посилюють синтез АТФ в м'язах, беруть участь в знешкодженні лактату, пригнічують процеси старіння, зменшують синтез NO).
- CO₂ (виділяється із організму з видихуванням повітрям)
- NH₃ (знешкоджується шляхом утворення сечовини в печінці та солей амонію в нирках)
- β-аміноізобутират (виділяється із організму з сечею). Збільшення його екскреції з сечею вказує на посилення розпаду піримідинових нуклеотидів, що часто спостерігається при злоякісних хворобах.



МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ

Молекулярна біологія – це наука, що вивчає структуру та функції нуклеїнових кислот, механізми зберігання, відтворення, передачі та реалізації генетичної інформації.

Генетичний код

Генетичний код (біологічний код) - це спосіб запису інформації про амінокислотну послідовність білків за допомогою послідовності нуклеотидів в ДНК (або РНК). Він являє собою комбінацію 3 мононуклеотидів ДНК (або РНК), що відповідає за включення певної амінокислоти в поліпептидний ланцюг. Ген - ділянка молекули ДНК, що несе цілісну інформацію про будову однієї молекули білка чи однієї молекули РНК.

Джордж Гамов (1954 р.) – вперше висунув триплену теорію генетичного коду. В 1961 р. генетичний код був розшифрований американським біохіміком Маршалом Ніренбергом (1968 р. - Нобелівська премія).

Властивості генетичного коду

1. **Триплетність:** одна амінокислота в білковій молекулі кодується **триплетом** (кодоном) - комбінацією 3 нуклеотидів молекули ДНК (РНК). Кодони УАА, УАГ, УГА є **термінуючими**, тобто не кодують амінокислоти, а слугують сигналами припинення синтезу білка.

2. **Універсальність:** всі види живих організмів мають однаковий генетичний код, що вказує на їх походження від одного попередника.

3. **Виродженість:** одна амінокислота може кодуватись кількома кодонами (від 2 до 6), за винятком метіоніну і триптофану, які кодуються тільки 1 кодоном.

Виникає питання - чому кодон складається із 3 мононуклеотидів? Це можна пояснити таким чином: існує 20 протейногенних амінокислот і лише 4 види азотистих основ (А, Г, Т, Ц), що входять до складу мононуклеотидів. Якщо б кодон складався з:

- 1 нуклеотиду, то кодувалось би лише 4 амінокислоти ($4^1=4$, де 4 - це кількість мононуклеотидів);
- 2 нуклеотидів, то кодувалось би лише $4^2=16$ амінокислот;
- 3 нуклеотидів, то можливі $4^3=64$ комбінації, що набагато більше, ніж потрібно для кодування 20 амінокислот. Ось чому 1 амінокислота може кодуватись декількома кодонами.

Із 64 кодонів - 61 кодує амінокислоти і 3 є термінальними (сигнали закінчення синтезу білку).

4. **Специфічність:** кожний кодон кодує тільки певну амінокислоту.

5. **Односпрямованість:** код є інформативним, коли інформація зчитується в напрямку 5'-3'.

6. **Безперервність:** між кодонами немає розділових знаків і зчитування інформації відбувається безперервно.

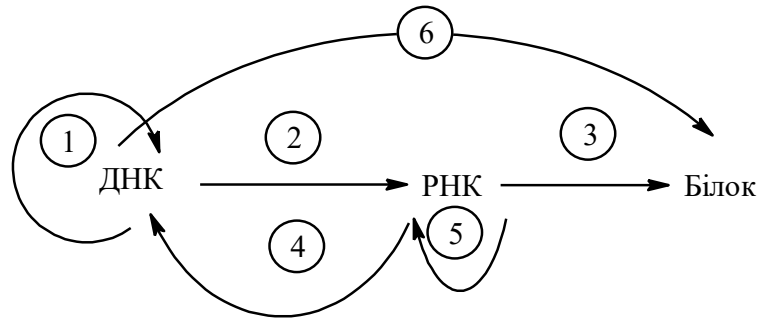
7. **Код не перекривається:** після зчитування інформації з одного триплету рамка зчитування зсувається на наступний триплет, з якого далі відбувається зчитування інформації.

8. **Колінеарність:** послідовність кодонів в зрілій мРНК відповідає послідовності амінокислот в поліпептидному ланцюгу. В останній час доведено, що у зрілій мРНК зустрічаються інтронні (неінформативні) ділянки, тому повна відповідність між послідовністю кодонів мРНК та послідовністю амінокислот не досягається. Отже ця властивість генетичного коду зараз спростована.

Постулати молекулярної біології

Перший постулат був сформульований Ф.Кріком: інформація передається від нуклеїнових кислот до білку (ДНК → РНК → білок). Цей шлях є універсальним для всіх клітинних організмів. Реплікації геному відповідає інформаційний перехід ДНК → ДНК.

Другий постулат допустив можливість переходу інформації в напрямках РНК→РНК та РНК→ДНК (у деяких вірусів), а також можливість передачі змін в конформації білків від однієї молекули до іншої.



1. Реплікація ДНК - подвоєння ДНК.
2. Транскрипція - синтез РНК на матриці ДНК.
3. Трансляція - це переведення інформації з мови нуклеїнових кислот на мову амінокислот (синтез білка у рибосомах).
4. У клітинах інфікованих РНК-вірусами, за участі зворотної транскриптази (ревертази) відбувається зворотня транскрипція - синтез ДНК на матриці РНК.
5. У клітинах інфікованих вірусами може проходити реплікація РНК - синтез дочірньої РНК на матриці материнської РНК.
6. Пряма трансляція ДНК – синтез білків на матриці ДНК (доведена для білків E. Coli).

Генетична система мітохондрій

Мітохондрії містять унікальний геном, який у ссавців представлений одною кільцевою молекулою ДНК, яка кодує 37 генів, зокрема 13 білків (включаючи АТФ-синтазу, деякі ферменти першого, другого та третього комплексів дихального ланцюга), 22 різних тРНК та 2 рРНК. В мітохондріях містяться і маленькі рибосоми, однак більшість мітохондріальних білків кодуються ядерною ДНК. Мітохондріальний геном успадковується по материнській лінії, оскільки гени мітохондрій сперматозоїдів не потрапляють в запліднену яйцеклітину.

Реплікація

Реплікація — це процес подвоєння ДНК (синтез дочірніх ДНК на матриці материнської ДНК). Проходить в S-фазу (*синтетичну фазу*) клітинного циклу.

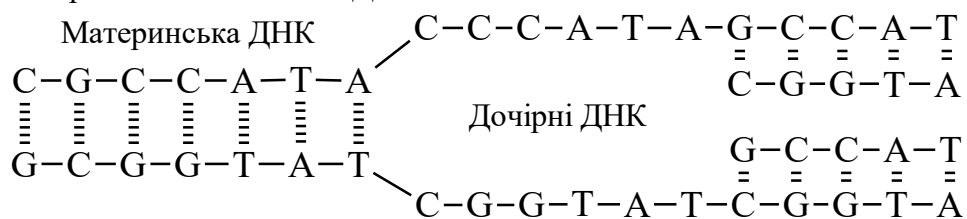
Локалізація: проходить в ядрі та в меншій мірі у мітохондріях.

Значення реплікації: забезпечує рівномірну передачу спадкової інформації серед дочірніх клітин під час поділу.

Механізм реплікації

1. Реплікація - це матричний процес, тобто синтез ДНК відбувається на матриці ДНК. Це забезпечує високу швидкість та точність зчитування інформації. Слід зауважити, що реплікації піддається вся молекула ДНК, матрицями одночасно слугують обидва ланцюги материнської ДНК.

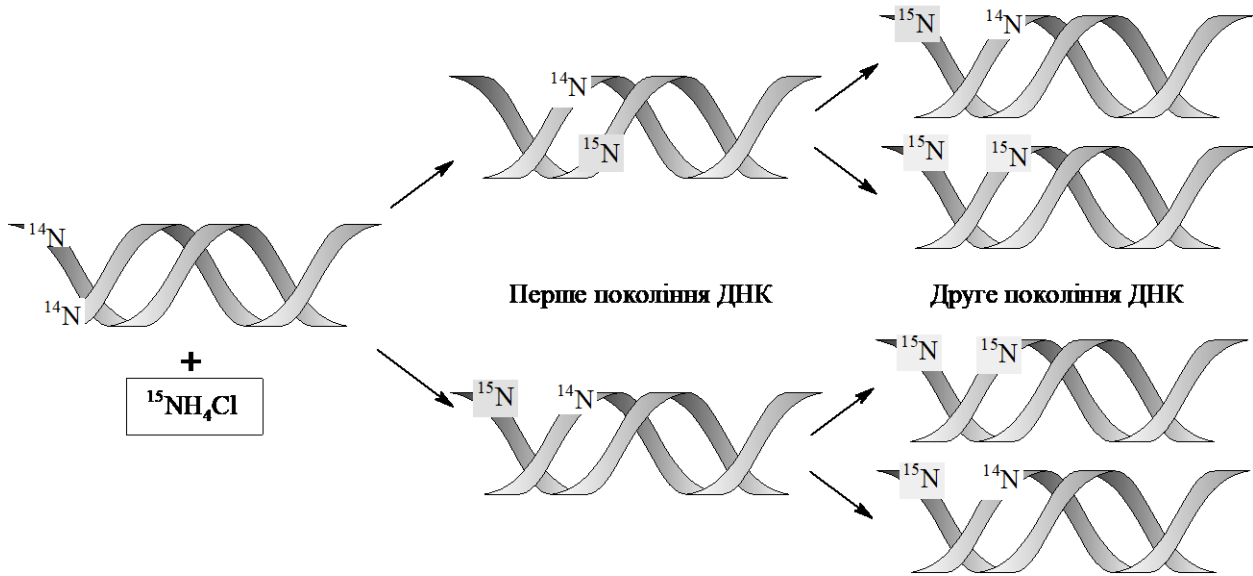
2. Механізм реплікації є напівконсервативним: подвійна спіраль матриці ДНК розкручується і кожний її ланцюг добудовується новим до цілої двохланцюгової молекули ДНК. Отже, кожна дочірня молекула ДНК складається з одного ланцюга материнської ДНК та другого ланцюга, добудованого за принципом комплементарності. Напрямок реплікації – від 5'- кінця до 3'- кінця (!!!) антипаралельних ланцюгів ДНК



Експеримент Мезельсона-Сталля

Культуру E.coli, яка містить легкі ланцюги ДНК, мічені ізотопом ^{14}N , помістили на живильне середовище NH_4Cl з важким ізотопом ^{15}N . Виявилось, що в першому поколінні всі молекули ДНК були однаковими і містили один важкий ланцюг (^{15}N) і другий легкий ланцюг (^{14}N). У другому поколінні 50% ДНК містили також один важкий ланцюг (^{15}N) і другий легкий

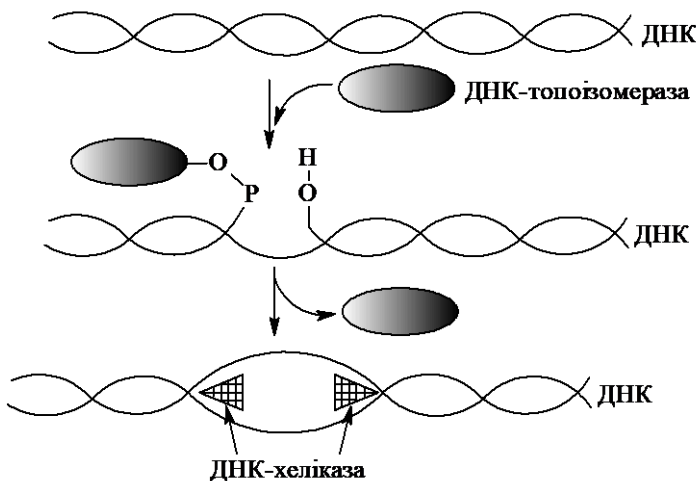
ланцюг (^{14}N) та 50% ДНК містили лише важкі ланцюги. Цей експеримент доводить напівконсервативність механізму реплікації.



Ферменти і фактори реплікації ДНК еукаріот і прокаріот

1. ДНК-матриця.
2. Субстрати і джерела енергії для синтезу ДНК - дезоксирибонуклеотидтрифосфати (dATФ, dГТФ, dТТФ, dЦТФ).
3. Праймер (олігорибонуклеотид, РНК-затравка) – необхідний для початку реплікації молекули ДНК.
4. Субстрати для синтезу праймера – АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ.
5. ДНК-топоізомераза - деспіралізує ДНК - розриває 5'-3' фосфодієфірні зв'язки (у прокаріот називається ДНК-гіраза).
6. ДНК-хеліказа - розплітає подвійну спіраль ДНК на одинарні ланцюги, руйнуючи водневі зв'язки між комплементарними азотистими основами ДНК.
7. SSB-білок - зв'язується з розкритими ланцюгами ДНК і попереджує їх спіралізацію.
8. ДНК-залежна РНК-полімераза (ДНК-полімераза α , у прокаріот називається праймаза) - забезпечує синтез праймеру (олігорибонуклеотид - затравку).
9. ДНК-полімераза β (у прокаріот ДНК-полімераза I) - відщеплює праймер і заповнює пустоти заново синтезованими дезоксирибонуклеотидами.
10. ДНК-полімераза δ (у прокаріот ДНК-полімераза III) - подовжує вже наявний праймер на лідируючому ланцюгу.
11. ДНК-полімераза α і ϵ (у прокаріот ДНК-полімераза III) подовжують вже наявний олігорибонуклеотид-праймер на відстаючому ланцюгу.
12. ДНК-полімераза γ – забезпечує реплікацію мітохондріальної ДНК.

Утворення реплікативної вилки



13. ДНК-лігаза - зшиває фрагменти Оказакі (окремі частини відстаючого ланцюга ДНК).
14. Zn^{2+} , Mg^{2+} .

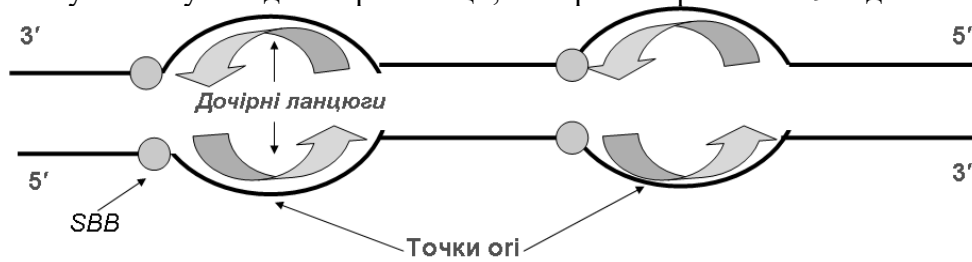
Етапи реплікації ДНК у еукаріот

1. Ініціація: до ланцюгів ДНК послідовно приєднується:

- ДНК-топоізомераза - деспіралізує ДНК.
- ДНК-хеліказа - розсовує ланцюги ДНК.
- ДНК-полімераза α на лідируючому ланцюгу утворює один праймер – олігорибонуклеотид (приблизно складається з 10 рибонуклеотидів), а на відстаючому ланцюгу утворює багато праймерів.

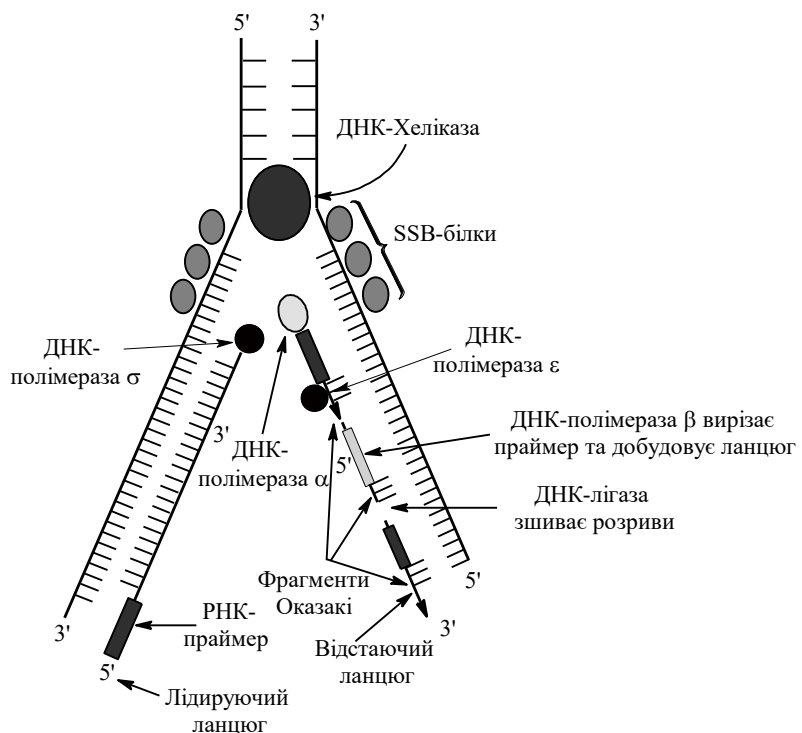
таючому – кілька праймерів.

Ділянка розкрученої ДНК, на якій відбувається комплементарний синтез дочірніх ланцюгів, називається *реплікативною вилкою*. Ділянки ДНК, де формуються реплікаційні вилки, називаються «точками *ori*» (*origin* - початок). У еукаріотів одночасно утворюються тисячі таких вилок, що забезпечує високу швидкість реплікації, яка триває приблизно 9 годин.



2. Елонгація: в цьому процесі велике значення має антипаралельність ланцюгів ДНК. Так як ланцюги ДНК - антипаралельні, а ДНК-полімерази здатні вести синтез в напрямку 5'-3', то механізми елонгації обох антипаралельних ланцюгів різні. Розрізняють лідируючий ланцюг – безперервний, синтезується на

матриці ланцюга 3'→5' та відстаючий ланцюг - синтезується фрагментами на матриці антипаралельного ланцюга 5'→3'. Синтез лідируючого ланцюга починається від відповідного праймера та йде безперервно в напрямку 5'-3'. Синтез відстаючого ланцюга відбувається фрагментарно - починається від одного праймера і закінчується не доходячи до іншого, таким чином утворюються фрагменти Оказаки. У еукаріот синтез лідируючого ланцюга відбувається за участю ДНК-полімерази δ, а відстаючого – за участі ДНК-полімераз α і ε. Синтез дочірніх ланцюгів відбувається за принципом комплементарності.



3. Термінація: ДНК-полімераза β відщеплює праймер і заповнює пустоти заново синтезованими дезоксирибонуклеотидами. За участю ДНК-лігази відбувається сполучення фрагментів Оказаки. Потім утворені ДНК спіралізуються та суперспіралізуються.

Інгібітори реплікації (пригнічують або повністю блокують реплікацію).

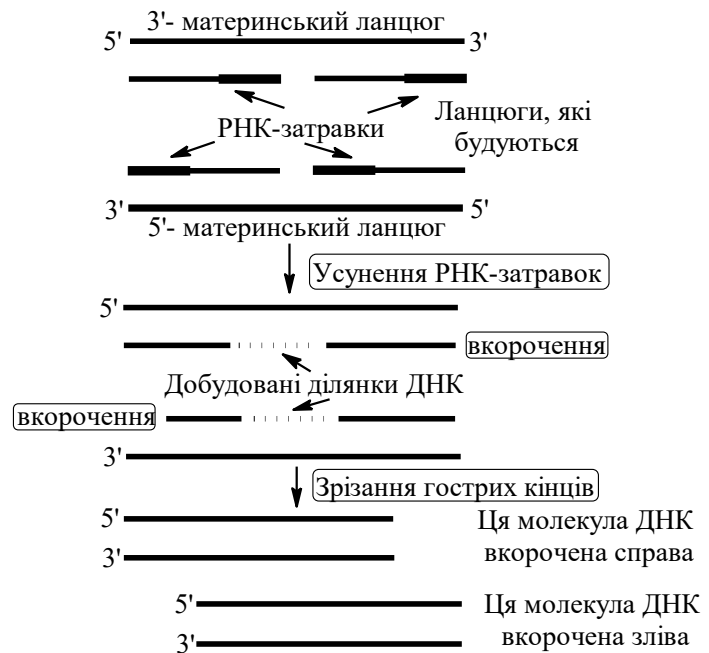
- **Афідиколін** – потужний протипухлинний антибіотик – блокує активність ДНК-полімераз α, δ та ε.
- **Фторхінолони** (ципрофлоксацин, гатіфлоксацин) – антибактеріальні препарати – інгібітори ДНК-гірази

Теломери. Теорія старіння

На кожному кінці хромосоми присутня специфічна послідовність, яка представлена численними повторами (десятками і сотнями тисяч) -GGGTTA-, які називаються теломерними послідовностями, або просто теломерами. Вони відіграють важливу роль в збереженні генетичної інформації. Після завершення реплікації 5'-кінці дочірніх ланцюгів ДНК виявляються недореплікованими. Це відбувається тому, що β-ДНК-полімераза, яка відповідає за заповнення прогалів між фрагментами Оказаки, не може вести синтез від 3'- до 5'-кінця і тому кілька перших з 3'-кінця нуклеотидів кожного ланцюга залишається недобудованими, а 5'-кінці виявля-

ються довгими на цю кількість нуклеотидів (так звані «гострі кінці»). Ці кінці атакуються екзонуклеазами, які їх видаляють («вистригають»), в результаті чого відбувається вкорочення кінцевих (теломерних) ділянок хромосом приблизно на 50-100 нуклеотидних пар. Оскільки теломерні послідовності не несуть генетичної інформації, це не відображається на функціонуванні геному. Хоча вкорочення є дуже незначним, однак за багато серій реплікацій хромосоми могли б взагалі зникнути. Ця проблема вирішується існуванням особливого ферменту - теломеррази (нуклеотиділтрансферази), яка добудовує теломеразні ділянки хромосом. Фермент є досить незвичайним: він містить в активному центрі фрагмент РНК, який є комплементарним теломеразним послідовностям. Цей фрагмент слугує матрицею для подовження ланцюга ДНК, на який праймаза «садить» РНК-затравку, після чого за участю β-ДНК-полімерази розпочинається синтез ще одного фрагмента Оказакі, а далі екзонуклеаза видаляє РНК-затравку.

На феномені недореплікації ДНК побудована теломеразна теорія старіння. Вважається, що тривалість життя організму визначається довжиною теломер і швидкістю поділу його соматичних клітин. Тобто настає момент коли теломеразні послідовності вичерпуються і відбувається вкорочення кодуєчих ділянок ДНК, що веде до втрати генів і загибелі клітин та організму. В статевих клітинах, які до певної міри можна вважати «безсмертними», довжина теломер та активність теломеррази є найвищою. Висока активність теломеррази притаманна також клітинам, що активно розмножуються (лімфоцити, ендометрій, епідерміс), але вона суттєво менша в клітинах підшлункової залози, печінки, легень і не виявляється в клітинах мозку та м'язів.



Транскрипція

Транскрипція - це синтез РНК на матриці ДНК (переписування інформації з ДНК на РНК).

Загальні закономірності процесу транскрипції. Процес транскрипції є

- 1) матричним - синтез РНК йде на ДНК-матриці
- 2) асиметричним – матрицею слугує лише 1 ланцюг ДНК.
 - Кодуючий (змістовний) ланцюг - той, з якого зчитується генетична інформація.
 - Другий (антипаралельний) ланцюг є некодуєчим і слугує матрицею для синтезу РНК.
- 3) принцип комплементарності – порядок включення рибонуклеотидів в РНК.
- 4) напрямком транскрипції – від 5'- кінця до 3'- кінця
- 5) транскрипція йде не по всій довжині ДНК, а лише у певних ділянках – транскриптонах.

Структурною одиницею транскрипції є *транскриптон* - це ділянка ДНК від промотора до термінатора.

Р	О	S ₁	S ₂	Т
---	---	----------------	----------------	---

Будова прокаріотичного транскриптона (оперона)

1. Р - промотор: до нього приєднуються фактори ініціації транскрипції і РНК-полімераза. Для ініціювання транскрипції важливими є такі шестинуклеотидні послідовності (бокси) промоторів:

- «-35-послідовність» ТТГАЦА, яка знаходиться на 35 нуклеотидів «вліво» в напрямку 5'-кінця від точки ініціації («0-точки»). До цієї послідовності приєднується σ-субодиниця РНК-полімерази;
- «-10-послідовність» - бокс Прибнова (ТАТА-сайт) - послідовність ТАТААТ, яка знаходиться на 10 нуклеотидів вліво від «0 точки». В цій ділянці відбувається розплітання

двох ланцюгів ДНК і кодує ланцюг стає доступним для каталітичних сайтів РНК-полімерази.

2. О - оператор: з ним зв'язуються регулятори транскрипції.
3. S₁, S₂ - структурні гени: несуть інформацію про послідовність амінокислот в поліпептиді.
4. Т - термінатор: несе інформацію про припинення синтезу пре-РНК.

В еукаріотичному транскриптоні на відміну від прокаріотичного замість оператора виділяють акцепторну зону (А), до якої приєднуються регулятори транскрипції.

Фактори транскрипції еукаріот та прокаріот

1. ДНК-матриця;
2. Субстрати та джерела енергії для транскрипції: АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ;
3. РНК-полімераза (ДНК-залежна РНК-полімераза) - олігомерний білок, що складається з
 - σ -ферменту (має 4 субодиниці $2\alpha, \beta, \beta'$). β -субодиниця має полімеразну активність.
 - σ -субодиниці (σ -фактору) - ініціює транскрипцію, зв'язуючись з промотором.

Асоціація σ -фермента та σ -субодиниці у холофермент відбувається під час ініціації транскрипції.

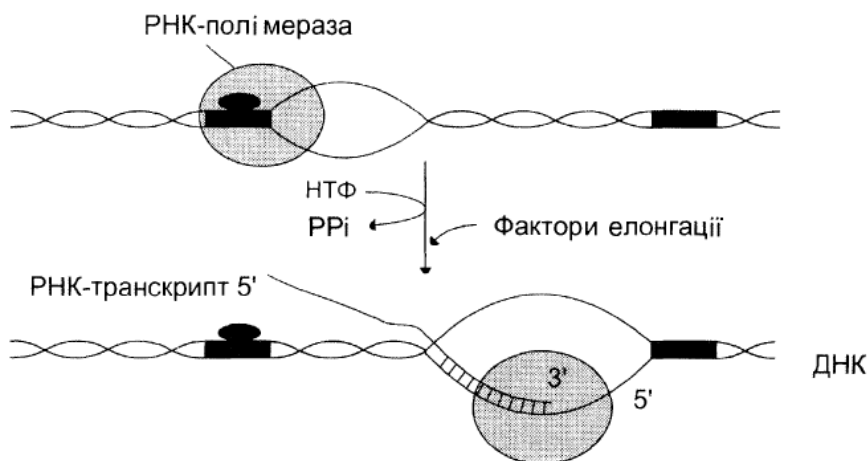
У еукаріот розрізняють:

- РНК-полімеразу I - знаходиться в ядерці, бере участь в синтезі пре-рРНК;
 - РНК-полімеразу II - міститься в нуклеоплазмі, синтезує пре-мРНК;
 - РНК-полімеразу III - розташовується в нуклеоплазмі, забезпечує синтез пре-тРНК;
- У прокаріот є лише одна РНК-полімераза, яка забезпечує синтез усіх видів РНК.
4. ТАТА-фактор, зв'язується з ТАТА-сайтом (ТАТАА... - послідовність нуклеотидів в промоторі, аналог боксу Прибнова у прокаріотів) на молекулі ДНК і направляє РНК-полімеразу до місця початку синтезу РНК;
 5. ρ (*ро*)-фактор – приєднується до термінуючих послідовностей транскрипту і зупиняє транскрипцію у прокаріотів;
 6. $Zn^{2+}, Mg^{2+}, Mn^{2+}$.

Механізм транскрипції у еукаріот

1. Ініціація транскрипції. σ -фактор РНК-полімерази знаходить на ДНК-ланцюгу промотор і зв'язується з ним. Потім ТАТА-фактор взаємодіє з відповідним сайтом на ДНК, що стимулює рух РНК-полімерази до місця початку синтезу ДНК (старт-сайт). В ході свого руху РНК-полімераза одночасно розкручує ланцюг ДНК.

2. Елонгація траскрипції. Починаючи від старт-сайту, РНК-полімераза за принципом комплементарності в напрямку 5'-3'



буде ланцюг РНК на матриці ДНК.

3. Термінація транскрипції. РНК-полімераза буде ланцюг до тих пір, поки на молекулі ДНК не зустрине паліндром - послідовність нуклеотидів, яка однаково читається в обох напрямках (Класичний приклад літературного паліндрому – «А роза упала на лапу Азора»). Також сигналом закінчення

транскрипції є полі-АТ-пари (АТ- аденін-тимін).

У прокаріотів РНК одразу синтезується в зрілому вигляді. Однак, у еукаріотів синтезована РНК (*пре-РНК* або *гяРНК* – *гетерогенна ядерна РНК*) є незрілою та функціонально неактивною і потребує подальшої модифікації – процесінгу (дозрівання).

Посттранскрипційна модифікація РНК (процесінг, дозрівання)

Процесінг - це утворення зрілих, функціонально активних РНК, які не є повністю комплементарними матриці ДНК. Вони утворюються в ядрі, а потім направляються в цитоплазму. Посттранскрипційна модифікація включає:

1. Кепування – це приєднання 7-метилгуанозину до 5'-кінця пре-мРНК. Проходить тільки при дозріванні мРНК. **Значення:** кеп ініціює трансляцію мРНК і захищає її від розщеплення РНК-азами.

2. Поліаденілування – це приєднання поліаденілової послідовності (АААА...) до 3'-кінця пре-мРНК. Проходить лише при дозріванні мРНК. **Значення:** поліаденіловий фрагмент необхідний для руху мРНК із ядра в цитоплазму, а також захищає мРНК від розщеплення РНК-азами.

3. Сплайсінг – це вирізання неінформативних ділянок (інтронів) і зшивання екзонів. Вирізання інтронів проходить за участю малої ядерної РНК (мяРНК), яка впізнає інтрони, вирізає їх шляхом розщеплення 3'-5'-фосфодієфірних зв'язків на межі ексона і інтрона, а потім з'єднує екзони (мяРНК та її біологічна роль досліджена в роботах Томаса Чека). Сплайсінг проходить у всіх видах РНК. Внаслідок даного процесу пре-РНК значно вкорочуються (наприклад мРНК вкорочується в 4 рази).

4. Метилування - приєднання метильних груп до РНК. Проходить при дозріванні лише рРНК і тРНК.

Альтернативний сплайсінг

Альтернативний сплайсінг – це вид сплайсінгу, при якому деякі екзони можуть розпізнаватись як інтрони і тому вирізаються при формуванні зрілої мРНК. Це забезпечує утворення різних мРНК (і відповідно різних білків) з однієї і тієї ж пре-мРНК в залежності від потреби різних органів і тканин. Наприклад, із однієї і тієї ж пре-мРНК в парафолікулярних клітинах щитовидної залози утворюється мРНК, яка використовується для синтезу гормону кальцитоніна, а в головному мозку – мРНК, яка йде на синтез білка, відповідального за смакове сприйняття.

Інгібітори транскрипції (пригнічують або повністю блокують транскрипцію)

1. Антибіотики протитуберкульозні (рифампіцин, рифаміцин: інгібує РНК-полімеразу на стадії ініціації транскрипції)
2. Антиміцин Д, олігоміцин - пригнічують елонгацію транскрипції, так як зв'язуються з гуаніном і відповідно протидіють комплементарному утворенню пре-РНК
2. Алкалоїди (вінкристин, вінбластин) – протипухлинні засоби, інгібують посттранскрипційну модифікацію пре-мРНК і транспорт в цитоплазму зрілої мРНК.
3. Токсини (α -аманітин - отрута блідої поганки, інгібує РНК-полімеразу II).

Трансляція

Трансляція - це переклад інформації з мови нуклеотидів мРНК на амінокислотну послідовність в поліпептидному ланцюгу (біосинтез білка у рибосомах).

Фактори трансляції

1. Рибосоми - це органели клітин, що складаються з білка та рРНК. Вони містять 2 субодиниці: малу та велику. У прокаріотів мала субодиниця має константу седиментації Сведберга 30S, а велика - 50S. У еукаріотів константа седиментації малої субодиниці становить 40S, а великої - 60S. Субодиниці рибосом можуть перебувати в дисоційованому (неактивному) стані та в асоційованому (активному) стані.

Велика субодиниця рибосом містить два центри (сайти):

- аміноацильний (А) - з ним зв'язується аміноацил-тРНК;
- пептидилний (П або Р) - на ньому формуються пептиди.

2. 20 амінокислот.

3. Не менше 20 тРНК (оскільки всього 20 амінокислот), і не більше 61 тРНК (оскільки існує всього 61 змістовний кодон).

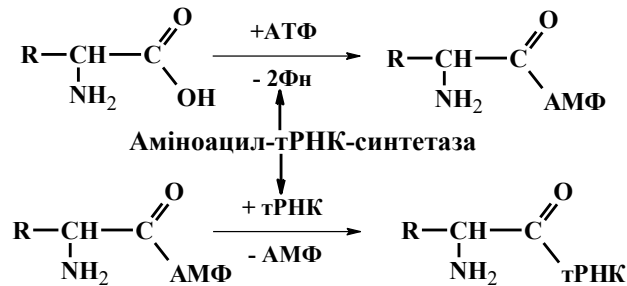
4. мРНК (іРНК) - називається матричною (є матрицею для синтезу білка) або інформаційною (містить інформацію про послідовність амінокислот у майбутньому білку).

5. Аміноацил-тРНК-синтетаза (кодаза) - активує амінокислоти та забезпечує їх сполучення з акцепторною ділянкою тРНК.

6. Пептидилтрансфераза - це фермент, що утворює пептидні зв'язки.
7. Білкові фактори ініціації: еукаріотичні (або прокаріотичні) ініціаторні фактори (eIF).
8. Білкові фактори елонгації: еукаріотичні (або прокаріотичні) елонгаційні фактори (eEF).
9. Білкові фактори термінації: еукаріотичний (або прокаріотичний) релізінг-фактор (eRF).
10. АТФ, ГТФ - джерела енергії.
11. Mg^{2+} - стабілізує структуру рибосом.

Етапи синтезу білка

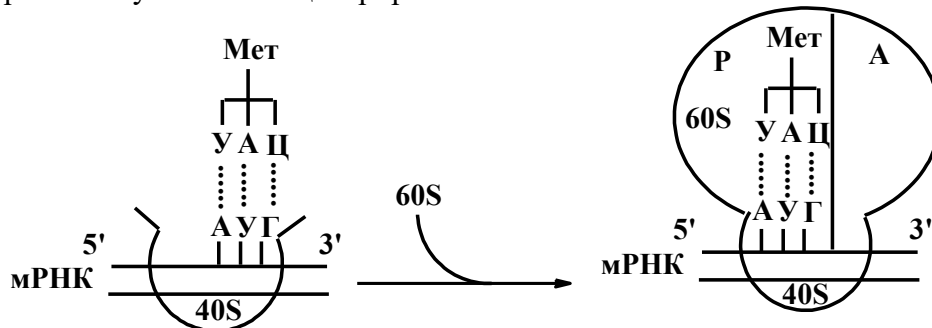
I. Активація амінокислот (проходить в цитоплазмі). За участю ферменту аміноацил-тРНК-синтетази (кодази) відбувається активація амінокислоти: спочатку до амінокислоти приєднується АМФ, а потім - тРНК.



II. Власне трансляція (проходить в рибосомі). Складається з трьох етапів: ініціації, елонгації та термінації.

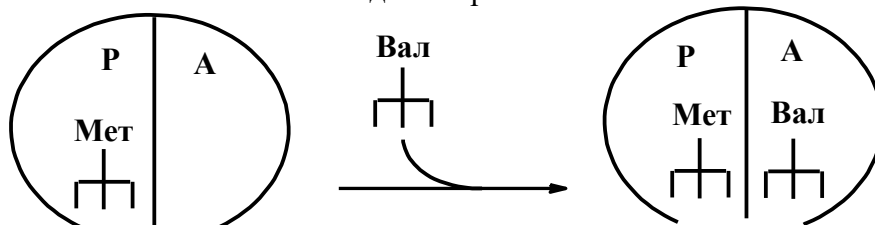
1. Ініціація трансляції. На цьому етапі виділяють 3 стадії:

- утворення ініціаторного комплексу: до малої субодиниці рибосоми приєднуються ГТФ, фактори ініціації та ініціаторна аміноацил-тРНК (у прокаріот - формілметіонін-тРНК, у еукаріот - метіонін-тРНК).
- приєднання мРНК до малої субодиниці рибосоми своїм 5'-кінцем (ділянкою кепа). З'єднання відбувається таким чином, щоб кодон мРНК був комплементарним антикодону тРНК з ініціаторною амінокислотою.
- приєднання великої субодиниці (за рахунок енергії ГТФ) таким чином, щоб тРНК з амінокислотою розташовувалась в Р-центрі рибосоми.

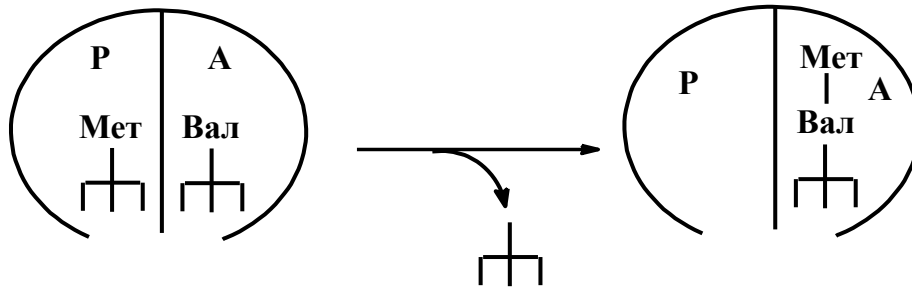


2. Елонгація трансляції. Розрізняють 3 стадії:

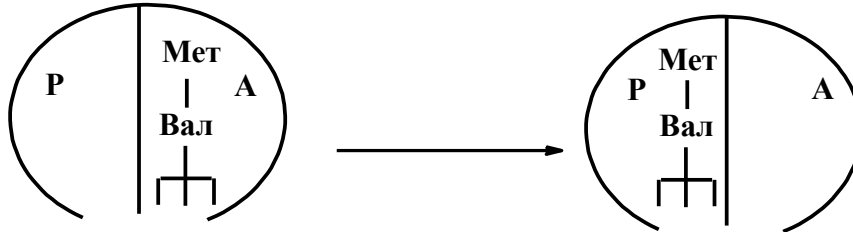
- *приєднання aa-тРНК до рибосоми.* Вільний А-центр приймає нову aa-тРНК (наприклад, валін), яка своїм антикодоном має бути комплементарною наступному кодону мРНК. Для приєднання нової амінокислоти необхідна енергія ГТФ.



- *утворення пептидного зв'язку.* Залишок метіоніну з мет-тРНК переноситься на аміногрупу вал-тРНК, при цьому утворюється дипептидил (мет-вал) - тРНК в А-центрі рибосоми. Утворення пептидного зв'язку каталізує пептидилтрансфераза, при цьому тРНК метіоніну вивільняється і переходить в цитоплазму. На включення однієї амінокислоти в поліпептид необхідна енергія 2 АТФ (для активації амінокислоти) та 2 ГТФ (для зв'язування aa-тРНК з рибосомою).



- *стадія транслокації*. Для приєднання наступної aa-тРНК потрібно звільнити А-центр. Тому відбувається **транслокація** - рибосома переміщується на один кодон відносно мРНК в напрямку 3'. При цьому А-центр стає пустим і навпроти нього з'являється новий кодон мРНК, з яким може взаємодіяти нова aa-тРНК. Далі процеси повторюються, поки не буде синтезований весь поліпептидний ланцюг.



3. Термінація трансляції

Подовження поліпептидного ланцюга продовжується до тих пір, поки в А-центрі не з'являться термінуючі триплети мРНК (УАА, УАГ, УГА). В ділянці цих триплетів за участю факторів термінації проходить гідролітичне розщеплення зв'язків між поліпептидом і тРНК, які окремо вивільняються в цитоплазму.

Поняття про полісоми

Виявилось, що в трансляції однієї молекули мРНК може приймати участь не одна, а кілька рибосом. Як тільки перша рибосома, пересовуючись по мРНК, залишає ініціюючий кодон, він стає доступним для іншої рибосоми і т.д. Таким чином, на один ланцюг мРНК може «нанизуватись» від 5 до 6 рибосом. Конвеєрний характер трансляції суттєво підвищує швидкість синтезу білка.

III. Посттрансляційна модифікація поліпептиду – це сукупність процесів, що забезпечують дозрівання утворених під час трансляції поліпептидів. До них відносяться:

- формування нормальної вторинної, третинної і четвертинної структур - називається фолдінгом, який здійснюється за участю білків-шаперонів та ферментів фолдаз. Білки-шаперони огортають пептидні ланцюги з усіх сторін і тим самим попереджують небажані їх взаємодії з оточуючими молекулами.
- частковий протеоліз - це відщеплення інгібіторного поліпептиду від активного центру ферменту, що викликає перетворення неактивного ферменту в активний (перетворення пепсиногену в пепсин за участі хлоридної кислоти, трипсиногену в трипсин за участі ентерокинази);
- хімічна модифікація амінокислот:
 - відрізання ініціаторної амінокислоти (метіоніну або формілметіоніну);
 - карбоксилування (приймає участь вітамін К);
 - фосфорилування;
 - йодування;
 - гідроксилування (приймає участь вітамін С);
 - ацилування;
 - глікозилування (приєднання олігосахаридів за участі ретинолу);
 - приєднання ліпідів, металів;
 - приєднання до білка сигнальних пептидів, які полегшують транспорт білків до їх місця призначення.

Нематричний синтез поліпептидів – відбувається без участі мРНК та рибосом двома шляхами:

1. за участі мультиферментних комплексів (так утворюється глутатіон, пептидоглікани бактеріальної стінки, антибіотик грамїцидин, рилізінг-фактори гіпоталамусу).

2. шляхом нарізання білків-попередників за участі протеаз:

- з проопіомеланокортину (ПОМК) синтезуються ліпотропіни, кортикотропіни, меланоцитстимулюючі гормони, ендорфіни та енкефаліни.
- з високомолекулярних кініногенів – кініни (брадикінін, калідин).

Інгібітори трансляції (пригнічують або повністю блокують синтез білку)

1. Антибіотики:

- зв'язуються з 50S субодиницею рибосом прокаріотів (мікроорганізмів) і відповідно блокують пептидилтрансферазну реакцію і процеси транслокації. До них відносяться макроліди (еритроміцин, кларитроміцин, азітріміцин), левоміцетин, лінкоміцин.
- зв'язуються з 30S субодиницею рибосом прокаріотів і блокують ініціацію трансляції. До них належать тетрацикліни (тетрациклін, доксіциклін), аміноглікозиди (стрептоміцин, канаміцин, гентаміцин).

2. Противірусні препарати. Наприклад, інтерферон: активує цАМФ–протеїнкіназу, яка інактивує IF-2 шляхом фосфорилування, при цьому інгібується синтез вірусних білків.

3. Токсини. Наприклад, дифтерійний токсин забезпечує приєднання АДФ-рибози (рибозилування) до фактору елонгації трансляції (eEF-2) і його інактивацію. Це викликає пригнічення синтезу білка в клітинах.

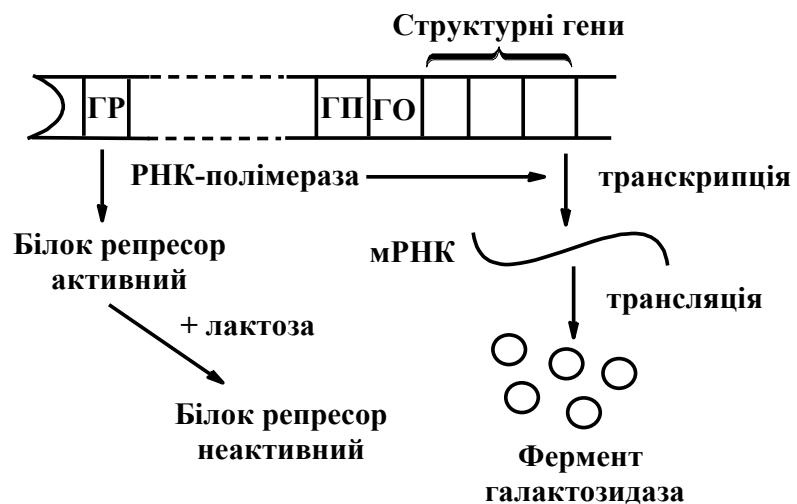
Регуляція експресії генів у прокаріот та еукаріот

Експресія генів - це процес реалізації інформації, закодованої в генах, що складається з двох основних стадій — транскрипції та трансляції. Результатом експресії генів є синтез певних білків.

Регуляція експресії генів у прокаріот. Здійснюється на рівні транскрипції. Виділяють регуляцію двох типів:

1. По типу індукції. Розглянемо на прикладі лактозного оперону (Лас-оперону), робота якого вивчена на *E.coli* французькими вченими Жакоб та Моно в 1961 р. У *E.coli* лактозний оперон відповідає за синтез ферментів, що метаболізують лактозу.

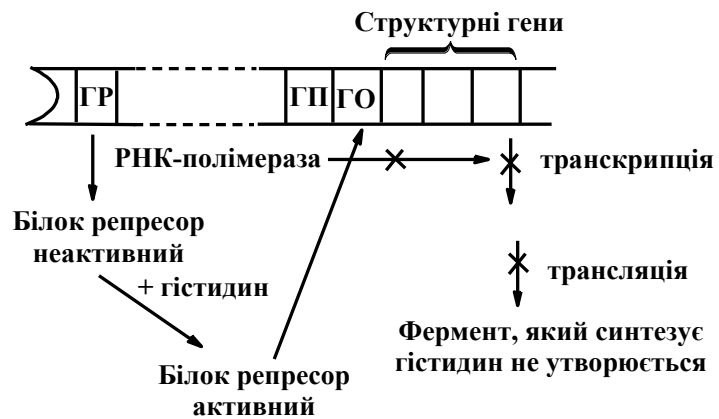
До складу Лас-оперону входять такі ділянки: промотор, оператор, структурні гени та термінатор (значення – див. у розділі транскрипції). Перед промотором знаходиться ген-регулятор, який забезпечує синтез активного білка-репресора. У випадку, коли в поживному середовищі *E.coli* немає лактози (наприклад, середовище з глюкозою), активний репресор з'єднується з геном-оператором, що заважає РНК-полімеразі рухатись до структурних генів та здійснювати їх транскрипцію, тому не утворюється мРНК і, відповідно, не синтезуються ферменти, що метаболізують лактозу. Однак, якщо в середовище *E.coli* внести лактозу, то Лас-оперон «включається в роботу». Лактоза сполучається з білком-репресором та інактивує його, неактивний репресор від'єднується від гена-оператора і РНК-полімераза транскрипує структурні гени, внаслідок чого утворюється мРНК та синтезуються ферменти, що розщеплюють лактозу (β -галактозидаза). Коли лактоза зникає з середовища, робота Лас-оперону припиняється. Отже, лактоза виступає індуктором синтезу ферментів власного метаболізму (явище індукції).



II. По типу репресії. Розглянемо на прикладі гістидинового оперону, який забезпечує синтез ферментів, що утворюють амінокислоту гістидин.

Ген-регулятор синтезує неактивний білок-репресор, який за відсутності в середовищі гістидину не взаємодіє з оператором і тому відсутні перешкоди для руху РНК-полімерази до структурних генів, їх транскрипції, синтезу мРНК та відповідно білків-ферментів, які забезпечують синтез амінокислоти гістидину. Коли в середовищі накопичується гістидин, він зв'язується з білком-репресором і активує його (тобто виступає ко-репресором).

Активний білок-репресор сполучається з оператором, що викликає порушення руху РНК-полімерази до структурних генів. Пригнічується транскрипція останніх (гени зарепресовані), синтез мРНК і відповідно ферментів, необхідних для синтезу гістидину.



Регуляція експресії генів у еукаріот

Регуляція експресії генів у еукаріот набагато складніша, ніж у прокаріот та багаторівнева (відбувається на рівнях структурної організації геному, транскрипції, трансляції).

I. На рівні структурної організації геному (претранскрипційний контроль) регуляція експресії генів забезпечується особливістю будови хроматину, хімічною модифікацією ДНК, процесами рекомбінації та ампліфікації генів.

1. Особливості будови хроматину.

Розрізняють гетеро- та еухроматин. В гетерохроматині містяться неактивні гени, а в еухроматині - активні гени.

2. **Хімічна модифікація ДНК.** Метилювання залишків цитозину в спеціальних ділянках ДНК, яке не відображається на генетичному коді, викликає тимчасову інактивацію генів та блокування транскрипції (так регулюються гени-супресори пухлинного росту).

3. **Рекомбінації** – це переміщення генів в межах хромосоми або між хромосомами. У еукаріот рекомбінації лежать в основі наступних процесів:

- кросинговеру – це обмін ідентичними ділянками між гомологічними хромосомами при їх кон'югації під час мейозу;
- виникнення більш корисних генних комбінацій в еволюційному процесі;
- формуванні різноманітності антитіл (імуноглобулінів): IgG, IgA, IgM, IgD, IgE;
- диференціації Т-лімфоцитів.

До рекомбінацій притаманних прокаріотам належать:

- трансформація – включення в геном реципієнтного мікроорганізму донорної ДНК загиблої клітини того ж виду;
- трансдукція – перенос бактеріофагом фрагмента ДНК одного мікроорганізму в геном іншого реципієнтного організму;
- кон'югація – процес статевого розмноження у бактерій, що полягає в перенесенні фрагмента ДНК з донорної до реципієнтної клітини.

4. **Ампліфікація** – це процес збільшення кількості копій певних генів внаслідок вибухової (що часто повторюється) реплікації. Ампліфікація лежить в основі:

- резистентності до протипухлинної дії метотрексату (тривалий прийом метотрексату викликає ампліфікацію гену, який забезпечує синтез дигідрофолатредуктази);
- компенсаторної реакції у відповідь на потрапляння в організм важких металів (відбувається ампліфікація гену металотіонеїну, і відповідно, індукується синтез білка, який зв'язує важкі метали);
- полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Поняття про полімеразну ланцюгову реакцію

ПЛР - це процес отримання великої кількості копій необхідних ділянок ДНК *in vitro* (в пробірці) внаслідок ампліфікації.

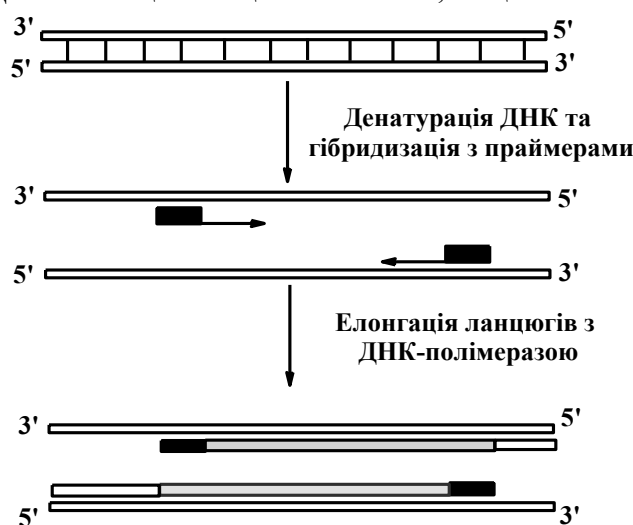
Необхідна умова для проведення ПЛР - знання нуклеотидної послідовності ділянки, копії якої необхідно отримати. Ділянку досліджуваної ДНК гібридизують (сполучають) з двома штучно синтезованими праймерами – олігодезоксирибонуклеотидами завдовжки від 15 до 30 пар нуклеотидів, які комплементарні певним ділянкам на обох ланцюгах ДНК. Тобто праймери ніби окреслюють ту ділянку ДНК, копії якої необхідно отримати. Метод не вимагає великих кількостей досліджуваної ДНК - достатньо навіть однієї молекули, що міститься в одному волосі на голві, одній краплі крові чи іншого біологічного матеріалу.

Реакційна суміш для ПЛР містить досліджувану ДНК, субстрати реакції - чотири типи дезоксирибонуклеотидтрифосфатів, 2 праймера, термостабільну ДНК-полімеразу.

Один цикл полімеризації включає 3 етапи:

- *плавлення*: на цій стадії реакційну суміш нагрівають до температури 90-97°C. Досліджувана двохланцюгова ДНК денатурує;
- *гібридизація ДНК з праймерами*. В результаті зниження температури до 50-60°C відбувається комплементарне сполучення праймерів з ланцюгами матричної ДНК і утворення двохланцюгової ділянки на кожній з ниток ДНК;
- *елонгація* - подовження ниток ДНК за участю термостабільної ДНК-полімерази. Потім все повторюється.

Описану процедуру ампліфікації ДНК проводять в автоматичному режимі в приладі — циклізаторі. Такий прилад дозволяє задавати потрібну кількість циклів і вибирати оптимальні часові і температурні параметри. За 25-30 циклів число синтезованих копій ДНК досягає декількох мільйонів. Для встановлення проходження ПЛР проводять дослідження вмісту ДНК до і після циклізації. Якщо вміст ДНК після циклізації збільшився, то це означає що пройшла ПЛР.



Метод широко використовується для діагностики інфекційних захворювань (туберкульозу, хламідіозу, цитомегаловірусної інфекції, СНІДу і ін.). ПЛР дозволяє виявити збудника в біологічному матеріалі навіть тоді, коли інші методи виявляються неефективні. Другий напрям використання ПЛР — генетичне тестування (виявлення мутацій в генах і діагностика спадкової патології). Третій напрямок – судово-медична експертиза з приводу встановлення батьківства, особистості та ін.

II. На рівні транскрипції. В акцепторній (лідерній) зоні транскриптона знаходяться наступні ділянки ДНК:

- **Енхансери** – зв'язування регуляторних речовин з цією ділянкою посилює транскрипцію.
- **Атенюатори** - зв'язування регуляторних речовин з цією ділянкою послаблює транскрипцію.
- **Сайленсери** – зв'язування регуляторних речовин з цією ділянкою блокує транскрипцію.
- **Інсулятори** - зв'язування регуляторних речовин з цією ділянкою блокує дію енхансерів.

До регуляторних речовин, що взаємодіють з цими ділянками відносяться стероїдні гормони, ретиноева кислота, кальцитріол, гормони щитовидної залози, інсулін та ін.

III. На рівні трансляції. Відбувається шляхом фосфорилювання фактору ініціації трансляції eIF-2 (в цій формі він неактивний) і дефосфорилювання (в цій формі eIF-2 активний). Цей процес здійснюється каскадно: цАМФ-протеїнкіназа активує eIF-2-кіназу, яка фосфорилює eIF-2, внаслідок чого він стає неактивним. Таким чином здійснюється контроль за трансляцією глобіну. Високі концентрації гему інгібують цАМФ-протеїнкіназу і тому eIF-2 знаходиться в дефосфорилюваній формі та активувати трансляцію глобіну.

Особливості синтезу білків та експресії генів у людини

1. Процес біосинтезу білка найбільш активний у печінці.
2. В регуляції експресії генів і синтезу білка велику роль відіграють гормони.
3. Включення та виключення експресії генів відбувається дуже повільно.
4. Більшість генів знаходяться в загальмованому стані.

Молекулярні механізми мутацій

Мутації – це кількісні або якісні зміни генотипу організму.

Класифікація мутацій

1. За причиною виникнення:

Спонтанні:

- депуринізації (втрата ДНК пуринових нуклеотидів)
- внаслідок помилок реплікації
- дезамінування азотистих основ

Індуковані: внаслідок впливу мутагенів.

2. За типом змін генетичного апарату:

- Геномні
- Хромосомні
- Точкові (генні)

Класифікація мутагенів

1. Фізичні:

- УФ-опромінення: викликає утворення ковалентних зв'язків між поряд розташованими тиміновими азотистими основами (тимінових димерів), що порушує рух ДНК-полімерази в цих ділянках.
- іонізуюча радіація може викликати фрагментацію ДНК та окиснення її складових частин.

2. Біологічні: віруси, бактерії, які вмонтовують свої нуклеїнові кислоти в ДНК клітин господаря.

3. Хімічні:

- аналоги азотистих основ: за структурою схожі на азотисті основи ДНК. Наприклад: 2-амінопурин заміщує нормальні нуклеотиди в ДНК.
- алкілюючі агенти: здатні модифікувати азотисті основи нормальної ДНК шляхом приєднання до них вуглеводневих радикалів (метильних, етильних і ін.). До них відносять іприт та ін.
- дезамінуючі агенти: в організмі у процесі метаболізму перетворюються на азотисту кислоту і викликають перетворення цитозину на урацил шляхом дезамінування. До них відносять нітрозаміни та нітрити.

Характеристика мутацій

I. Геномні мутації – це зміна кількості хромосом.

Класифікація

1. Поліплоїдії – це збільшення числа хромосом кратне гаплоїдному (тобто в 2, 3, 4 і т.п. раз). Розрізняють: триплоїдії, тетраплоїдії і т.п.
2. Гетероплоїдії – це збільшення числа хромосом не кратне гаплоїдному. Наприклад трисомія по 21 хромосомі (хвороба Дауна) – хромосомний набір $2n+1$.

II. Хромосомні мутації – це перебудова хромосом без змін їх кількості.

Класифікація

1. Делеція - втрата певної ділянки хромосоми;
2. Дуплікація - подвоєння ділянки хромосоми;

3. Інверсія - розрив хромосоми і обертання відірваної ділянки на 180° ;
4. Транслокація – ділянка одної хромосоми передається іншій.

III. Генні (точкові мутації) – це зміни на рівні нуклеотидів в хромосомі.

Класифікація

1. По типу вставки – додаються лишні нуклеотиди
 2. По типу делеції – випадають окремі нуклеотиди
- Такі мутації можуть спричиняти зсув рамки зчитування за умов випадіння або вставки нуклеотидів в кількості не кратній трьом. Тому розрізняють мутації «без зсуву рамки» та «з сувом рамки», останні є найбільш несприятливими.
3. По типу заміни:
 - транзиції:
 - ✓ заміна піримідинового нуклеотиду на інший піримідиновий нуклеотид.
 - ✓ заміна пуринового нуклеотиду на інший пуриновий нуклеотид.
 - трансверзії: заміна пуринового нуклеотиду на піримідиновий чи навпаки.

Результати точкових мутацій

- ✓ Збереження сенсу кодону (виродженість генетичного коду) – відсутність змін у поліпептиді
- ✓ Зміна сенсу кодону – міссенс-мутація: заміна однієї амінокислоти на іншу в поліпептиді
- ✓ Заміна змістовного кодону на беззмістовний (стоп-кодон) – нонсенс-мутація: передчасна термінація синтезу білку
- ✓ Заміна стоп-кодону на змістовний кодон: подовження поліпептиду

Біологічні наслідки точкових мутацій

- ✓ мовчазні мутації – без наслідків
- ✓ поліморфізм білків (гемоглобін S , поліморфізм МТГФР)
- ✓ мутації, що проявляються молекулярними хворобами
- ✓ летальні мутації (відсутній синтез життєво важливих білків)

Поняття про репарацію ДНК та її механізми

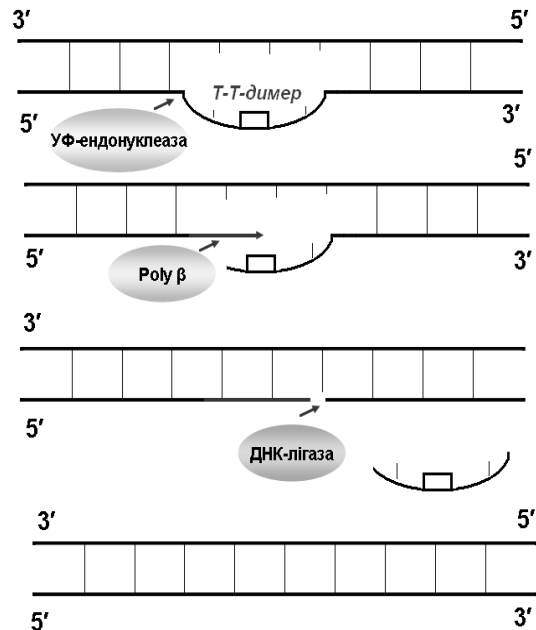
Репарація ДНК – це процес відновлення нормальної первинної структури ДНК за участю ферментних систем.

Біологічне значення: попереджує передачу дефектного гену від материнських клітин дочірнім.

Умова репарації: пошкодження повинно охоплювати лише один ланцюг ДНК.

Етапи репарації:

1. Ендонуклеаза знаходить місце пошкодження в ДНК і розщеплює фосфодієфірні зв'язки. При пошкодженні УФ-випромінюванням починає діяти специфічна УФ-ендонуклеаза, яка розщеплює ланцюг ДНК поблизу димеру Т-Т.
2. Незалежно від типу ушкодження ексонуклеаза видаляє пошкоджену ділянку.
3. На місці видаленої пошкодженої ділянки ДНК-полімераза β добудовує ланцюг ДНК по принципу комплементарності (утворення «латки»).
4. ДНК-лігаза з'єднує непошкоджену і заново синтезовану ділянку ДНК.



Патологія репарації

Пігментна ксеродерма – захворювання при якому існують дефекти ферментів репарації ДНК (найбільш часто УФ-ендонуклеази). Наслідком цього є підвищена чутливість до УФ-світла, що призводить до появи червоних плям, виразок, папул на шкірі, ущільнень, часто призводить до раку шкіри.

Поняття про генну інженерію

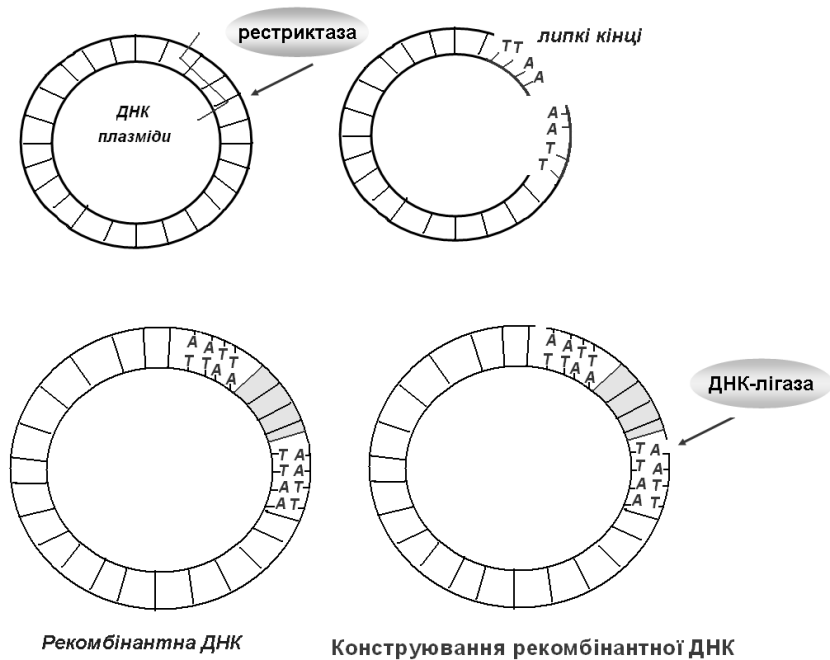
Генна інженерія (техніка рекомбінантних ДНК) – це сукупність прийомів, які дозволяють шляхом експериментальних операцій *in vitro* переносити генетичний матеріал від одного організму в інший.

Біомедичне значення генної інженерії

1. Отримання біомедичних препаратів: гормонів (інсуліну, гормону росту, соматостатину), противірусного препарату інтерферону, вакцин (проти гепатиту В), факторів згортання крові, інтерлейкінів та ін.
2. Діагностика спадкових захворювань (таласемії, серповидноклітинної анемії, муковісцидозу та ін.)
3. Лікування вроджених патологій. З цією метою шляхом прямого введення генів в геном організму можна виправляти спадкові дефекти.

Принципи генної інженерії

1. Отримання необхідного гену.
2. Сполучення отриманого гену та векторної молекули (найчастіше це плазміда *E.coli*) з утворенням рекомбінантної ДНК (векторна молекула захищає отриманий ген від пошкоджуючого впливу ДНКаз, а також направляє ген в певне місце). З цією метою векторну молекулу та необхідний ген спочатку обробляють рестриктазою певного виду, яка розрізає їх і утворює липкі комплементарні кінці. Потім обробляють ДНК-лігазою, яка зшиває липкі кінці векторної молекули та гену з утворенням рекомбінантної ДНК.
3. Введення рекомбінантної ДНК в клітину господаря.
4. Клонування клітин з метою отримання великої кількості копій необхідних генів, або продуктів їх експресії - білків.
5. Виділення необхідних генів або білків.



ГОРМОНИ ТА СИГНАЛЬНІ МОЛЕКУЛИ

В процесі еволюції сформувались системи, що забезпечують зв'язок та координацію функцій окремих клітин та органів в цілісному організмі. Найбільш відомі – нервова та ендокринна система, які забезпечують дистантну передачу сигналу, використовуючи електричні імпульси або хімічні посередники.

Спільним для нервової та ендокринної систем є наявність пристроїв для сприймання регуляторного сигналу. Нервовий імпульс сприймається лише при наявності на клітини синапсу – пристрою для перетворення електричного сигналу в хімічний, а гормональний сигнал сприймається клітиною лише при наявності на ній відповідного рецептора.

Поняття про «клітини-мішені» та їх види

«Мішені» – це такі клітини, які містять рецептори до відповідних гормонів та вибірково відповідають на взаємодію з гормоном специфічною фізіологічною чи біохімічною реакцією. Розрізняють наступні види «клітин-мішеней»:

- Гормонзалежні – клітини, які функціонують лише в присутності певного гормону. Наприклад, гормонзалежними є тканини периферичних ендокринних залоз відносно дії тропних гормонів гіпофіза.
- Гормончутливі – клітини, які можуть функціонувати без гормональної стимуляції, але їх функція контролюється гормонами. Наприклад, гормончутливими є клітини м'язів, жирової тканини щодо дії інсуліну.

Типи міжклітинної комунікації

1. Прямий контакт клітин за участю міжклітинних каналів по яким поширюються іони та сигнальні молекули.
2. Контакт клітин за участю сигнальних молекул (біорегуляторів) місцевої дії:
 - нейротрансмітерів
 - гістогормонів.
3. Контакт клітин за участю біорегуляторів дистантної дії (істинних гормонів)

Історія розвитку ендокринології

Ендокринологія (endo-всередину, krinein – виділяє) – наука про гормони. Сформувалась в середині 19 сторіччя.

1905 рік - Бейліс і Старлінг запропонували термін гормон (від грец. “hormao” – збуджувати),

1830 рік - Мюллер сформував поняття про залози внутрішньої секреції.

1849 рік - Бертольд пересадив сім'яники кастрованим півням, що відновило їх потенцію.

1855 рік - Аддісон описав клініку бронзової хвороби (гіпофункція наднирників).

1878 рік - Броун-Секар повідомив на засіданні Паризької Академії наук про знайдений ним еліксир молодості – витяжку з сім'яників півня, яку він особисто випробував на собі.

1953 -1954 роки - Сенгер розшифрував структуру першого гормону інсуліну і синтезував його в 1957 році. Нобелівська премія.

Організація ендокринної системи.

1. Центральні ендокринні утворення: гіпоталамус, гіпофіз, епіфіз.
2. Периферичні ендокринні залози: шитовидна, паращитовидна та наднирники.
3. Органи змішаних функцій, що поєднують ендокринні функції з неендокринними: підшлункова залоза, статеві залози, тимус, плацента.
4. Дифузна ендокринна система

Поняття про APUD – систему

Дифузна ендокринна система – система поодиноких, гормонопродукуючих клітин (апудоцитів), розкиданих по всьому організму. Відкрита Фейертером в 1938 році. Гістохімік Пірс виділив їх в окрему **APUD – систему** (українською мовою ПодПА – систему) - Поглинають, Декарбоксілюють, Попередники, Амінів біогенних.

Особливості апудоцитів

- мають нервове походження;
- володіють як ендокринними так і нейрокринними функціями;
- продукують як гормони, так і біогенні аміни (адреналін, норадреналін, гістамін, серотонін, дофамін), що є продуктами декарбоксілювання амінокислот.

- розкидані поодинокі або у вигляді невеликих скупчень по всіх органах і тканинах, за винятком скелетних м'язів. Встановлена локалізація біля 50 типів апудоцитів:
 - нейросекреторні клітини ядер гіпоталамуса, мозку, гіпофіза;
 - пінеалоцити епіфіза;
 - хромафінні клітини мозкового шару наднирників;
 - С – клітини (парафолікулярні) щитовидної залози;
 - інсулоцити (α , β , D, D₁, PP, S) острівців підшлункової залози;
 - ентерінохромафінні клітини слизової шлунково-кишкового тракту та інші.

Поняття про гормони

Гормони – це біологічно активні сполуки (БАС), біорегулятори, що синтезуються спеціалізованими клітинами залоз внутрішньої секреції або іншими спеціалізованими неендокринними клітинами організму, регулюють метаболічні процеси, фізіологічні функції, підтримують гомеостаз.

Класифікація гормонів:

I. За хімічною природою розрізняють:

- гормони білково-пептидної природи (гіпоталамусу, гіпофізу, паращитовидної залози, кальцитонін, підшлункової залози);
- гормони - похідні амінокислот (тиреоїдні гормони та катехоламіни – похідні тирозину, мелатонін – похідний триптофану);
- гормони – стероїдної природи (глюко-та мінералокортикоїди, статеві гормони).

II. За місцем синтезу

- гормони центральних ендокринних утворень;
- гормони периферичних ендокринних утворень;
- гормони органів змішаних функцій;
- гормони дифузної ендокринної системи.

III. За характером біологічної дії

1. Істинні або “справжні” гормони - це біологічно активні сполуки, що виконують роль сигналів в комунікації віддалених органів і тканин.

Особливості гормонів

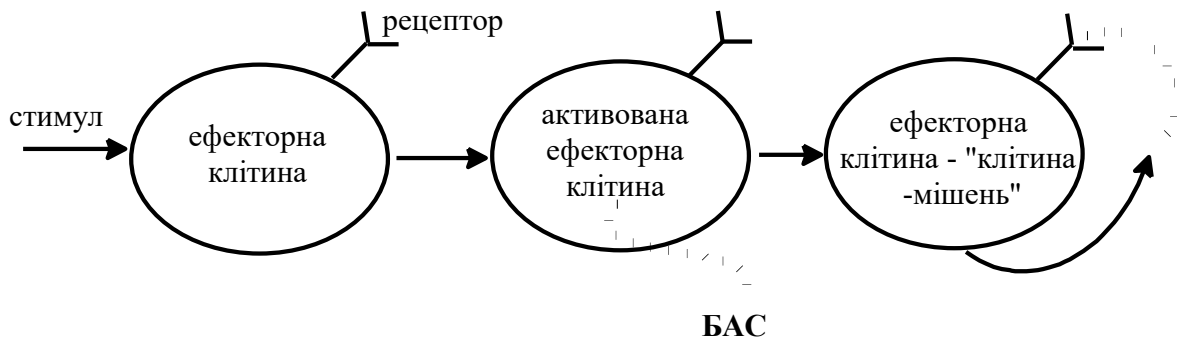
- синтезуються спеціалізованими клітинами в ендокринних залозах;
 - секретуються безпосередньо в кров, лімфу, чи спинномозкову рідину;
 - здійснюють свою дію в дуже малих концентраціях (10^{-6} - 10^{-11} моль/л) на віддалені органи–мішені, тобто мають дистантну дію;
 - при порушенні їх синтезу чи транспорту виникає специфічна патологія.
2. Гормоноподібні речовини (гормоноїди, парагормони, тканинні гормони, гістогормони, гормони місцевої дії) - виконують роль сигналів міжклітинної комунікації між близько розташованими клітинами, тканинами, органами.

Особливості гормоноподібних речовин

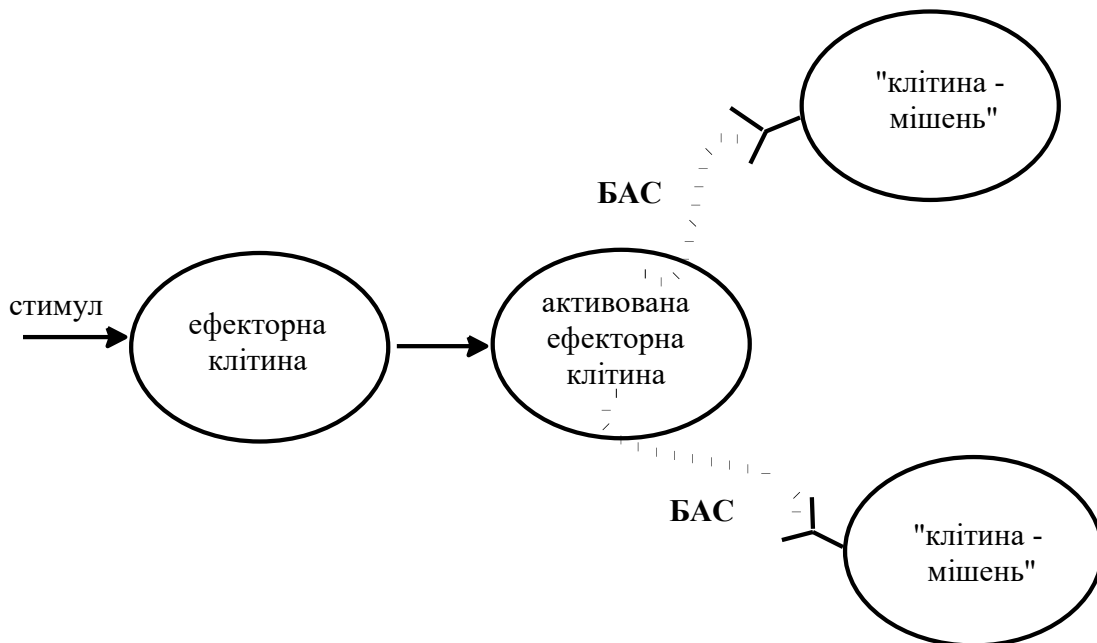
- мають нейроендокринне або неендокринне походження;
- синтезуються спеціалізованими клітинами печінки, нирок, міокарду, сполучної тканини, слизової шлунково–кишкового тракту, лімфатичної системи, тощо;
- виділяються не в кров, а в міжклітинну рідину (деякі з них діють в мембранозв'язаному стані на поверхні ефекторної клітини);
- гормоноподібні речовини діють в більших ніж гормони концентраціях на близько розташовані клітини–мішені, тобто характеризуються місцевою (ізокринною) дією

Різновиди ізокринної дії гормоноподібних речовин

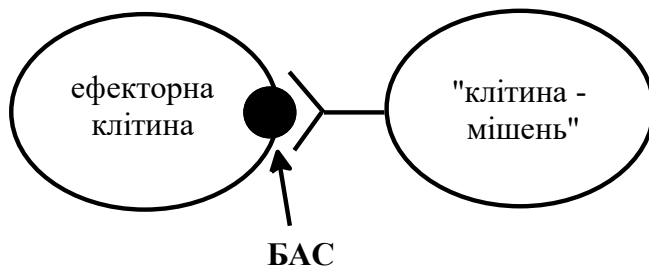
1. Аутокринна дія – це вплив вільних розчинних форм регуляторних молекул на мембранні рецептори тієї ж клітини, що їх продукує



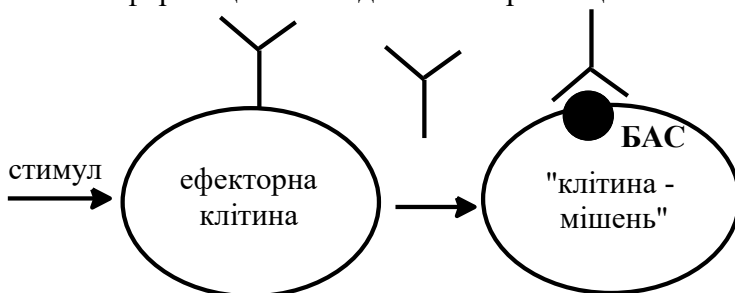
2. Паракринна дія – це вплив вільних розчинних форм регуляторних молекул, що синтезуються одними (ефекторними) клітинами на мембранні рецептори кількох поряд розташованих “клітин-мішеней”.



3. Юкстакринна дія – це взаємодія мембранозв’язаної форми регулятора (наприклад цитокину) локалізованого на ефекторній клітині з мембранним рецептором сусідньої клітини – мішені.



4. Ретрокринна дія – це дія вільних форм рецепторів цитокинів, що відірвалися від ефекторної клітини, на мембранозв’язані форми цитокинів дистантно розміщених клітин – мішеней.



Характеристика окремих гормоноподібних речовин:

1. Шлунково – кишкові гормони або гастроінтестинальні гістогормони:

Гормон	Локалізація	Основна дія
Гастрин	шлунок, 12-пала кишка	Стимуляція секреція пепсину та кислоти
Гастроінгібуючий пептид (ГП)	тонка кишка	Гальмування секреції шлункового соку
Холецистокінін	тонка кишка	Стимуляція панкреатичної секреції, скорочень жовчного міхура та виділення жовчі
Секретин	тонка кишка	Секреція бікарбонату підшлунковою залозою
Підшлунковий пептид (ПП)	Підшлункова залоза (F-клітини)	Гальмує секрецію бікарбонату і соку підшлункової залози
Соматостатин	Підшлункова залоза (D-клітини)	Гальмує синтез інсуліну

2. Біогенні аміни: адреналін, норадреналін, дофамін, серотонін, мелатонін, гістамін.

3. Ейкозаноїди – похідні арахідонової кислоти: простагландини, тромбосани, простацкліни, лейкотрієни. Регулюють тонус гладеньких м'язів, артеріальний тиск, агрегацію тромбоцитів, запалення.

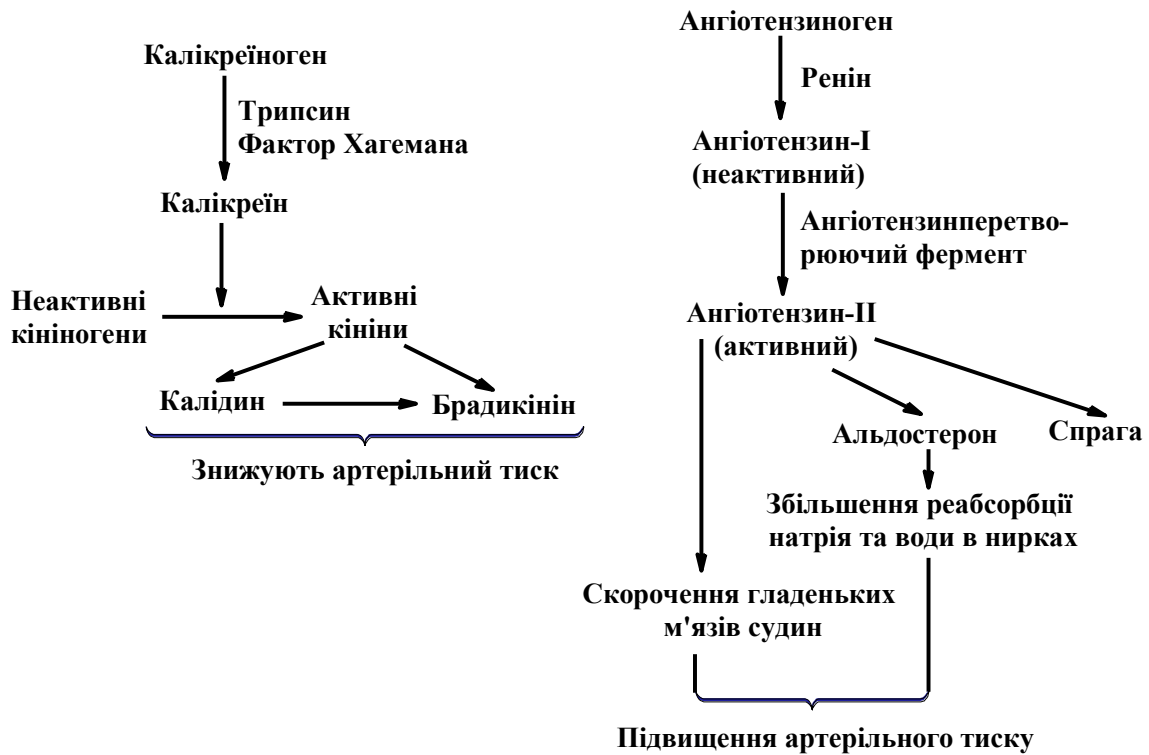
4. Гормони імунної системи: тимозин, тимолін, тимопоетин, тимостерин - стимулятори лімфоцитопоезу.

5. Опіюїдні пептиди мозку - ендорфіни та енкефаліни, які є продуктами розщеплення білка проопіомеланокортину (ПОМК). Володіють морфіноподобним ефектом, зв'язуючись з опіюїдними рецепторами мозку.

6. Пептиди кінінової – ангіотензинової системи крові, що синтезуються з фракції альфа-2-глобулінів.

Утворення кінінів та їх біологічна роль: під впливом трипсину, фактору Хагемана калікреїноген перетворюється в калікреїн. Останній активує утворення активних кінінів (калідину та брадикініну), які є вазоактивними сполуками (розширюють судини та знижують артеріальний тиск), беруть участь в розвитку болі, запалення.

Утворення ангіотензину-II та його біологічна роль: під впливом реніну плазми крові (синтезується клітинами юкстагломерулярного апарату нирок) відбувається відщеплення тетрапептиду від ангіотензиногену (синтезується в печінці) з утворенням неактивного ангіотензину-I, який під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту (висока активність реєструється в судинах легень) переходить в ангіотензин-II. Останній викликає відчуття спраги, стимулює виділення альдостерону (збільшує реабсорбцію натрію та води в нирках), а також викликає скорочення гладеньких м'язів судин, що веде до підвищення артеріального тиску. Нині встановлено, що з ангіотензину-II внаслідок послідовних перетворень утворюються ангіотензин-III та IV, але активність їх значно менша ніж ангіотензину-II.



7. Натрійуретичні пептиди (НУП) пригнічують активність ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатичної нервової систем, стимулюють діурез, виділення з сечею Na^+ , Cl^- , регулюють функціонування нирок та серцево-судинної системи. За місцем переважного утворення розрізняють атріальний натрійуретичний пептид (АНУП) – синтезується переважно кардіоміоцитами передсердь; мозковий натрійуретичний пептид (В-тип) – синтезується переважно в міокарді шлуночків; С-натрійуретичний пептид – синтезується судинним ендотелієм, епітеліальними клітинами каналців та збірних трубочок нирок.

8. Кальцитриол – активна форма вітаміну D_3 – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, регулює фосфорно-кальцієвий обмін. Синтезується із холестеролу: спершу утворюється 7-дегідрохолестерол, який в шкірі під впливом УФ-опромінення перетворюється в кальціол, який в процесі гідроксилювання в печінці та нирках перетворюється в кальцитриол.



9. Цитомедини (інтермедини) – БАС білково-пептидної природи, які регулюють міжклітинні взаємодії.

Класифікація цитомединів

1. Пептидні фактори росту - регулюють проліферацію та диференціацію клітин. До них відносять фактори росту нервів, фібробластів, тромбоцитів, епідермальний, інсуліноподібний та трансформуючі фактори росту, еритропоетин.
2. Цитокіни – цитомедини, що секретуються переважно лейкоцитами. Поділяються на
 - Інтерлейкіни – регулюють імунні та запальні реакції. За участю в запаленні поділяються на прозапальні (IL-1, IL-6, IL-8, фактори некрозу пухлин (TNF-альфа і бета)) та протизапальні (IL-4, IL-10, IL-13).
 - Колонієстимулюючі фактори – стимулюють гемопоез.

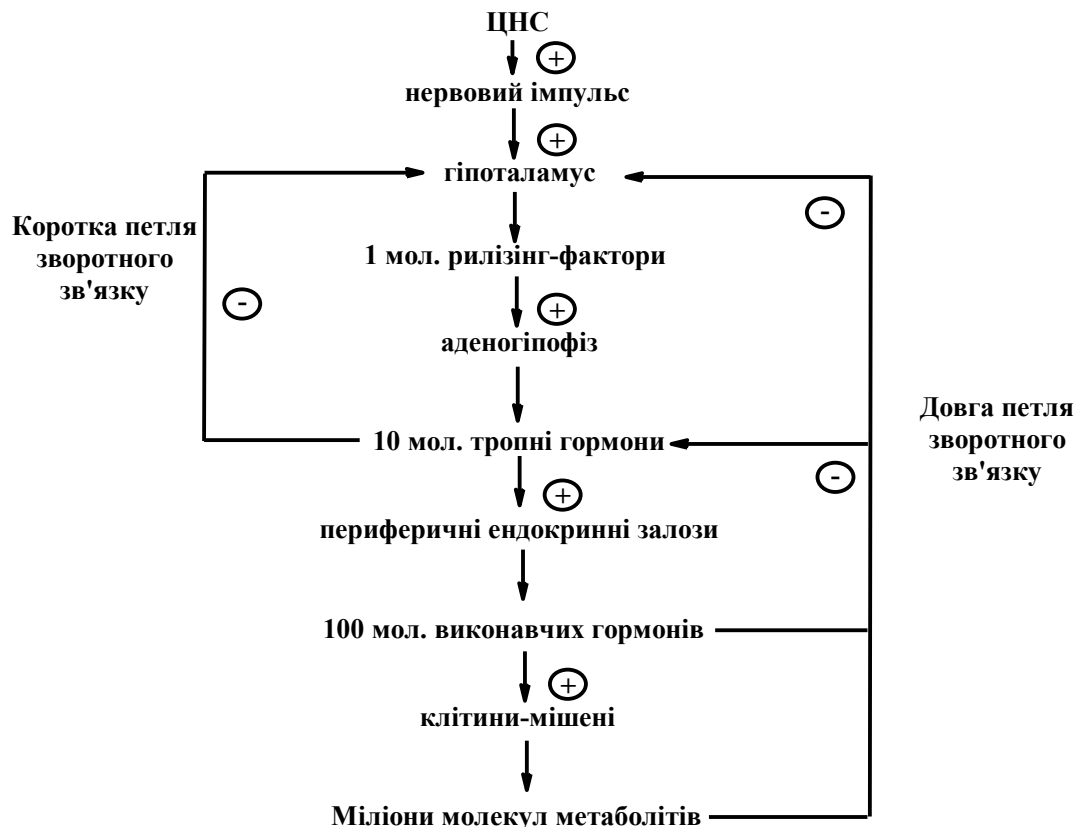
- INF – інтерферони. Антивірусною дією володіють INF- α та β . Прозапальними властивостями наділений INF- γ .

Регуляція секреції гормонів.

1. Нервова або нейрогуморальна - реалізується через вплив симпатичної та парасимпатичної нервової системи. Прикладом є адаптаційний синдром у відповідь на стресові фактори (відкритий Сельє), який супроводжується активацією синтезу гормонів гіпоталамуса – гіпофіза – наднирників.

2. Метаболічна регуляція - здійснюється через вплив хімічних датчиків (метаболітів) крові на хеморецептори. Так, накопичення глюкози в крові стимулює синтез інсуліну і гальмує синтез адреналіну.

3. Тропна регуляція (гуморальна) - відбувається через вплив тропних гормонів гіпофізу на секрецію гормонів периферійними ендокринними залозами за принципом “прямого-зворотнього” зв’язку або “плюс–мінус” взаємодії. Залози внутрішньої секреції і гормони, що ними продукуються, складають єдину систему, тісно пов’язану механізмами “прямого” (+) та “зворотнього” (-) зв’язку.



При кожному переході з одного рівня нейроендокринної системи на інший відбувається посилення (в десятки разів) гормонального сигналу (каскадна система посилення сигналу). Так, якщо під впливом нервових імпульсів з центральних відділів головного мозку, синтезується 1 молекула рилізінг-фактору гіпоталамуса, то він уже стимулює синтез 10 молекул тропного гормону гіпофіза, а останній стимулює синтез вже 100 молекул виконавчого гормону периферійними ендокринними залозами. Останній сприймається рецепторами клітини-мішені і багато разів посилюючись, завдяки системі внутрішньоклітинної сигналізації, викликає утворення мільйонів молекул відповідного метаболіту.

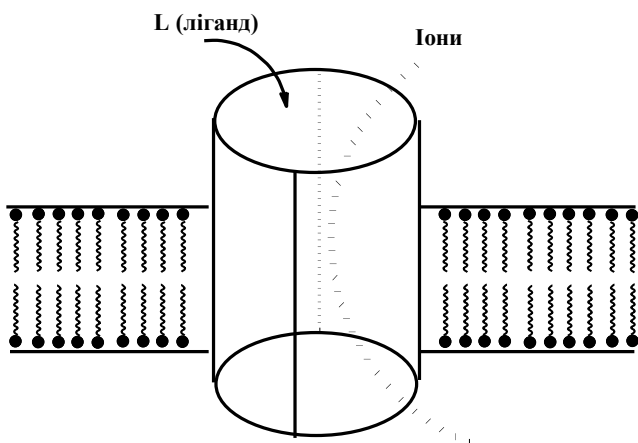
Механізми дії гормонів та трансдукції гормонального сигналу

Загальні поняття про рецептори та їх будову

Рецептори - це генетично детерміновані макромолекули, переважно, глікопротеїни, які мають здатність розпізнавати свій ліганд, утворювати з ним ліганд-рецепторний комплекс та трансформувати регуляторний сигнал в біологічну дію.

В наш час розшифрована будова таких **типів рецепторів плазматичних мембран**:

А. Рецептори іонотропного типу поєднують функції рецептора та іонного каналу. Роз-



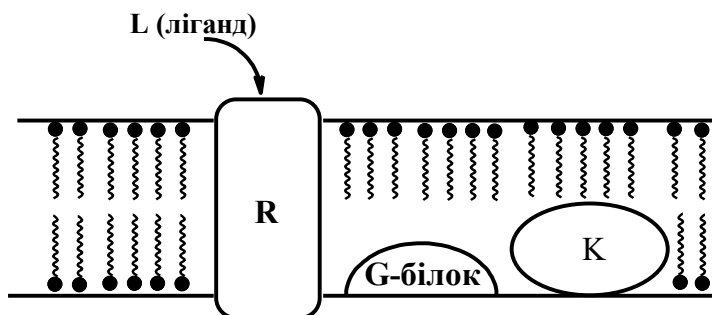
міщені на постсинаптичній мембрані синапсів нейронів та нервово - м'язових пластин. Приєднання до рецептора ліганда (L), насамперед нейромедіатора, веде до відкриття іонних каналів, генерації іонних струмів, перезарядки постсинаптичної мембрани і зміни біологічної функції клітини.

В. Рецептори метаботропного типу (R) складаються з трьох доменів:

- ✓ позаклітинний домен або „N-впізнаючий”. До нього приєднується ліганд (L) з утворенням ліганд - або гор-

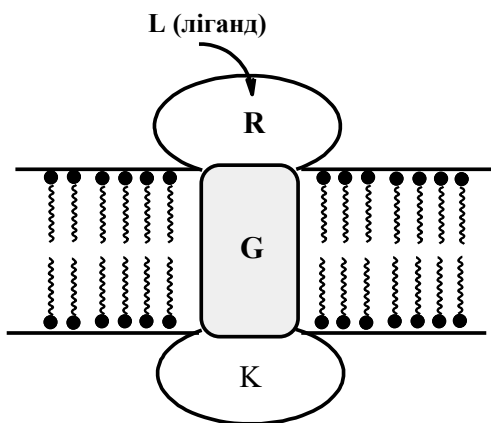
мон-рецепторного комплексу;

- ✓ трансмембранний домен, який забезпечує орієнтацію рецептора в мембрані;
- ✓ внутрішньоклітинний С-домен, що відповідає за зв'язок рецептора з системою внутрішньоклітинної передачі (трансдукції) регуляторного сигналу.



Метаботропні рецептори спряжені з G-білками або безпосередньо з певними ферментами (K)

С. Рецептори типу тирозинкінази представленні одним мембранним білком, який поєднує одночасно три функції: власне рецептора (R), G-білка-трансдуктора (G) та каталітичної ділянки (K) або мембранного ферменту (тирозин-залежна кіназа), що містить сайти аутофосфорилування. Прикладом є інсуліновий рецептор та рецептори до факторів росту (цитомединів).



Д. Цитозольні та ядерні рецептори. взаємодіють в цитозолі з специфічним білковими рецепторами. Особливістю цих рецепторів є те, що вони мають спорідненість як до певного гормону, так і до специфічної гормончутливої ділянки ДНК в ядрі та складаються із трьох доменів:

- гормон-зв'язуючий домен
- домен сполучення з поліндрами ДНК
- домен сполучення з енхансерами та атенуаторами ДНК

Гормони та гормоноподібні речовини залежно від того з якими рецепторами взаємодіють та яким чином трансформують регуляторний сигнал можуть мати мем-

бранний або цитозольний механізм дії.

I. Мембранний механізм передачі гормонального сигналу. Характерний для гормонів амінокислотної і білково-пептидної природи.

Основні етапи мембранного механізму дії гормонів

1. Сполучення гормона з відповідним рецептором і утворення гормон-рецепторного комплексу.
2. Передача сигналу на G-білок (не є обов'язковим етапом в передачі гормонального сигналу).
3. Активація ферментів, що відповідають за синтез вторинних месенджерів.
4. Утворення вторинних месенджерів.
5. Активація протеїнкіназ.
6. Фосфорилування виконавчих білків з наступною зміною їх активності.
7. Метаболічна та фізіологічна відповідь клітини на дію гормону.

Характеристика та види G-білків

G-білок - внутрішньомембранний регуляторний білок, який сприймає сигнал від ліганд-рецепторного комплексу і передає його на спряжені з ним каталітичні ділянки (**К**) представлені мембранними ферментами, які забезпечують синтез вторинних месенджерів. Не всі рецептори функціонують за участю G-білків: сигнал від деяких гормон-рецепторних комплексів передається зразу ж на мембранні ферменти (наприклад, на гуанілатциклазу). Розрізняють наступні види G-білків:

- G_s – активатори аденілатциклази. Вони супряжені з рецепторами для адреналіну та більшості білково-пептидних гормонів.
- G_i – інгібітори аденілатциклази та активатори фосфодіестерази (перетворює цАМФ до АМФ). Вони супряжені з рецептором для простагландинів.
- G_q – активатори фосфоліпази С. Вони зв'язані з рецепторами для ангіотензину, вазопресину, брадикініну.

Поняття про ферменти синтезу вторинних месенджерів

До основних ферментів синтезу вторинних месенджерів відносяться:

- Аденілатциклаза – забезпечує утворення цАМФ із АТФ. Її активують більшість гормонів гіпоталамусу, гіпофізу (крім окситоцину та вазопресину при сполученні його з V_1 рецепторами), епіфізу, кальцитонін, паратирин, глюкагон та катехоламіни при зв'язуванні їх з α_2 рецепторами.
- Гуанілатциклаза – сприяє синтезу цГМФ із ГТФ. Цей фермент активується без участі G-білка. Його стимулюють окситоцин, деякі простагландини, натрійуретичний пептид (мембранозв'язану форму), оксид азоту та монооксид вуглецю (розчинну форму фермента).
- Фосфоліпаза С – викликає перетворення фосфатидилінозитолдифосфату (ФІФ₂) на диацилгліцерол (ДАГ) та інозитолтрифосфат (ІФ₃). Цей фермент активують гормони: гонадоліберини, тиреоліберини, катехоламіни при зв'язуванні їх з α_1 рецепторами, вазопресин, при сполученні його з V_2 рецепторами.

Характеристика вторинних месенджерів (посланців) та протеїнкіназ

1. Циклічний аденозинмонофосфат (ц-АМФ). Основна роль ц-АМФ полягає в активації протеїнкіназ родини А, яка шляхом фосфорилування певних регуляторних білків (наприклад, тригліцеридліпази, глікогенфосфорилази) змінює їх активність. Інактивується ц-АМФ фосфодіестеразою (активатором якої є інсулін), яка руйнує цей месенджер до АМФ і припиняє дію сигналу.

2. Циклічний гуанозинмонофосфат (ц-ГМФ). Активує протеїнкіназу родини G, яка фосфорилує регуляторні білки, що беруть участь в фоторецепції, скорочення м'язів та ін. Інактивується ц-ГМФ фосфодіестеразою, яка руйнує цей месенджер до ГМФ і припиняє дію сигналу.

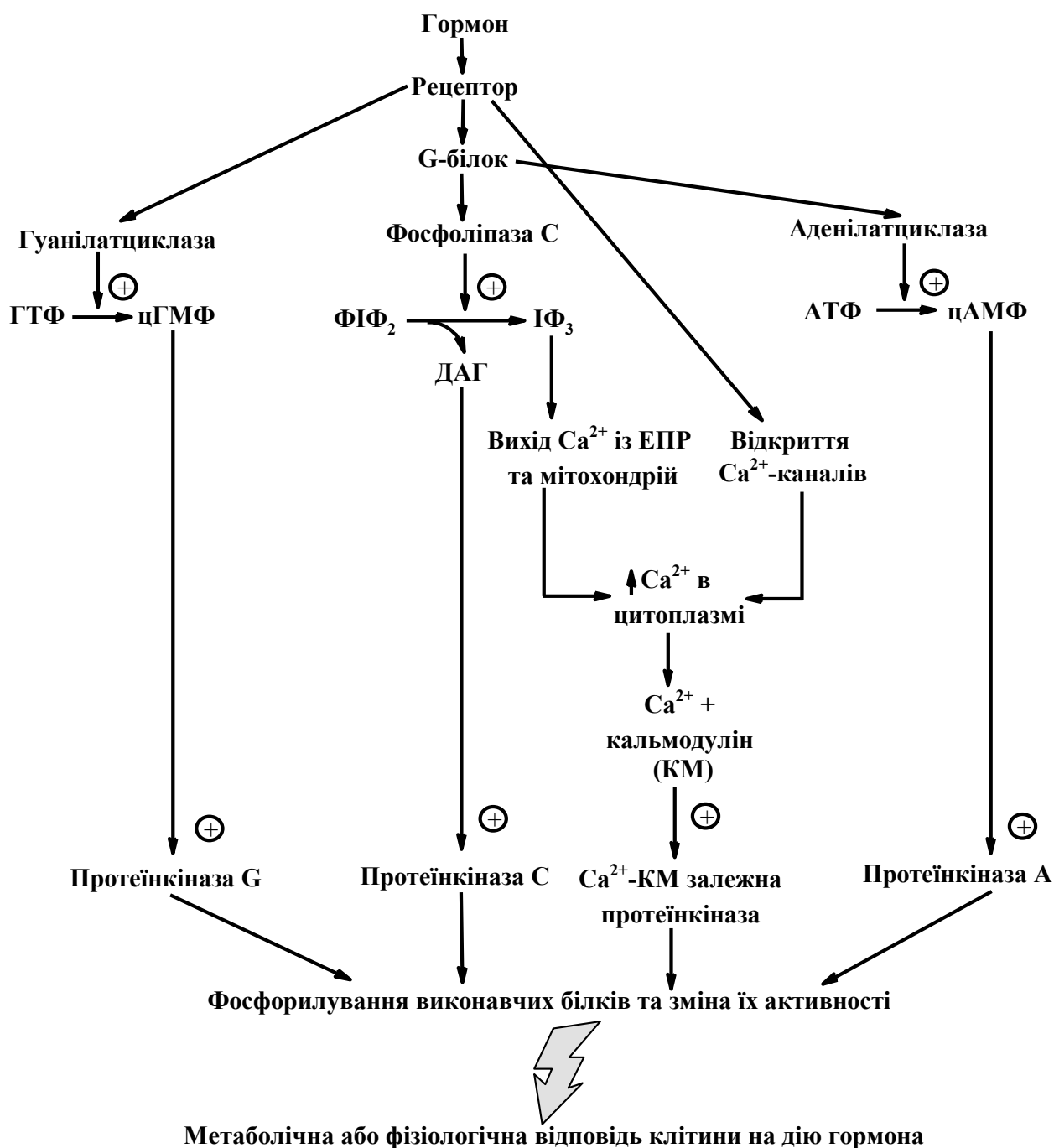
3. Фосфоінозитидний та диацилгліцериновий месенджер.

ДАГ активує протеїнкіназу С, яка в свою чергу фосфорилує виконавчі білки. З активацією протеїнкінази С пов'язана дія факторів росту, регуляція проліферації клітин.

ІФ₃ сприяє виходу кальцію з цистерн ендо- чи саркоплазматичного ретикулуму, мітохондрій, зростанню його вмісту в цитозолі, взаємодію кальцію з кальмодуліном (одна молекула кальмодуліну зв'язує 4 іона Ca^{+2}) з утворенням кальцій-кальмодулінового комплексу. Останній активує Ca^{+2} -кальмодулінзалежні протеїнкінази, які фосфорилують виконавчі білки.

4. Кальцій-кальмодуліновий месенджер. Багато нейромедіаторів та гормонів при взаємодії з рецепторами (іонотропними) викликають відкриття кальцієвих каналів плазматичної мембрани та заходження кальцію в цитоплазму, який зв'язується з білком кальмодуліном. Комплекс Ca^{+2} -кальмодулін активує відповідні протеїнкінази, які фосфорилують ряд виконавчих білків.

Схема мембранного механізму дії гормонів



II. Цитозольний механізм передачі сигналу гормонами ліпідної природи. Характерний для кортикостероїдів, статевих та тиреоїдних гормонів, простагландинів, гормональних форм вітамінів А та D₃.

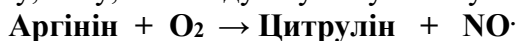
Етапи цитозольного механізму дії гормонів

1. Проникнення гормону в клітину.
2. Зв'язування з цитозольним рецептором з утворенням гормон-рецепторного комплексу.
3. Транслокація гормон-рецепторного комплексу в ядро.
4. Взаємодія комплексу зі специфічною ділянкою ДНК (енхансером або атенуатором).
5. Активація (при зв'язуванні з енхансерами) або пригнічення транскрипції (при зв'язуванні з атенуаторами) специфічних генів і відповідно синтезу білків.
6. Метаболічна та фізіологічна відповідь клітини на вплив гормону.

III. Інші сигнальні молекули як месенджери клітинних комунікацій та апоптозу

1. Активні форми кисню. До них відносяться: супероксидний аніон радикал ($\cdot\text{O}_2^-$), пероксид водню (H_2O_2), гідроксильний радикал ($\cdot\text{OH}$), гіпохлорит іон (ClO^-). Вони змінюють активність виконавчих білків шляхом їх окисної модифікації, активують апоптоз, викликають перекисне окислення ліпідів.

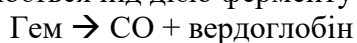
2. Нітроген азоту. Оксид азоту (нітроген оксид, NO) утворюється з аргініну, кисню та NADPH під впливом ферменту синтетази оксиду азоту (NOS), який потребує 6 кофакторів - ФМН, ФАД, тетрагідробіоптерину, гем, кальмодуліну і глутатіону.



Ефект $\text{NO} \cdot$ реалізуються через активацію розчинної гуанілатциклази і утворення цГМФ. Оксид азоту розслабляє гладенькі м'язи, розширює судини, знижує агрегацію тромбоцитів, відноситься до нейромедіаторів та медіаторів запалення, активує апоптоз.

3. Пероксинітрит. Пероксинітрит це активна короткоживуча частинка, яка утворюється при взаємодії оксиду азоту з супероксидним радикалом $\text{NO} \cdot + \cdot\text{O}_2^- \rightarrow \square\square\text{ONOO} \cdot$. Приймає участь в регуляції активності білків через їх нітрування та окислення. Виявляє цитотоксичний ефект, стимулює апоптоз.

4. Монооксид вуглецю. CO утворюється під дією ферменту гемоксигенази на гем.



Його ефект реалізується через активацію розчинної гуанілатциклази і утворення цГМФ. Функція CO полягає в розслабленні судин, жовчних каналців, гальмуванні моторики кишечника, активації агрегації тромбоцитів.

5. Ейкозаноїди. Ейкозаноїди є похідними арахідонової кислоти. Остання утворюється з фосфоліпідів при дії на них ферменту фосфоліпази A_2 . Із арахідонової кислоти під дією циклооксигенази синтезуються простагландини, простацикліни й тромбоксани, а під впливом ліпооксигенази - лейкотрієни

Біологічні функції ейкозаноїдів

- Простагландини E_2 - викликають розслаблення гладеньких м'язів, зниження артеріального тиску, скорочення матки, гальмування секреції соляної кислоти.
- Простагландини F_2 - викликають скорочення гладеньких м'язів, підвищення артеріального тиску, скорочення матки.
- Простацикліни володіють вазодилатуючою та антиагрегантною діями.
- Тромбоксани стимулюють агрегацію тромбоцитів, викликають вазоконстрикцію, є медіаторами запалення разом з простагландинами та простациклінами.
- Лейкотрієни - медіатори алергії.

6. Сфінгозин та цераміди. З мембранних сфінголіпідів під впливом ферменту сфінгомелінінази утворюється церамід, який за участю церамідази перетворюється на сфінгозин. Дані месенджери активують протеїнкінази, що фосфорилують фактори транскрипції. Тому дія цих месенджерів, як правило, реалізується через регуляцію синтезу білка. Крім того вони відомі як регулятори проліферації клітин та апоптозу.

Сигнальні системи апоптозу

Апоптоз (з грец: *apo* - верхівка, *ptosis* – опущення; апоптоз порівнюють з опаданням листя) - це генетично запрограмована смерть клітини, які по якимось причинам стали небезпечними або непотрібними для організму. Існує два шляхи загибелі клітин: некроз та апоптоз. При **некрозі** клітини набухають, їх мітохондрії та інші органели розширюються (внаслідок порушення роботи іонних каналів та активації лізосомальних протеаз). Далі розриваються внутрішньоклітинні і плазматичні мембрани, вміст клітини потрапляє у позаклітинне середовище і викликає запальний процес. За умов **апоптозу** клітина зморщується, фрагментується на апоптичні тільця, які фагоцитуються макрофагами, що не викликає розвитку запалення.

Значення апоптозу

I. Фізіологічне

- Участь в ембріогенезі (забезпечує видалення перетинок між пальцями у плода, формування порожнин в органах, загибель нейронів, які не встановили синаптичні контакти та ін.).

- Забезпечує гормон-залежну інволюцію органів у дорослих (загибель клітин ендометрію під час менструації, атрезія фолікулів яєчників під час менопаузи, загибель лактоцитів після припинення лактації).
- Підтримує сталість клітинного складу в тканинах з інтенсивним поділом (клітини епідермісу, слизових оболонок).
- Викликає загибель “відпрацьованих” клітин (лімфоцитів після завершення імунної відповіді та ін.).

2. Роль в патології

- Пригнічення апоптозу відмічається при пухлинних захворюваннях, а його посилення при запальних, ішемічних, алергічних, нейродегенеративних та інших хворобах.
- В залежності від механізму ініціювання апоптозу розрізняють рецептор-залежний (при наявності на мембрані рецептора смерті) і рецептор-незалежний апоптоз.

Індуктори рецептор-залежного апоптозу

1. Fas-ліганд (Fas-L) – інтегральний білок Т-лімфоцитів.
2. Фактор некрозу пухлини (ФНП) – інтегральний білок плазматичної мембрани природних Т-кілерів.
3. Інтерлейкіни-1, -2, -6, інтерферони.

Індуктори рецептор-незалежного апоптозу

1. Активні форми кисню та оксид азоту.
2. Цераміди, сфінгозин.
3. Перфорини і гранзими (перфорини це білки, які утворюють канал в мембрані клітини-мішені, куди проникають гранзими - проапоптичні протеази).
4. Ксенобіотики (наприклад, доксорубіцин та інші цитостатики).

Механізми рецептор-залежного та незалежного апоптозу

I. Фаза ініціації. Суть її полягає в активації “суїцидальних” ферментів – каспаз (в клітині їх більше 10), які містять в активному центрі залишки цистеїну та аспартату (caspases – cysteinyl aspartate-specific proteinases). Існує два шляхи такої активації: рецепторопосередкований та рецептор-незалежний.

1. Рецепторопосередкований шлях пов’язаний з впливом відповідних індукторів на плазматичні рецептори “смерті”, що активує синтез в цитоплазмі адапторних білків, які стимулюють каспазу-8. Остання через активацію ряду каспаз стимулює виконавчу каспазу-3.

2. Рецепторнезалежний шлях. Під впливом відповідних індукторів відбувається відкриття пор мітохондрій внаслідок:

- окислення компонентів мембран мітохондрій;
- активації мембранної сфінгомелінази, що призводить до утворення вторинних месенджерів - сфінгозинів та церамідів, які знижують трансмембранний мітохондріальний потенціал
- індукції синтезу білка p-53, який інгібує синтез антиапоптозного білка bcl-2 та стимулює утворення проапоптичного білка bax (змінює конформацію білків, які закривають пори мітохондрій).

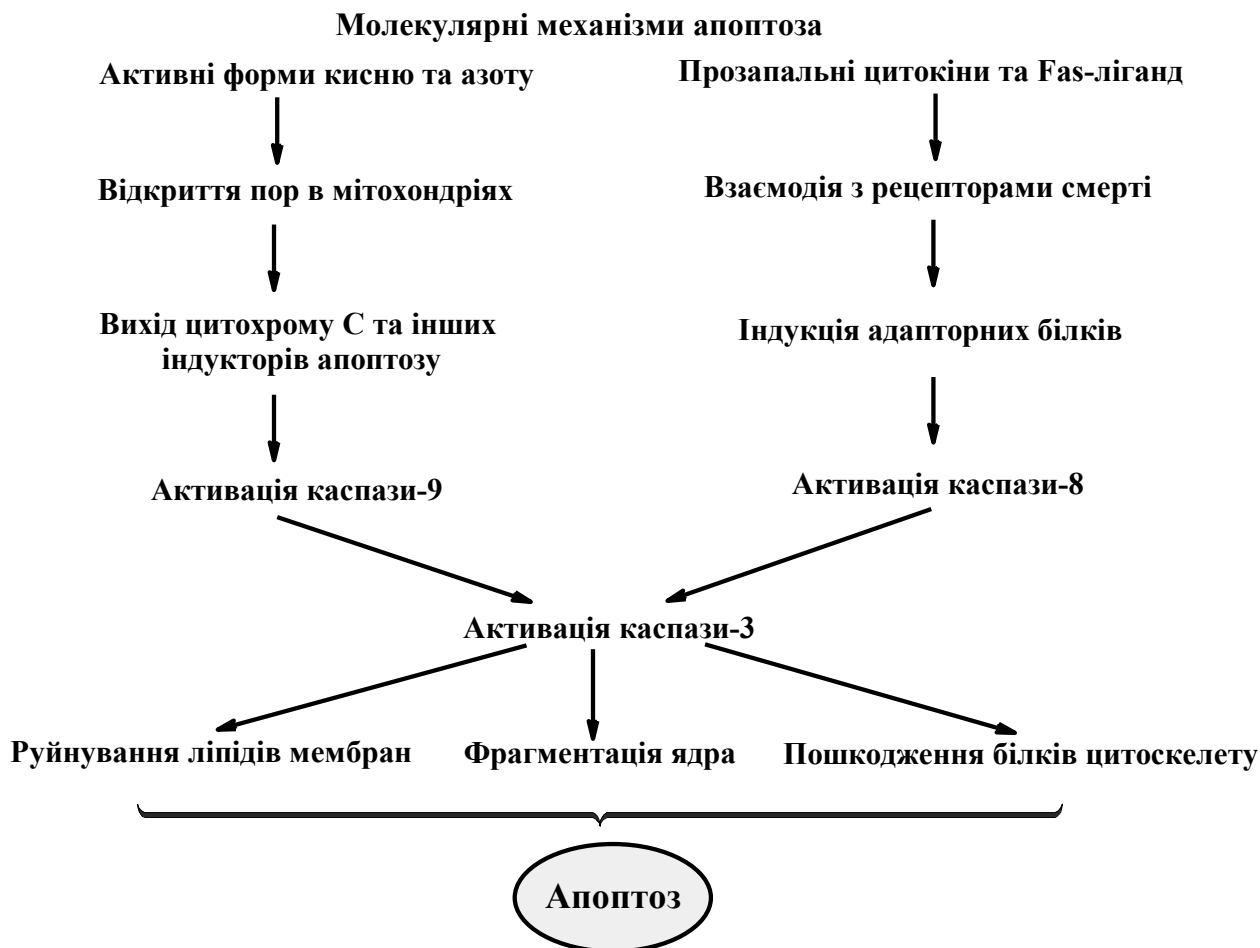
Через відкриті пори мітохондрій витікає цитохром-С та інші речовини, які активують каспазу-9, стимулює виконавчу каспазу-3.

II. Фаза вбивання (“екзекуції”). Активна каспаза-3 викликає:

- розщеплення мембранних ліпідів (так як активує фосфоліпазу A₂);
- пошкодження білків цитоскелету;
- фрагментацію ДНК (оскільки активує ДНК-азу).

Внаслідок цього клітина розпадається на окремі апоптичні тільця.

III. Фаза вилучення загиблих клітин. Апоптичні тільця фагоцитуються макрофагами. Важливе значення цього етапу полягає в тому, що своєчасний фагоцитоз загиблих клітин запобігає їхньому некрозу, виходу з клітин лізосомальних ферментів і розвитку запалення.



Гормональна регуляція метаболізму та фізіологічних функцій клітини

I. Гормони центральних утворень ендокринної системи

1. Гормони гіпоталамуса.

Нейросекреторними (нейроендокринними) клітинами ядер гіпоталамуса виділяються ліберини (релізінг-гормони (release – звільняти)) і статини. Відкриті американськими біохіміками Гійменом і Шаллі (Нобелівська премія 1977 року).

За хімічною природою це олігопептиди, що складаються з 3-5 амінокислот і синтезуються нерибосомальним шляхом.

Механізм дії очевидно мембранний (переважно через аденілатциклазу).

Відомо 7 ліберинів, що активують синтез певних гормонів гіпофізу і 3 статини, які гальмують синтез відповідних гормонів гіпофізу.

Ліберини

1. Соматоліберин (С-РГ) - стимулятор синтезу і секреції соматотропіну (СТГ).
2. Кортиколіберин (К-РГ) – стимулятор синтезу і секреції кортикотропіну (АКТГ).
3. Тироліберин – стимулятор синтезу та секреції тиреотропіну (ТТГ).
4. Гонадоліберин (Гн-РГ) – стимулятор синтезу гонадотропних гормонів (ГТГ).
5. Пролактоліберин – стимулятор синтезу та секреції пролактину.
6. Меланоліберин – стимулятор синтезу та секреції меланотропіну (МСГ).

Статини

1. Соматостатин гальмує синтез і секрецію соматотропіну (СТГ).
2. Пролактостатин – гальмує синтез та секрецію пролактину.
3. Меланостатин – гальмує синтез та секрецію меланотропіну (МСГ).

2. Гормони гіпофіза

A. Гормони аденогіпофіза.

За своєю природою є білками або пептидами. *Механізм дії:* мембранний (переважно через аденілатциклазу). Поділяються на 3 групи:

- Група гормону росту: соматотропін, пролактин, ХС (хоріонічний соматомастотропін).

- Група тропних гормонів глікопротеїнової природи: тиреотропін (ТТГ), гонадотропіни (ГТГ), ХГ (хоріонічний гонадотропін).
- Група похідних ПОМК (проопіомеланокортину): кортикотропін (АКТГ), ліпотропіни (ЛТГ), меланотропіни (МСГ), ендорфіни (дивись лекцію №1).

I. Група гормону росту. Поліпептиди з ростостимулюючими та лактогенними властивостями.

Гормон росту (соматотропін, СТГ- соматотропний гормон)

Білок із 191 амінокислоти. Особливо активно виділяється на початку сну. У чоловіків перепадає в секретії СТГ в кілька разів перевищують такі у жінок (чоловічий та жіночий тип секретії СТГ). Біологічна дія реалізується через посередники – соматомедина

Біологічна функція:

1. Ростостимулююча активність: стимулює ріст кісток переважно в довжину, хрящів
2. Метаболічна активність
 - стимулює біосинтез білків, активуючи транспорт амінокислот в клітини та процеси трансляції в м'язах, хрящах, кістках, печінці;
 - викликає гіперглікемію, гальмує транспорт глюкози в клітини, стимулює глюконеогенез;
 - активує ліполіз і вихід жирних кислот в кров.
3. Лактогенна активність: стимулює синтез та секрецію молока. (інсуліноподібні фактори росту 1 та 2).

Гіпофункція СТГ з дитинства веде до гіпофізарного нанізму або карликовості. Причиною частіше є блокада рецепторів на клітинах–мішенях СТГ. Тому терапія гормоном росту у карликів не ефективна.

Гіперфункція СТГ з дитинства веде до гігантизму, а у дорослих до акромегалії (непропорційний розвиток кісток скелету та внутрішніх органів). Причиною гіперфункції частіше є пухлина аденогіпофізу.

Пролактин (лактотропін, маотропін, лютеотропний гормон)

Біологічні функції:

1. Лактогенна активність.
2. Лютеонізуюча активність – стимулює утворення жовтого тіла та секрецію ним прогестерону.

Надмірний синтез пролактину при пухлинах аденогіпофіза викликає аменорею та галакторею у жінок.

Хоріонічний соматоматотропін (ХГ, або плацентарний лактоген)

Біологічні функції:

1. Ростостимулююча активність: сприяють росту плода
2. Лактогенна активність.
3. Лютеонізуюча активність – стимулює утворення жовтого тіла та секрецію ним прогестерону.

2. Група тропних гормонів глікопротеїнової природи аденогіпофіза. Стимулюють функцію периферійних ендокринних залоз.

- Тиротропін (ТТГ- тиреотропний гормон) – стимулятор синтезу йодтиронинів в щитовидній залозі.
- Гонадотропіни (ГТГ- гонадотропні гормони). Розрізняють :
 - Фолітропін (ФСГ–фолікулостимулюючий гормон) стимулює дозрівання фолікулів в яєчниках у жінок і сперматогенез у чоловіків.
 - Лютропін (ЛГ– лютеїнізуючий гормон). Стимулює у жінок овуляцію та утворення жовтого тіла, а у вагітних - розвиток жовтого тіла та продукцію прогестерону. У чоловіків стимулює синтез тестостерону в клітинах Лейдіга.
 - Хоріонічний гонадотропін (ХГ) синтезується трофобластами плаценти, яка є тимчасовим ендокринним органом, має властивості подібні ЛГ.

3. Група гормонів аденогіпофіза, що є продуктами посттрансляційного процесінгу проопіомеланокортину

- Кортикотропін (АКТГ- адренкортикотропний гормон). Пептид з 39 амінокислот. Активує синтез глюкокортикоїдів та частково андрогенів і мінералокортикоїдів в корі наднирників, стимулюючи проліферацію клітин кори наднирників; має меланоцитстимулюючу дію.
- β , γ -Ліпотропіни (ЛПГ – ліпотропні гормони). Активність невелика, стимулюють ліполіз в жировій тканині, проміжні продукти в синтезі ендорфінів.
- α , β , γ -Меланотропіни (МСГ – меланоцитостимулюючі гормони). Стимулюють активність меланоцитів шкіри, посилюють пігментацію шкіри, через активацію ферменту тирозинази, що перетворює тирозин в пігменти – меланіни.

В. Гормони середньої частки гіпофіза. Проміжна частка гіпофізу активна лише в ембріональному періоді і пізніх стадіях вагітності і продукує меланотропіни з ПОМК.

С. Гормони задньої частки гіпофіза (нейрогіпофіза). Синтезуються в нейросекреторних клітинах супраоптичного та паравентрикулярного ядер гіпоталамуса і транспортуються в задню частку гіпофіза разом з білком нейрофізином. Синтез рибосомальний.

Вазопресин (АДГ- антидіуретичний гормон)

Циклічний пептид з 9 амінокислот. Регуляція секреції: - нервова та метаболічна (через зміну осмотичного тиску). Механізм дії: мембранний. Є два типи рецепторів для вазопресину: V_1 -рецептори розташовуються на мембранах гепатоцитів, гладеньких м'язів судин, тромбоцитів (через них індукується фосфоінозитидний механізм трансдукції сигналу); V_2 -рецептори – на мембранах епітеліальних клітин трубочок та петель Генле нирок (індукують аденілатциклазний механізм трансдукції сигналу).

Біологічні ефекти АДГ

- ниркові - зменшує діурез, адже стимулює реабсорбцію води в ниркових канальцях. АДГ активує гіалуронідазу, яка викликає деполімеризацію гіалуронової кислоти, що призводить до підвищення проникливості канальців нирок для води. Затримуючи воду в організмі, АДГ зменшує осмотичний тиск в крові і тканинах.
- позаниркові -, стимулює скорочення гладеньких м'язів судин і підвищує артеріальний тиск, прискорює агрегацію тромбоцитів, стимулює глікогеноліз, сприяє запам'ятовуванню та відтворенню інформації (мне стичний гормон);

При зниженні синтезу вазопресину або зменшенні чутливості рецепторів на клітинах-мішенях до гормону виникає нецукровий діабет (diabetes insipidus), при якому діурез може сягати 20 л/добу, а питома вага сечі низька. Лікується витяжкою гормонів задньої долі гіпофіза (пітуїтрином) або вазопресином.

Окситоцин.

Циклічний пептид з 9 амінокислот. Механізм дії мембранний через гуанілатциклазну систему. *Біологічні ефекти:*

- ✓ у жінок - активує скорочення гладеньких м'язів матки, використовується для стимуляції пологів; стимулює лактацію (виділення молока) після пологів.
- ✓ у чоловіків – стимулює скорочення гладеньких м'язів сім'яносних протоків

Окситоцин є амнестичним гормоном - погіршує запам'ятовування та відтворення інформації.

3. Гормони епіфіза – “третє око”.

Ці гормони синтезуються пінеалоцитами (нейроендокриноцитами) разом з нейромедіаторами. До них належать:

- регуляторні олігопептиди (біля 40) – аналоги ліберинів гіпоталамуса і тропних гормонів гіпофіза, доповнюючі дію останніх;
- серотонін (продукт декарбоксилування 5-окситриптофану)
- мелатонін (продукт ацетилювання і метилування серотоніну).

Серотонін переважно синтезується в світлу частину доби, а мелатонін - в темну частину.

Мелатонін є синхронізатором циркадних ритмів, регулятором сну та функції статевих залоз, потужний антиоксидант. Він пригнічує синтез гонадоліберинів, кортиколіберинів та тиреоліберинів.

Серотонін є нейромедіатором ЦНС, але синтезується і апудоцитами 12-палої кишки, тромбоцитами, мастоцитами сполучної тканини. Викликає скорочення гладеньких м'язів судин та бронхів; є медіатором запальних та алергічних реакцій, покращує настрій.

II. Гормони периферійних ендокринних залоз

1. Гормони щитовидної залози.

Продукуються тироцитами та нейроендокринними С клітинами.

Гормони тироцитів (ендокриноцитів).

Тиреоїдні гормони (йодтироніни) представлені похідними тирозину- дийодтироніном, трийодтироніном (Т₃), тетраїодтироніном (Т₄ або тироксин). В щитовидній залозі йодтироніни знаходяться в комплексі з глікопротеїном (йодтиреоглобуліном або колоїдом).

Біосинтез:

1 етап - поглинання тироцитами йодидів з крові та окислення йодпероксидазою до молекулярного йоду ($2I^- \rightarrow I_2$);

2 етап - синтез білку тиреоглобуліну (глікопротеїн);

3 етап - йодування тирозинових залишків в тиреоглобуліні. Спочатку утворюється монойодтирозин, далі дийодтирозин. Якщо конденсуються монойодтирозину та дийодтирозин, то утворюється трийодтиронін (Т₃), а якщо два залишки дийодтирозину - тироксин (тетраїодтиронін, Т₄);

4 етап - секреція йодтиреоглобуліну в просвіт фолікула і зберігання у складі колоїду;

5 етап - секреція Т₃ та Т₄ в кров після гідролізу йодтиреоглобуліну катепсинами.

Інактивація: здійснюється шляхом дейодування і дезамінування Т₃ та Т₄.

Механізм дії: через цитозольні рецептори клітин-мішеней.

Біологічні ефекти

- Підвищують основний обмін, посилюючи поглинання кисню і роз'єднують окислювальне фосфорилування, гальмуючи генерацію $\Delta\mu H^+$ і синтез АТФ.
- Стимулюють катаболізм білків, жирів, вуглеводів (підвищують вміст глюкози, жирних кислот і амінокислот в крові)
- Стимулюють морфогенез - ріст тіла, розвиток і диференціацію мозку (в перші три роки життя)
- Активують серцево-судинну діяльність, оскільки підвищують чутливість рецепторів до катехоламінів.

Гіпофункція щитовидної залози з дитинства приводить до **кретинізму**, який проявляється психічною і фізичною недорозвиненістю. У дорослих гіпофункція проявляється **гіпотиреозом** (мікседема як крайній варіант), що супроводжується уповільненням катаболізму білків, жирів, вуглеводів (ожирінням, гіпоглікемією), набряками, сонливістю, апатією, зниженням температури, артеріального тиску, брадикардією. Лікується гормонами щитовидної залози (замісна терапія).

Ендемічний зоб – компенсаторне розростання щитовидної залози при недостатньому надходженні йоду з водою та їжею (частіше в гірських місцевостях). Лікують препаратами йоду, для профілактики вживається йодована сіль.

Гіперфункція проявляється - тиреотоксикозом або Базедовою хворобою. Причиною її є частіше посилення секреції ТТГ гіпофіза. Проявляється посиленням катаболізму білків, жирів, вуглеводів (схуднення, негативний азотистий баланс, гіперглікемія), підвищенням температури тіла (внаслідок роз'єднання окислювального фосфорилування), тахікардією, зростанням артеріального тиску. Лікується антагоністами йодтиронінів (мерказолілом).

Гормони паращитовидної залози та нейроендокринних С клітин щитовидної залози розглянуті в кінці лекції

3. Гормони наднирників

А. Гормони мозкового шару наднирників

До них належать катехоламіни (біогенні аміни): **дофамін, норадреналін, адреналін**. Місце синтезу хромафінні клітини (нейроендокринні) наднирників, параганглії симпатичної нервової системи, адренергічні структури ЦНС. Синтез катехоламінів відбувається шляхом гідроксилювання, декарбоксілювання і метилування тирозину. Інактивація катехоламінів здійснюється

шляхом дезамінування моноаміноксидазою або метилуванням по гідроксильній та амінній групах ферментами O-метил- та N-метилтрансферазами.

Норадреналін в більшій мірі нейромедіатор, ніж гормон: основне місце синтезу – нейрони ЦНС.

Адреналін більше гормон, ніж нейромедіатор: основне місце синтезу – мозковий шар наднирників.

Регуляція секреції адреналіну: нервова, рівень адреналіну різко зростає при дії стресових факторів (страх, фізичне, психічне перевантаження). Метаболічна регуляція здійснюється під впливом зміни концентрації глюкози в крові, зокрема гіпоглікемія стимулює секрецію адреналіну.

Механізм дії адреналіну і норадреналіну мембранний. Виділяють α_1 і α_2 (переважають в судинах шкіри і сфінктерах ШКТ), а також β_1 (містяться в основному в серці) і β_2 рецептори (зосереджені в бронхах, кишечнику, матці, судинах скелетних м'язів). При сполученні адреналіну і норадреналіну з β – рецепторами, активується аденілатциклаза, з α_2 – пригнічується активність аденілатциклази, з α_1 – активується фосфоліпаза С.

Біологічні ефекти адреналіну (норадреналіну):

1. Кардіотонічна дія: збільшення сили, частоти серцевих скорочень, збудливості та провідності
2. Пресорна дія: скорочення гладеньких м'язів судин і підвищення артеріального тиску.
3. Метаболічна дія:
 - мобілізація глюкози і гіперглікемія (стимулює розпад і гальмує синтез глікогену)
 - мобілізація жирів (стимулює розпад тригліцеридів, підвищує вміст в крові жирних кислот).

Ефекти дофаміну

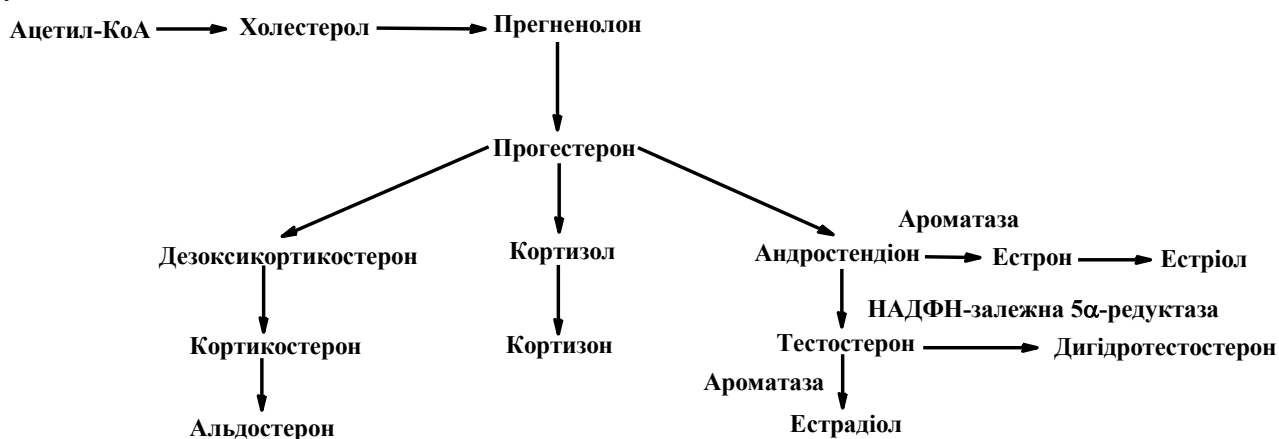
Має близьку до адреналіну дію, але на відміну від нього розширює судини нирок, збільшує діурез та натрійурез.

В. Гормони коркового шару наднирників (кортикостероїди)

За біологічною функцією їх поділяють на:

- глюкокортикостероїди – кортизол, кортизон, кортикостерон (синтезуються в пучковій зоні кори наднирників)
- мінералокортикостероїди – альдостерон, 11-дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон (утворюються в клубочковій зоні кори наднирників).

В крові найбільше кортизолу та альдостерону. В основі хімічної будови кортикостероїдів лежить ядро прегнану (C₂₁-стероїди). Біосинтез стероїдних гормонів відбувається з холестерину.



Інактивація: Перетворення до 17-кетостероїдів, що екскретуються з сечею.

Механізм дії через цитозольні рецептори клітин-мішеней стероїдні гормони впливають на експресію відповідних генів.

Біологічні ефекти глюкокортикоїдів

1. Гіперглікемічна дія за рахунок активації експресії ферментів глюконеогенезу, пригнічення окислення глюкози в тканинах, гальмування синтезу глікогену.

2. Посилення катаболізму білків і перетворення амінокислот в глюкозу (глюконеогенез), адже глюкокортикоїди активують експресію амінотрансфераз.
3. Активація ліполізу через стимуляцію секреції адреналіну і соматотропіну.
4. Посилення еритропоезу та синтезу гемоглобіну через активацію експресії еритропоетину.
5. Ліпокортинові ефекти (пов'язані з індукцією синтезу ліпокортину під впливом глюкокортикоїдів), являються високодозовими, тобто виникають при високих концентраціях гормонів у крові. Ліпокортин інгібує фосфоліпазу A₂ і тому пригнічує синтез арахідонової кислоти, внаслідок чого не утворюються простагландини, простацикліни і тромбоксани. Дані ефекти включають:
 - протизапальну дію;
 - протиалергічну дію;
 - жарознижувальну дію;
 - антиагрегантну дію;
 - підвищення шлункової секреції;
 - гіпертензивну дію.

Глюкокортикоїди разом з адреналіном приймають участь у формуванні стресового синдрому. При дефіциті глюкокортикоїдів виникає хвороба Аддісона (гіпоглікемія, гіпотензія, м'язова слабкість, пігментація шкіри), при надлишковому синтезі – синдром Іценка-Кушинга або стероїдний діабет (клініка – протилежна хворобі Аддісона). В медицині використовують десятки синтетичних аналогів глюкокортикоїдів (преднізолон, дексаметазон та інші) як протизапальні та антиалергічні препарати.

Біологічні ефекти мінералокортикоїдів

1. Ниркові ефекти: затримують Na⁺ в організмі, стимулюючи його реабсорбцію в дистальних відділах каналців нефрону (активують експресію білків, що транспортують натрій), але виводять K⁺ і H⁺ з сечею. Підвищують осмотичний тиск в крові і в тканинах, затримуючи натрій та воду в організмі.
2. Позаниркові ефекти: впливають на слинні, потові залози, дистальні відділи товстої кишки і викликають затримку натрію в організмі та виведення калію.

Гіперфункція – гіперальдостеронізм, який проявляється затримкою натрію і води в організмі, підвищенням тиску та набряками.

III. Гормони органів змішаних функцій

1. Статеві гормони (сексгормони або сексагени)

A. Жіночі статеві гормони

Контроль секреції здійснюється через тропні гормони аденогіпофіза – ФСГ та ЛГ.

Естрогени (естрадіол, естрон та естріол)

Синтезуються в першій половині менструального циклу ендокриноцитами фолікулів яєчників (під впливом ФСГ); частково в сітчастій зоні кори наднирників і плаценти. Синтез естрогенів йде з холестерину, через стадію прегненолону, прогестерону, 17-альфа-гідроксипрогестерону та андрогенів. Ключову роль в перетворенні андрогенів в естрогени відіграє ароматаза (цитохром P450). Механізм дії – через цитозольні рецептори і регуляцію транскрипції відповідних генів. Естрогеноподібні властивості мають рослинні стероїди – фітоестрогени та отрутохімікати типу ДДТ.

Естрогени інактивуються шляхом кон'югації і екскретуються з сечею у вигляді сульфатних та глюкуронідних метаболітів.

Біологічні ефекти естрогенів

1. Диференціація та підтримання функції репродуктивної системи, формування вторинних статевих ознак
3. Регуляція змін в слизовій оболонці матки і піхви під час менструального циклу.
4. Забезпечують інтенсивний ріст м'язів матки та систем протоків молочної залози під час вагітності.
5. Екстрагенітальні ефекти:
 - затримують солі кальцію і фосфору в кістках, тому при дефіциті естрогенів розвивається остеопороз;

- володіють антиоксидантною дією і підвищують стійкість жінок до судинних захворювань, покращують концентрацію в крові ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).

Патологія. При гіпофункції яєчників у жінок виникають явища маскулізації (борода, вуса, грубий голос). Надмірний синтез естрогенів в матці та молочній залозі є фактором ризику пухлин в цих органах. Інгібітори ароматази (тамоксифен) є засобами для лікування раку молочної залози.

Прогестагени

Основним гормоном є прогестерон, який синтезується в другій половині менструального циклу жовтим тілом (під впливом ЛГ) і під час вагітності плацентою. Прогестерон є проміжним продуктом в синтезі, як кортикостероїдів так і статевих стероїдів і утворюється у всіх стероїдогенних тканинах. Механізм дії – через цитозольні рецептори і регуляцію транскрипції відповідних генів. Інактивується через перетворення в 17-кетостероїди, які екскретуються з сечею.

Біологічні ефекти прогестагенів

1. Прогестерон готує матку та інші статеві органи до імплантації заплідненої яйцеклітини та розвитку вагітності.
2. Блокує скорочувальну активність матки під час вагітності та стимулює ріст залозистого епітелію молочних залоз.

Міnorні жіночі статеві гормони

Утворюються в яєчниках. До них належать:

1. **Інгібін** – пригнічує утворення ФСГ в аденогіпофізі.
2. **Релаксин** – розм'якшує лобкове зрощення, тазові зв'язки, шийку матки, гладкі м'язи матки.

В. Чоловічі статеві гормони

Андрогени

Головним з них є тестостерон. Синтезуються в клітинах Лейдіга (поодинокі ендокриноцити) яєчок і частково в сітчастій зоні кори наднирників з холестерину. За хімічною природою є похідними андростану (C₁₉-стероїди). Інактивуються до 17-кетостероїдів, які екскретуються з сечею. Секреція регулюється через гонадотропні гормони – ФСГ та ЛГ. Максимум продукції 7-9 година ранку. Механізм дії – через цитозольні рецептори і регуляцію транскрипції відповідних генів. В клітинах-мішенях тестостерон відновлюється 5-альфа-редуктазою до активної форми – дигідротестостерону.

Біологічна роль

1. диференціація і функціонування репродуктивної системи, формування вторинних статевих ознак;
2. контроль сперматогенезу;
3. анаболічна дія: стимуляція синтезу білків в м'язах і збільшення їх маси. Деякі синтетичні стероїди (ретаболіл, нерабол) мають переважно анаболічну дію і мінімальну статеву активність.

Патологія – гіпофункція або евнухоїдизм супроводжується фемінізацією, оскільки посилюється продукція жіночих статевих гормонів. Інгібітори 5-альфа-редуктази застосовуються для лікування гіпертрофії та раку простати.

В організмі чоловіків крім тестостерону є також і естрогени. Мішенями естрогенів у чоловіків є сім'яники (регуляція функції клітин Лейдіга), мозок, серцевосудинна система (вазодилатація).

2. Нейростероїди

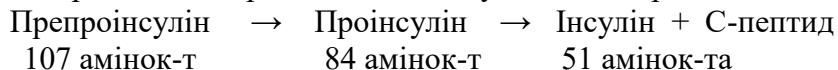
Хоча нервові тканини і є мішенями для дії статевих стероїдів, глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів, які синтезуються в ендокринних залозах, однак мозок має здатність самостійно синтезувати всі відомі стероїдні гормони. Нейростероїди відіграють важливу роль в рості, дозріванні і диференціюванні нервової системи.

3. Гормони підшлункової залози

Інсулін

Гормон β-клітин підшлункової залози. За хімічною природою - білок, структура якого була вперше розшифрована Сенгером (1955), а в 1957р. Сенгер синтезував інсулін, за що отримав Нобелівську премію.

Біосинтез: шляхом трансляції на рибосомах з наступним посттрансляційним процесінгом:



Активний інсулін складається з двох ланцюгів (відповідно 21 та 30 амінокислот), з'єднаних дисульфідними зв'язками. Молекули інсуліну комплекуються з іонами цинку і упаковуються в секреторні гранули. Інактивується інсулін через розпад до амінокислот.

Регуляція секреції: основною є метаболічна (підвищення рівня глюкози та амінокислот в крові є потужним сигналом для утворення інсуліну). Існує також тропна регуляція (стимуляція соматоліберином гіпоталамуса та соматотропіном аденогіпофіза та інгібування соматостатином гіпоталамуса і D-клітин підшлункової залози).

Молекулярні механізми дії інсуліну. Механізм дії інсуліну остаточно не з'ясований., можливо він володіє як мембранним, так і цитозольним механізмом. Клітини-мішені інсуліночутливих тканин містять рецептори для інсуліну типу тирозинкінази, які поєднують в собі одночасно три домени: власне рецептор; G-білок трансдуктор і фермент представлений фосфоліпазою C. При приєднанні молекули інсуліну до тирозинкіназного рецептора, відбувається аутофосфорилування залишків тирозину самої фосфоліпази C, яка містить сайти аутофосфорилування. Цей фермент ініціює утворення месенджерів фосфоінозитидного циклу (ІТФ₃ і ДАГ), мобілізацію кальцію та активацію протеїнкінази C. Остання активує ферменти вуглеводного, білкового та ліпідного обміну.

Біологічна дія

1. Гіпоглікемічна дія - єдиний гормон, що знижує рівень глюкози в крові шляхом:
 - посиленого транспорту, засвоєння та окислення глюкози інсуліночутливими тканинами, посилюючи проникливість клітинних мембран, активуючи транспортер глюкози-4 та активність ферментів гліколізу (гексокінази, фосфоглюкокінази, піруваткінази) та пентозофосфатного циклу в печінці та м'язах;
 - посиленого синтезу глікогену, активуючи глікогенсинтазу;
 - гальмуванням глюконеогенезу за рахунок репресії фосфоенолпіруваткарбоксікінази;
 - гальмуванням розпаду глікогену, викликаючи гідроліз цАМФ фосфодіестеразою, що пригнічує активність глікогенфосфорилази;
2. Анаболічна дія на білковий обмін – стимулює біосинтез білків в м'язах, нирках в сполучній тканині, гальмуючи катаболізм амінокислот та їх перехід в глюкозу
3. Ліпогенна дія інсуліну: стимулює синтез жирних кислот з глюкози та синтез тригліцеридів, гальмуючи ліполіз в адипоцитах та використання продуктів метаболізму ліпідів в синтезі глюкози.
4. Опосередкований вплив на водно-мінеральний обмін – інсулін затримує натрій і воду в організмі, а також виводить калій.
5. Інсулін має ростостимулюючу дію і підсилює ефекти інших ростових факторів в культурах клітин (фактори росту епідермісу, фібробластів)

Патологія. Гіпофункція інсуліну проявляється цукровим діабетом (гіперглікемія, глюкозурія, кетонемія, кетонурія та ін.), а гіперфункція – явищами гіперінсулінізму (різко виражена гіпоглікемія). Інсулінзалежний діабет (1 тип), вимагає введення інсуліну для компенсації порушень обміну. Інсуліннезалежний діабет (2тип) - виникає після 40 років і не потребує введення інсуліну. Є клітини транспорт глюкози в які не контролюється інсуліном - клітини мозку, нервових закінчень, кристалика ока, хряща, кісткової тканини. Тому при цукровому діабеті більшість клітин потерпають від недостатності глюкози, а інсуліннечутливі тканини, навпаки від перевантаження глюкозою, що проявляється нервовими розладами та помутнінням кристалика ока.

Глюкагон

Гормон α -клітин підшлункової залози. За хімічною природою - пептид з 29 амінокислот, синтезується на рибосомах з проглюкагону. Секреція регулюється через рівень глюкози в крові (тип метаболічної регуляції). Біологічна дія глюкагону пов'язана з регуляцією вуглеводного та ліпідного обміну, оскільки він є антагоністом інсуліну. Головна мішень - гепатоцити і адипоцити. Введення глюкагону збільшує рівень глюкози і вільних жирних кислот в крові, внаслідок стимулювання розпаду глікогену та ліполізу жирів.

Біологічні ефекти

- стимуляція глікогенолізу та гальмування синтезу глікогену, через ц-АМФ-залежну активацію глікогенфосфорилази та інгібування глікогенсинтетази;
- активація глюконеогенезу з амінокислот через стимуляцію синтезу фосфоенолпіруваткарбоксікінази;
- посилення ліполізу в жировій тканині, що призводить до виходу жирних кислот в кров.

Гормони, як лікарські препарати.

Види гормонотерапії

- Замісна гормонотерапія (інсулін при діабеті).
- Стимулююча гормонотерапія (гормон росту при затримці росту).
- Блокуюча або гальмівна гормонотерапія (інгібіторами синтезу статевих гормонів лікуються деякі онкологічні захворювання).

Гормональна регуляція гомеостазу кальцію

Загальна характеристика кальцію

Концентрація в сироватці крові складає 2,25-2,7 ммоль/л. Вміст кальцію у десятки тисяч разів вищий у позаклітинній рідині. 99% всього кальцію припадає на кісткову тканину і лише 1% міститься в решті тканин і рідин організму. Розрізняють декілька фракцій кальцію: іонізований (біологічно-активний), неіонізований та зв'язаний з білками.

Обмін кальцію в клітині

Зростання цитозольної концентрації кальцію відбувається внаслідок відкриття кальцієвих каналів плазматичної мембрани і входженню в клітину позаклітинного кальцію (так діють нейромедіатори), або виходу кальцію з внутрішніх депо - цистерн ендо- чи саркоплазматичного ретикулу, мітохондрій під впливом інозитолтрифосфату (утворюється з фосфатиділінозитолдифосфату). Зниження цитозольної концентрації кальцію відбувається за рахунок Ca^{2+} -АТФ-аз.

Механізм дії кальцію

Іони кальцію в цитозолі зв'язується з білком кальмодуліном, який є універсальним посередником ефектів Ca^{+2} . Одна молекула кальмодуліну зв'язує 4 іона Ca^{+2} . Комплекс Ca^{+2} -кальмодулін активує відповідні протеїнази і фосфорилує ряд виконавчих білків, а через цей процес змінює біологічну функцію клітин.

Біологічна роль кальцію

1. Приймає участь в генерації збудження, проведення потенціалу дії та скороченні.
2. Активує фактори згортання крові.
3. Забезпечує міцну структуру кісток і зубів.
4. Є вторинним месенджером в передачі гормонального сигналу.

Гормони-регулятори гомеостазу кальцію

1. Гормон нейроендокринних С- клітин щитовидної залози.

Кальцитонін. Синтезується в рибосомах у вигляді прогормону - препрокальцитоніну.

Регуляція секреції: підвищення концентрації Са і Р в крові є "сигналом" для секреції кальцитоніну.

Механізм дії: мембранний, через аденілатциклазу.

Біологічна роль - регулятор гомеостазу кальцію, фосфору; антагоніст паратгормону. гіпокальціємічний ефект (норма 2,2-2,7 ммоль/л), тобто знижує рівень кальцію в плазмі крові; гіпофосфатемічний ефект, тобто знижує рівень неорганічного фосфору в крові (норма 1-2 ммоль/л);

- В кістковій тканині - стимулює відкладання солей кальцію та фосфору в колагеновий матрикс кісток та зубів, пригнічує резорбцію Са і Р з кісток і зубів, гальмуючи функцію ферментів остеокластів.
- В нирках – гальмує реабсорбцію кальцію та фосфатів.

2. Гормон паращитовидної залози

Паратгормон або паратирин - білок з 84 амінокислот, синтезується в рибосомах у вигляді попередника – пропаратгормону. Секреція паратгормону збуджується при зниженні концентрації кальцію в крові.

Механізм дії – мембранний, через аденілатциклазу та Са-КаМ системи трансдукції сигналу.

Біологічна роль: регулятор гомеостазу кальцію і фосфору, антагоніст кальцитоніну, викликає гіперкальціємію при одночасному зниженні вмісту фосфату в крові.

- В кістковій тканині активує ферменти остеобластів, що викликає вихід кальцію та фосфатів в кров.
- В кишечнику паратгормон стимулює всмоктування кальцію, активуючи синтез кальцитріолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), який на рівні геному стимулює синтез кальційзв'язуючого білка (кальмодуліна) в кишечнику.
- В нирках паратгормон збільшує реабсорбцію кальцію, але пригнічує реабсорбцію фосфатів, викликає фосфатурію і зниження рівня кальцію в крові.

Гіпофункція паращитовидних залоз проявляється спазмофілією (тетанічні судороги скелетних м'язів, на фоні низької концентрації кальцію в крові). Лікується введенням в вену розчину CaCl_2 та паратгормону.

Гіперфункція проявляється резорбцією кальцію і фосфору з кісток і зубів і веде до остеопорозу, переломів кісток, карієсу зубів. Надлишок кальцію в крові приводить до кальцифікації внутрішніх органів та м'язів, утворення сечових каменів.

3. Кальцитріол

Активна форма вітаміну D_3 – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Синтезується із холестеролу: спершу утворюється 7-дегідрохолестерол, який в шкірі під впливом УФ-опромінення перетворюється в кальціол, який в процесі гідроксилювання в печінці та нирках перетворюється в кальцитріол.



Біологічна роль

1. У клітинах кишечника на рівні геному стимулює синтез кальційзв'язуючого білка, який сприяє всмоктуванню кальцію. Крім того кальцитріол забезпечує транспорт фосфат-іонів із кишечника в кров.

2. У фізіологічних концентраціях сприяє відкладанню кальцію в кістковій тканині, при підвищенні концентрації навпаки посилює процеси демінералізації.

3. На рівні геному стимулює проліферацію та диференціацію остеобластів в кістках та гемопоетичних клітин.

3. У нирках збільшує реабсорбцію іонів кальцію і фосфатів.

Гіповітаміноз. Нестача вітаміну Д у дітей до трьох років називається рахітом, виникає при дефіциті вітаміну у харчуванні, недостатньому сонячному опроміненні, захворюваннях нирок і недостатньої продукції паратиреоїдного гормону. Проявляється різноманітними деформаціями скелета (О- та Х-подібні кінцівки, баштовий череп, реберні вервелиці та ін.), гіпотонією м'язів. Біохімічними ознаками рахіту є зниження вмісту кальцію та фосфору в крові, підвищення активності лужної фосфатази. У дорослих недостатність вітаміну Д проявляється остеопорозом (вимивання солей з кісток) і карієсом (особливо у жінок під час вагітності).

ВІТАМІНИ

Основні поняття вітамінології

Історія відкриття вітамінів пов'язана з вивченням ролі різних компонентів їжі в життєдіяльності організму. Російський лікар М.І.Лунін в 1880 році в експериментах на мишах виявив, що крім білків, жирів, вуглеводів, мінеральних солей і води, тваринам необхідні інші компоненти їжі, без яких вони починають хворіти та гинути. Пізніше (1912 рік) польський дослідник

К.Функ виділив з екстракту рисових висівок азотовмісну речовину, що попереджує у птахів хворобу бері-бері і назвав її вітаміном - аміном життя. Термін «вітаміни» став популярним, хоча не всі вітаміни містять азот. В Україні велику роботу по вивченню біохімії авітамінозів, популяризації вітамінів та їх практичному застосуванню виконали видатний біохімік академік А.В Палладін та його учні.

Вітаміни - це низькомолекулярні органічні сполуки, що надходять в організм ззовні в невеликих кількостях (мкг, мг) і які абсолютно необхідні для нормального метаболізму. Синтез вітамінів в організмі відсутній або обмежений, тому вітаміни вважаються незамінними (ессенціальними), мікронутрієнтними факторами харчування. З недостатністю вітамінів в організмі пов'язані такі давно відомі людству захворювання як скорбут (цинга), бері-бері, пелагра та інші. Слід відмітити, що поняття «вітаміни» - видове, тобто для різних видів одна і та ж речовина може бути, або не бути вітаміном. Наприклад, аскорбінова кислота є вітаміном для людини, але не для собаки або щура, оскільки у цих тварин вітамін синтезується в достатніх кількостях (з глюкози). Вітаміни не виконують роль пластичного матеріалу та джерела енергії, тому до вітамінів не відносять незамінні жирні кислоти та незамінні амінокислоти. Хімічна будова кожного вітаміну унікальна, але більшість з них є гетероциклами. Молекули вітамінів як правило мають декілька функціональних груп, що і забезпечує їх високу біологічну активність. Характерно, що більшість вітамінів, що надходять в організм, функціонально не активні - в органах відбувається їх активація шляхом перетворення в коферменті (вітаміни групи В) або гормональні (вітамін D та частково вітамін А) форми. У високих дозах вітаміни можуть використовуватись з лікувальною метою як потужні фармакологічні засоби.

Функції вітамінів

Більшість вітамінів (вітаміни групи В, вітаміни А, К, Е та можливо С) мають властивості каталізаторів і в якості кофакторів можуть діяти у складі відповідних ферментів. Але частині вітамінів притаманні інші спеціалізовані функції, такі як фоторецепція (вітамін А), регуляція певних ланок метаболізму (вітаміни А, D, тіамін), антиоксидантна активність (вітаміни Е, А, С, Р), участь в синтезі глікопротеїнів (вітамін А) та гідроксилюванні багатьох сполук (вітамін С).

Класифікація та номенклатура вітамінів

За фізико-хімічними властивостями вітаміни поділяться на дві групи: **водорозчинні** (вітаміни групи В, вітаміни С і Р) та **жиророзчинні** (вітаміни А, Е, D, К). Існують такі види номенклатури вітамінів:

1. **Тривіальна** номенклатура враховує історичні назви вітамінів. Вітаміни позначаються літерами латинського алфавіту (А, В, РР, С, Р, D, Е, К). Вітаміни групи В також мають нижній цифровий індекс (В₁, В₂ тощо). Окремі вітаміни складаються з групи близьких за хімічною структурою сполук - вітамерів. Вітамери позначаються однією літерою з різними цифровими індексами: вітамери А₁, А₂, D₂, D₃, тощо.

2. **Хімічна:** в цій номенклатурі відображається хімічна будова вітамінів. Наприклад, нікотинамід, кобаламін.

3. **Медицина:** назва характеризує напрямок лікувальної або профілактичної дії вітаміну, наприклад, антискорбутний вітамін, вітамін розмноження.

Перелік вітамінів та найбільш поширені назви:

Водорозчинні вітаміни

Вітамін В₁ (тіамін, антиневротичний вітамін)

Вітамін В₂ (рибофлавін)

Пантотенова кислота (антидерматитний вітамін)

Вітамін РР (ніацин, нікотинава кислота, нікотинамід, антипелагричний вітамін)

Вітамін В₆ (піридоксин, антидерматитний вітамін)

Вітамін Н (біотин, вітамін В₈, антисеборейний вітамін)

Фолієва кислота (фолацин, вітамін В₉, антианемічний вітамін)

Вітамін В₁₂ (кобаламін, антианемічний вітамін)

Вітамін С (аскорбінова кислота, антискорбутний вітамін)

Вітамін Р (вітамін проникності)

Жиророзчинні вітаміни

Вітамін А (ретинол, антиксерофтальмічний вітамін, вітамін росту)

Вітамін D (кальциферол, антирахітний вітамін)

Вітамін Е (α-токоферол, вітамін розмноження)

Вітамін К (філохінон, антигеморагічний вітамін)

Існують ще так звані “**вітаміноподібні**” речовини, які за своїм біологічним значенням близькі до вітамінів, але більшість з них (убіхінон, холін, карнітин, ліпоева кислота, оротова кислота) в нормі синтезуються в організмі в достатній кількості і тому ознак вітамінної недостатності як правило не спостерігається.

Вітамінна недостатність

За недостатнього надходження в організм вітамінів або порушення їх всмоктування та обміну виникають клінічні ознаки вітамінної недостатності, що проявляються в більшій або меншій мірі в залежності від ступеню збіднення тканин вітамінами. Розрізняють *авітамінози*, *гіповітамінози* та *полігіповітамінози*.

Авітамінози – це захворювання, що виникають за глибокої недостатності вітаміну, проявляються яскраво вираженою клінічною картиною і можуть мати фатальні наслідки. В наш час у зв'язку з раціоналізацією харчування класичні аліментарні авітамінози зустрічаються рідко.

Гіповітамінози — це стани, що характеризуються відносною нестачею певного вітаміну, мають стерту або помірно виражену клінічну картину. Гіповітамінози – доволі розповсюджене явище, вони характеризуються загальною слабкістю, зниженням працездатності, зменшенням ефективності лікування основного захворювання, спричиняють його хронізацію. Вітамінний дефіцит як правило знижує активність імунної системи, прискорює старіння організму, збільшує частоту виникнення злоякісних пухлин. За одночасної нестачі кількох вітамінів виникає **полігіповітаміноз**. Це стосується вітамінів, що мають спільні харчові джерела.

Причини виникнення вітамінної недостатності

Існують екзогенні та ендогенні фактори, що відповідають за виникнення вітамінної недостатності.

Екзогенні: 1. недостатній вміст вітамінів у продуктах харчування; 2. неправильне зберігання та кулінарна обробка продуктів; 3. прийом лікарських препаратів, наприклад, антибіотиків, антимікробних засобів (сульфаміди), а також антивітамінів, що здатні порушувати обмін певних вітамінів.

Ендогенні: 1. порушення всмоктування вітамінів при захворюваннях органів шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози та печінки; 2. посилений розпад вітамінів в організмі під час інфекційно-токсичних процесів тощо; 3. порушення утворення активних форм вітамінів при захворюваннях печінки та генетично обумовлених дефектах експресії апоферментів чи ферментів метаболізму вітамінів; 4. фізіологічно висока потреба у вітамінах (дитячий вік, вагітність, лактація, фізичні перенавантаження).

Гіпервітамінози

Гіпервітамінози зумовлені надмірним надходженням вітамінів в організм. Для водорозчинних вітамінів характерним є гострий гіпервітаміноз (вітамінна інтоксикація), обумовлений одноразовим прийомом дуже великої дози вітаміну. Хронічний гіпервітаміноз для водорозчинних вітамінів не характерний, оскільки вони не накопичуються в організмі. Проте відомо, що систематичне вживання гіпердоз вітаміну С може бути причиною утворення оксалатних каменів в нирках. Жиророзчинні вітаміни (А, D, К), окрім гострого отруєння, здатні викликати хронічний гіпервітаміноз, що пов'язано з їх здатністю накопичуватися в організмі. Гіпервітаміноз має неспецифічні прояви у вигляді нудоти, діареї, почервоніння шкіри та інших симптомів, які проходять після припинення вживання відповідних препаратів або продуктів, що містять високі кількості вказаних вітамінів. Відомі випадки смертельного отруєння вітамінами А і D.

Алергічні реакції на вітаміни

При парентеральному введенні вітамінів їх молекули адсорбуються певними білками крові і при цьому можуть утворюватися незвичні для організму структури (антигенні детермінанти), які розпізнаються імунною системою як чужорідні з подальшою імовірною алергічною реакцією.

єю. Серед вітамінів найбільш алергогенним є тіамін, що треба враховувати в клінічній практиці.

Антивітаміни та провітаміни

Антивітаміни – це речовини, що викликають після введення в організм зниження чи повну втрату біологічної активності вітамінів. Виникає феномен “хімічного авітамінозу”. За механізмом дії антивітаміни поділяються на дві групи:

1. Речовини, що є структурними аналогами (антиметаболітами) природного вітаміну і тому можуть включатись замість вітаміну в каталітичну ділянку активного центру ферменту, що призводить до зниження або втрати вітаміном коферментної функцій. Антивітаміни — аналоги тіаміну, рибофлавіну, фолату та інших вітамінів широко використовуються в експериментальних дослідженнях. Приклади медичного застосування антивітамінів та механізми дії:

- протитуберкульозні препарати – гідразиди ізонікотинової кислоти, здатні знижувати активність піридоксинзалежних ферментів;
- протипухлинний препарат метотрексат, аналог птеринового ядра фолієвої кислоти, гальмує активність фолатзалежних ферментів, блокуючи тим самим синтез нуклеїнових кислот і розмноження клітин;
- сульфаніламід — речовини, що включаються замість параамінобензойної кислоти в структуру фолієвої кислоти, порушують функцію останньої, блокують процес ділення мікроорганізмів, а також синтез кишковою мікрофлорою вітамінів групи В;
- кумарини (дикумарол, варфарин) - препарати, що конкурують з вітаміном К і тому гальмують утворення факторів згортання крові. Ці речовини застосовуються в медицині в якості антикоагулянтів непрямої дії.

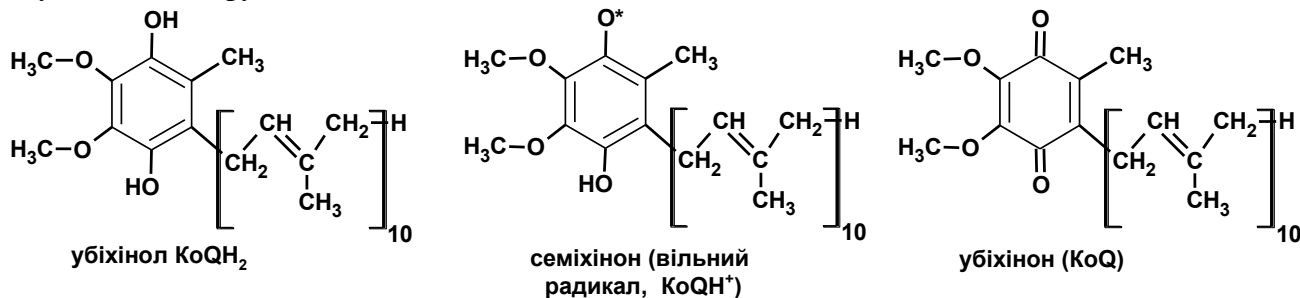
2. Антивітаміни, що порушують всмоктування, транспорт вітамінів та знижують їх біологічну активність. Прикладами є тіаміназа, що руйнує вітамін В₁. Яєчний білок авідин в кишечнику зв'язує біотин з утворенням нерозчинного комплексу, який не засвоюється.

Провітаміни – це речовини, які є попередниками вітамінів в організмі. Приклади: з рослинного пігменту β-каротину в організмі утворюється вітамін А, з амінокислоти триптофану - нікотинамід (вітамін РР).

Вітаміноподібні речовини

Це біологічно активні низькомолекулярні органічні сполуки, які подібно до вітамінів присутні в організмі у невеликих концентраціях та приймають участь в каталітичних та інших процесах. На відміну від вітамінів більшість вітаміноподібних речовин синтезуються в організмі і тому не відносяться до строго необхідних факторів харчування. Не описані ознаки аліментарної недостатності вітаміноподібних сполук. До цих сполук відносять убіхінон, піролхінолінін, інозит, пангамову кислоту, холін, карнітин, ліпоєву кислоту, вітамін U, холін та параамінобензойну кислоту. В зв'язку з високою біологічною активністю вітаміноподібні речовини широко використовуються в медичній практиці, косметології, а також як харчові добавки. Клінічні ефекти, які спостерігаються за призначення вітаміноподібних сполук, не повністю відповідають даним щодо їх участі в біохімічних процесах, що вказує на недостатнє вивчення їх біологічної активності.

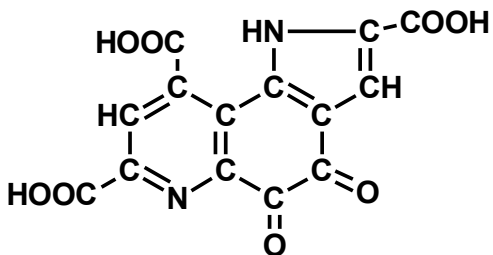
Убіхінон (Коензим Q, КоQ) містить хінон-гідрохінонове ядро та великий гідрофобний ланцюг (у людини - з 10 залишків ізопрену), чим пояснюється його спорідненість до біологічних мембран. В тканинах утворюється з мевалонової кислоти та продуктів обміну фенілаланіну і тирозину. Біохімічні функції: КоQ може легко окислюватись та відновлюватись, є необхідним ком-



понентом дихального ланцюга мітохондрій. Завдяки наявності хінон-гідрохінонової структури може виконувати роль перехоплювача вільних радикалів. Характерно, що для убіхінону до

цього часу не знайдено апоферменту. За деяких станів потреба організму в убіхіноні підвищується. Позитивний клінічний ефект препаратів убіхінону спостерігається при м'язевій дистрофії, захворюваннях міокарду, анеміях.

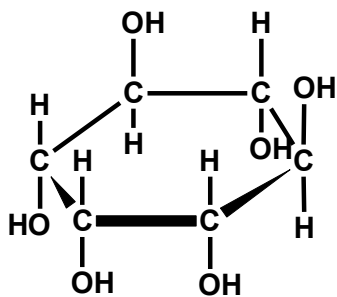
Піролхінолінхінон (PQQ). Хімічно близькою (завдяки наявності хінон-гідрохінонової структури) до КоQ є нещодавно відкрита ще одна вітаміноподібна речовина (PQQ), яка широко



піролхінолінхінон (PQQ)

розповсюджена в природі, входить до складу мікроорганізмів, тканин рослинного та тваринного походження. Ця сполука є складовою частиною нового класу білків - хінопротеїнів, що мають ферментативну активність оксидаз (амінооксидаз, діамінооксидаз, монооксигеназ, диоксигеназ) та декарбоксилаз (глутаматдекарбоксилази, ДОФА-декарбоксилази). Подальші дослідження дозволять виявити харчове значення сполуки та можливості клінічного застосування.

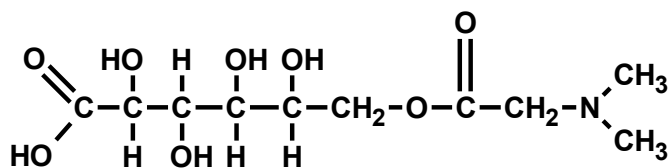
Інозит (інозитол) - шестиатомний циклічний спирт, похідний циклогексану. Міститься у великій кількості в продуктах тваринного (м'ясо, печінка, тощо) та рослинного (хліб, горох) походження. Біохімічні функції: а) входить до складу інозитолфосфатидів, що присутні у всіх тканинах, особливо багата ними нервова тканина; б) ІТФ (інозитол-1,4,5-трифосфат) є месенджером в передачі гормонального сигналу. Він утворюється при дії фосфоліпази С на фосфатидилінозитол-4,5-дифосфат і сприяє вивільненню іонів кальцію з мітохондрій. В медичній практиці використовується в якості ліпотропного фактору та при лікуванні м'язевої дистрофії.



ІНОЗИТОЛ

Пангамова кислота (вітамін B15). Широко розповсюджена в

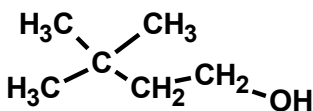
продуктах харчування. Синтезується в організмі з глюконової кислоти. Біохімічні функції: а) є донором метильних груп в процесах синтезу ацетилхоліну, метіоніну, гліцерофосфоліпідів, креатину, катехоламінів; б) сприяє утворенню макроергічних сполук. Відповідно до цього препарати пангамової кислоти мають ліпотропну дію, підвищують толеран-



пангамова кислота

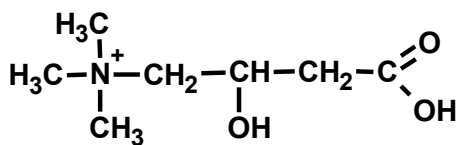
тність до кисневої недостатності, застосовуються також для лікування атеросклерозу, знешкодження ксенобіотиків, тощо.

Холін міститься у великих кількостях в яєчному жовтку, печінці, зародках зернобобових, тощо. В організмі синтезується з амінокислоти серину. Біохімічні функції: а) метаболічний попередник нейромедіатора ацетилхоліну, а також фосфатидилхоліну (лецитину) та сфінгомієліну; б) донор метильних груп для синтезу метіоніну, адреналіну, креатину, азотистих основ та інших сполук. Використовується в медицині для профілактики жирової інфільтрації печінки, при хворобі Боткіна, цирозі печінки, гіпотиреозі, атеросклерозі, алкоголізмі та інших захворюваннях.



ХОЛІН

Карнітин. Багато карнітину міститься в м'язевій тканині. Карнітин в організмі синтезується з лізину та метіоніну за участю вітаміну С. Біохімічні функції: транспортує ацильні залишки з цитоплазми в мітохондрії. Існують дані, що він стимулює зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози та сперматогенез. В медицині використовується як анаболічний засіб при анорексії та інших станах.



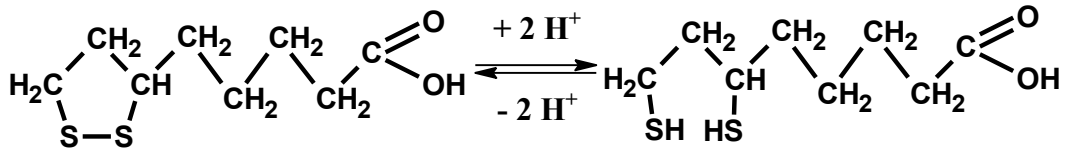
карнітин

Ліпоєва кислота широко представлена в різноманітних продуктах тваринного та рослинного походження, синтезується в організмі людини. Біохімічні функції: а) є коферментом піруват- та α-кетоглутаратдегідрогеназ, ферментів окисного декарбоксилювання кетокислот; б) мас

відновлювальні властивості, здатна переносити електрони та протони, як антиоксидант захищає організм від пошкоджуючої дії радіації та токсинів; *в*) збільшує ефективність утилізації глюкози клітинами (шляхом впливу на білок-транспортер ГЛЮТ₁); *г*) інгібує розпад інсуліну,

знижує рівень глікозилювання білків.

Використовується для лікування



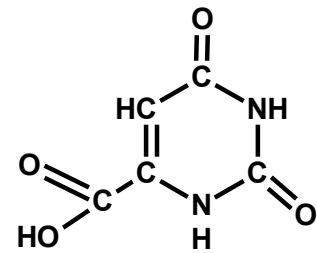
Ліпоєва кислота

Дигідроліпоєва кислота

цукрового діабету, променевої хвороби, інтоксикацій, спричинених ксенобіотиками.

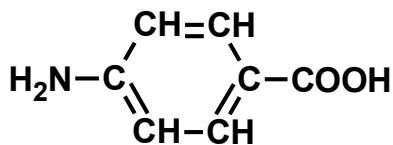
Вітамін U (протиразовий фактор) міститься переважно в овочах, за хімічною будовою він є S-метилметіоніном. Біохімічні функції: *а*) подібно до метіоніну вітамін U є донором метильних груп при синтезі адреналіну, креатину, холіну, азотистих основ та інших сполук; *б*) інактивує гістамін шляхом метилування, що сприяє зниженню шлункової секреції; *в*) посилює епітелізацію слизової оболонки шлунка і тонкого кишечника і прискорює загоєння виразок (ulcus - виразка).

Оротова кислота (вітамін B₁₃) є проміжним продуктом в синтезі піримідинових нуклеотидів. Біохімічні функції: стимулює синтез нуклеїнових кислот, білків, поділ клітин, посилює процеси імунізації.



оротова кислота

Параамінобензойна кислота (ПАБК) міститься в продуктах тваринного та рослинного походження, в процесі перетравлювання частково всмоктується, завжди міститься в крові та органах. Входить до складу фолієвої кислоти. ПАБК є вітаміном для більшості мікроорганізмів і використовується, у тому числі мікрофлорою кишечника для синтезу фолієвої кислоти. Структурні аналоги ПАБК — сульфамідаміди — широко застосовуються в якості антибактеріальних лікарських засобів. Є дані, що ПАБК здатна активувати тирозиназу — ключовий фермент в процесі синтезу меланіну. ПАБК використовується при фолатдефіцитних анеміях, ультрафіолетових ураженнях шкіри, ранньому поси-

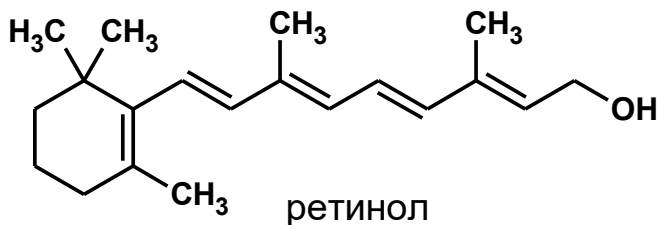


параамінобензойна кислота

вінні та багатьох інших станах.

Жиророзчинні вітаміни. Біоантиоксиданти

Вітамін А (ретинол, антиксерофтальмічний вітамін, вітамін росту)



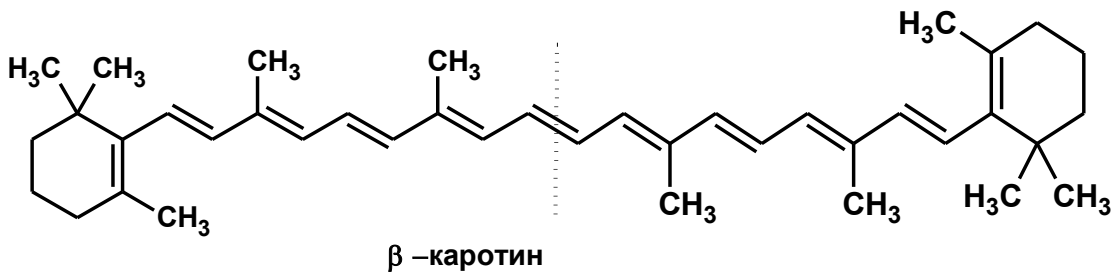
ретинол

Хімічна будова. Є дві вітамерних форми вітаміну А - вітамін А₁ (ретинол) та вітамін А₂ (окиснена форма вітаміну А₁, дегідроретинол), останній містить додатковий подвійний зв'язок у бета-іононовому ядрі. Обидва вітамери мають всі біологічні властивості, притаманні вітаміну А і приблизно однакову вітамінну активність. По хімічній структурі віта-

мін А є циклічним одноатомним ненасиченим спиртом, що складається з β-іононового кільця і бічного ланцюга, який містить два залишки ізопрену і первинну спиртову групу. Вітамін А є гідрофобною речовиною, що не розчиняється у воді, але добре розчиняється в жирах та гідрофобних розчинниках. Ця властивість сприяє легкій асоціації вітаміну А з біологічними мембранами. Обидва вітамери вітаміну А при надходженні в організм можуть депонуватися в органах, особливо в печінці, у формі ефірів з пальмітиновою та оцтовою кислотами. Спиртова форма вітаміну А (ретинол) в організмі по мірі потреби окиснюється до ретиналю (альдегіду вітаміна А) і далі до ретиноєвої кислоти.

Ретинол (R-CH₂OH) → ретиаль (R-CHO) → ретиоева кислота (R-COOH)

В
рослинах
(моркві,
томатах
та інших
овочах та
плодах)
містяться



пігменти інтенсивно жовтого кольору — каротини (від лат. carota — морква), які є провітамінами А. Після всмоктування каротини в стінці кишечника та в печінці перетворюються у вітамін А. Серед α-, β- і γ-каротинів найбільшу біологічну цінність має β-каротин, з однієї молекули якого під дією фермента бета-каротинази утворюється дві молекули вітаміну А.

Біохімічні функції. Вважають, що вітаміну А властиві чотири спектри біологічної дії — активація процесів росту та диференціації (1), участь в акті зору (2) та глікозилюванні білків (3), антиоксидантна активність (4).

1. Історично найпершою була встановлена здатність вітаміну А стимулювати процеси росту та диференціювання клітин та тканин, у зв'язку з чим йому була присвоєна назва “вітамін росту”. З часом було з'ясовано, що саме ретиоева кислота (гормональна форма вітаміну А, що утворюється з ретиною) контролює диференціацію та проліферацію епітеліальних і статевих клітин. Ретиоева кислота, подібно стероїдним гормонам та вітаміну D, зв'язується з специфічними рецепторними білками в ядрах клітин. Комплекси рецептори-ретиоева кислота взаємодіють з промоторами і активують чи ослаблюють транскрипцію відповідних генів.

2. Вітамін А у альдегідній формі приймає участь в процесі фоторецепції. Ця функція вітаміну А вивчена найбільш детально. Відомо, що у сітківці ока є два типи фоторецепторних клітин — палички і колбочки. Палички відповідають за сутінкове бачення, колбочки – за денний зір. Палички містять білок опсин, який зв'язується з 11-цис-ретином, утворюючи пігмент пурпуро-червоного кольору родопсин. Колбочки містять пігмент йодопсин, який як і родопсин складається з 11-цис-ретиною і білкової частини. Саме за природою білкової частини відрізняються ці пігменти. Основні етапи фоторецепції:

- а) цис-ретиаль у темряві сполучається з білком опсином, утворюючи родопсин;
- б) під впливом кванту світла відбувається фотоізомеризація цис-ретиною в транс-ретиаль;
- в) комплекс транс-ретиною-опсин активує специфічний G-білок (трансдуцин), який в свою чергу активує фосфодіестеразу. Остання розщеплює цГМФ з утворенням ГМФ, який викликає закриття Na⁺-каналів, гіперполяризацію мембрани, виникнення електричного імпульсу та перетворення його у зорове сприйняття в мозку;
- г) комплекс транс-ретиною-опсин розпадається на транс-ретиаль і опсин;
- д) регенерація вихідного пігменту за участю ретиноюізомерази відбувається в такій послідовності: транс-ретиаль (+НАДН⁺) → транс-ретинол (+НАД) → цис-ретинол (під впливом ретиноюізомерази) → цис-ретиаль; останній знову сполучається з опсином з утворенням родопсину.

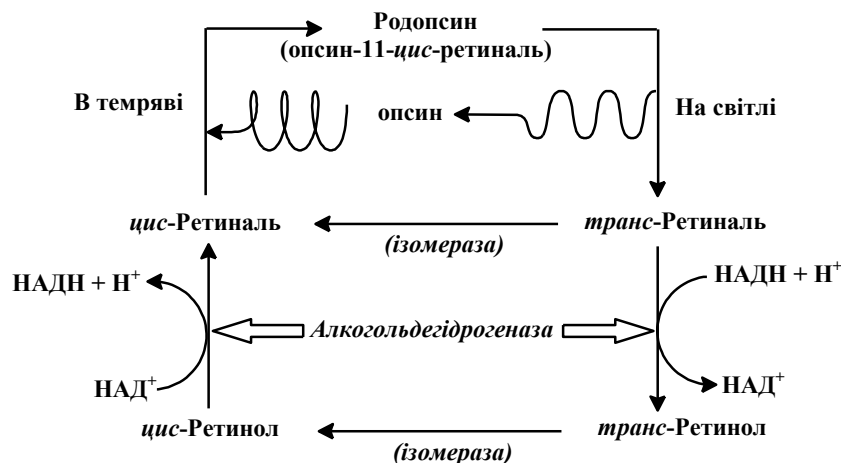


Рис. Схема перетворень ізоформ вітаміну А в процесі фоторецепції.

3. Ретинол в якості коферменту приймає участь в глікозилуванні білків ферментами (глікозилтрансферазами) ендоплазматичного ретикулу та апарату Гольджи. Він транспортує олігосахаридні залишки через ліпідний шар мембран і забезпечує синтез глікопротеїнів, муцинів - слизів, що вкривають епітелій травного тракту, дихальних, сечовивідних та статевих шляхів, очного яблука, слізних каналів тощо. Це запобігає висиханню та травмуванню вказаних утворень, наприклад протидіє сухості рогівки, тобто проявляє антиксерофтальмічну дію.

4. Вітамін А є антиоксидантом завдяки наявності спряжених подвійних зв'язків, що дозволяє ретинолу взаємодіяти з вільними радикалами. Він також підсилює антиоксидантну дію вітаміну Е. Разом з токоферолом і вітаміном С активує включення селену до складу глутатіонпероксидази. Перешкоджає утворенню в білках (наприклад, в кератині) поперечних дисульфідних зв'язок (-S-S-) і через це запобігає кератинізації епітелію. У великих дозах вітамін А проявляє себе як прооксидант, оскільки легко окиснюється киснем з утворенням високотоксичних перекисних продуктів.

Вітамінна недостатність. Виникає за низького вмісту в їжі не лише вітаміну А та каротину, але і жиру, який необхідний для засвоєння вітаміну. При недостатності вітаміну А спостерігається пригнічення росту, загальне виснаження, специфічні ураження шкіри, слизових оболонок та очей. Для недостатності вітаміну А характерні зниження бар'єрної функції шкіри та слизових, дерматити, патологічна проліферація, кератинізація та злущення епітелію, гнійні процеси. Десквамація епітелію слізних каналів веде до їх закупорки. Рогівка ока не зволожується слізною рідиною, висихає (ксерофтальмія) і розм'якшується (кератомалія) з утворенням виразок. Ранньою ознакою недостатності вітаміну А є гемералопія (куряча сліпота), тобто порушення темного зору. Авітаміноз зустрічається переважно у дітей, через те, що у них вітамін А ще не встигає накопичитися в печінці.

Гіпервітаміноз. Хронічне отруєння вітаміном А спостерігається при вживанні високих доз концентратів вітаміну А та великої кількості риб'ячого жиру. Прояви гіпервітамінозу дещо нагадують гіповітаміноз - запалення очей, гіперкератоз, випадіння волосся. Відомі випадки смерті від гострого отруєння вітаміном А при вживанні печінки білого ведмеда, моржів, тюленів та інших морських тварин.

Харчові джерела. Вітамін А присутній тільки в їжі тваринного походження (ячний жовток, печінка, жир морських риб, вершкове масло та молоко). Джерелом вітаміну А є також провітаміни - каротини, що містяться в забарвлених рослинних продуктах (морква, томати, абрикоси, гарбузи тощо).

Добова потреба у вітаміні А для дорослих - 1,5-2 мг.

Медицине застосування. Препарати вітаміну А застосовуються для лікування (в даному випадку у великих дозах) та профілактики А-вітамінної недостатності, а також в терапії деяких захворювань очей (пигментний ретиніт, екзематозні ураження вік тощо), захворюваннях та пошкодженнях шкіри (наприклад, старечий кератоз, фолікулярний дискератоз, опіки, обмороження), а також в комплексній терапії багатьох хронічних захворювань легень, органів шлунково-кишечного тракту та інших.

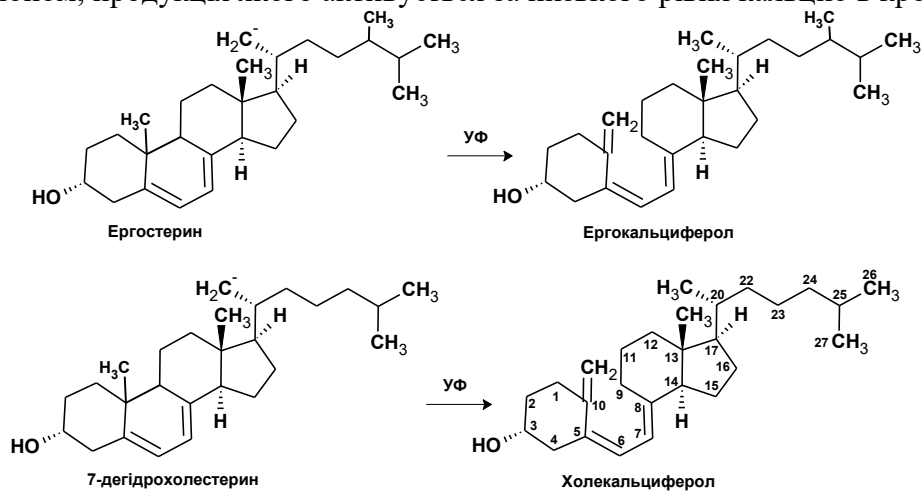
Вітамін D (кальциферол, антирахітичний вітамін)

Хімічна будова та обмін. В наш час вітаміном D називають дві сполуки, які близькі між собою по хімічній будові та фізіологічній дії – вітамін D₂ (ергокальциферол – речовина рослинного походження) та D₃ (холекальциферол – тваринного походження).

Обидві сполуки мають спільне з холестерином циклопентанопергідрофенантенове ядро, а вітамін D₃ в шкірі під впливом УФ опромінення синтезується з 7-дегідрохолестерину. Тому за достатнього сонячного опромінення вітамін D для людини строго кажучи не є вітаміном, бо утворюється в шкірі в достатній кількості. Характерно, що обидві форми вітаміну D є фізіологічно інертними сполуками і набувають активності лише після певних хімічних перетворень в печінці та нирках.

Вітаміни групи D у печінці підлягають гідроксилюванню мікросомальною системою оксигеназ (цитохром P450) по 25 атому карбону (C-25). При цьому з вітаміну D₃ утворюється 25(OH)-D₃, тобто 25-гідроксихолекальциферол. Цей метаболіт далі переносяться специфічним

транспортним білком в нирки. У нирках відбувається друге гідроксилювання в положенні С-1 за участю мітохондріальних оксигеназ (цитохром Р450), що веде до утворення 1,25(ОН)₂ D₃, тобто 1,25-дигідроксихолекальциферолу, або кальцитріолу. Ця реакція активується паратиреоїдним гормоном, продукція якого активується за низького рівня кальцію в крові.

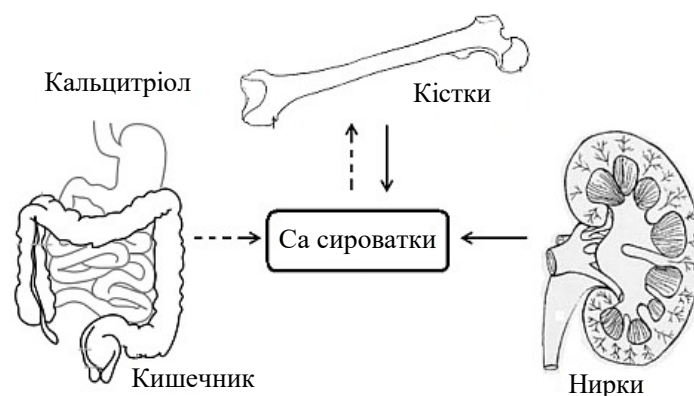


Біохімічні функції. Кальцитріол є гормонально активною сполукою, що на генетичному рівні регулює фосфорно-кальцієвий обмін, а саме:

1. У клітинах кишечника на рівні геному стимулює синтез кальційзв'язуючого білка, який сприяє всмоктуванню кальцію, а також забезпечує транспорт фосфат-іонів з кишечника в кров.
2. У фізіологічних концентраціях кальцитріол сприяє відкладанню кальцію в кістковій тканині, при підвищеній концентрації, навпаки, посилює процеси демінералізації.
3. На рівні геному стимулює проліферацію та диференціацію остеобластів в кістках.
4. У нирках збільшує реабсорбцію іонів кальцію і фосфатів з первинної сечі.

Спектр біологічної дії вітаміну не обмежується лише регуляцією мінерального обміну, а саме:

1. Регулює проліферацію і диференціацію клітин усіх тканин, клітин крові, імунних клітин.
2. Бере участь у синтезі рецепторних білків і ферментів, тиреотропіну, глюкокортикоїдів, пролактину, інсуліну тощо.
3. Приймає участь в синтезі АТФ, зокрема, впливає на накопичення іонів кальцію мітохондріями і регулює в дихальному ланцюгу процес спряження окисного фосфорилування з тканинним диханням.
4. Впливає на структуру і активність мембран клітин і субклітинних структур, можливо, через активацію фосфоліпаз та перекисного окислення мембранних ліпідів (прооксидантний ефект).



Вітамінна недостатність. Нестача вітаміну D у дітей до трьох років називається рахітом, який виникає внаслідок дефіциту вітаміну в харчових продуктах, недостатньому сонячному опроміненні, а також при захворюваннях нирок, недостатній продукції паратиреоїдного гормону та деяких спадкових дефектах. Проявляється деформаціями скелета (О- та Х-подібні ноги, баштовий череп, реберні вервельці та ін.), гіпотонією м'язів. Біохімічними ознаками рахіту є зниження вмісту кальцію та фосфору в крові, підвищення активності лужної фосфатази. У до-

рослих недостатність вітаміну D проявляється остеопорозом (вимивання солей з кісток) і карієсом (особливо у жінок під час вагітності).

Гіпервітаміноз. Вітамін D є найбільш токсичним серед жиророзчинних вітамінів Гіпервітаміноз іноді виникає навіть за незначного передозування препаратів вітаміну D під час лікування або профілактики рахіту. Влітку рекомендують зменшити дітям дозу вітаміну D з врахуванням його утворення в шкірі під впливом сонячних променів. При гіпервітамінозі D в крові зростає вміст кальцію і фосфатів, виникає кальциноз - відкладання кальцію в судинах внутрішніх органів з одночасним остеопорозом. При дуже великих дозах вітаміну D спостерігаються смертельні випадки.

Харчовими джерелами є продукти тваринного походження – вершкове масло, яєчний жовток, печінка, риб'ячий жир, дріжджі.

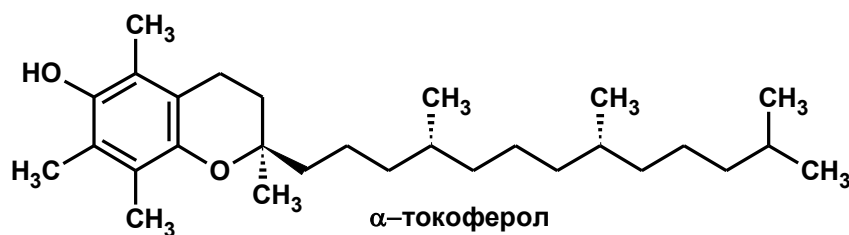
Добова потреба: для дітей 10-25 мкг, для дорослих – 2,5-10 мкг вітаміну D (Ю.І. Губський, 2009).

Медичне застосування пов'язане в основному з профілактикою та лікуванням D - вітамінної недостатності. Є повідомлення щодо позитивного терапевтичного ефекту вітаміну D при лікуванні остеопорозу, спазмофілії, тощо.

Вітамін E (токоферол, вітамін розмноження)

Токофероли – група вітамінів, здатних запобігати розвитку безпліддя у тварин та підтримувати функцію розмноження (від грец. tokos – потомство, phero – несучи).

Хімічна будова. До числа речовин, що мають E-вітамінну активність, відносять α -, β -, γ -, δ -токофероли та деякі інші сполуки, похідні гетероциклу токолу.



Найбільшу вітамінну активність має α -токоферол, антиоксидантну здатність - δ -токоферол.

Біохімічні функції. Молекулярні механізми дії вітаміну E:

1. є універсальним протектором (захисником)

клітинних мембран від окиснювального пошкодження. антиоксидантні властивості вітаміну е зумовлені здатністю рухливого фенольного гідроксилу безпосередньо взаємодіяти з активними формами кисню та радикалами жирних кислот.

2. попереджує окиснення вітаміну а (чим забезпечує його збереження), а також сульфгідрильних груп білків та ферментів.

3. стабілізує мітохондріальні мембрани, що спричиняє зменшення споживання клітинами кисню, тобто проявляє функції антигіпоксантау.

4. сприяє тканинному диханню шляхом активації синтезу убіхінону та захисту від окиснення компонентів дихального ланцюга.

5. гальмує агрегацію тромбоцитів за рахунок обмеження утворення ендопероксидів - попередників простагландинів.

6. можливо, слугує коферментом десатураз жирних кислот, які окиснюють насичені жирні кислоти в ненасичені.

Вітамінна недостатність. При E-вітамінній недостатності різко посилюється гемоліз еритроцитів (падає стабільність мембран еритроцитів та активність антиоксидантних ферментів). Розвивається м'язова дистрофія, яка веде до втрати м'язами азотистих речовин і білків, виникає безпліддя (атрофія сім'яників у чоловіків та невиношування вагітності у жінок). Дефіцит вітаміну E супроводжується зниженням вмісту імуноглобулінів E та порушенням функції T- і B-лімфоцитів. Авітаміноз E у людини як правило не зустрічається, оскільки він міститься в значній кількості в різноманітних продуктах.

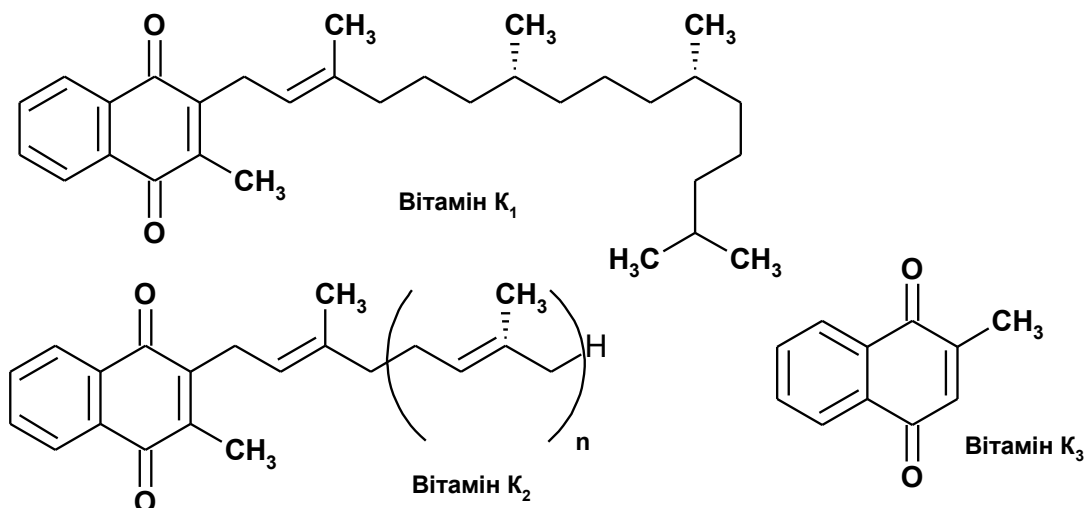
Харчові джерела – рослинні олії, особливо свіжі, отримані методом холодного пресування. Вітамін E міститься також в зелені, м'ясі, молоці.

Добова потреба для дорослих - 10 мг.

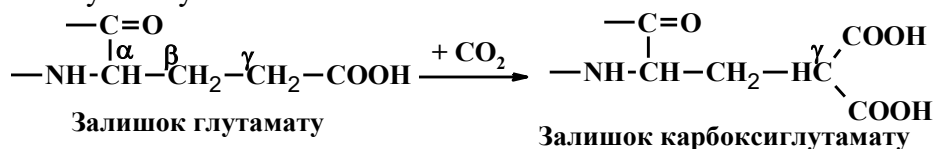
Медичне застосування. Препарати вітаміну Е призначають при м'язевих дистрофіях, дерматоміозитах, порушеннях менструального циклу та загрозі переривання вагітності, порушенні функції статевих залоз у чоловіків, атеросклерозі, очних хворобах, тощо.

Вітамін К (філохінон, антигеморагічний вітамін)

Хімічна будова. До вітаміну К належить група речовин похідних 1,4 - нафтохінону, а саме вітаміни К₁(філохінони) та К₂ (менахінони), які відрізняються між собою довжиною бічного ланцюга, останній складається з більшої чи меншої кількості залишків ізопрену. Нафтохінонова частина молекули не синтезується в тканинах тварин та людини, в той час як бічний ланцюг синтезується, тобто фактично є заміною частиною молекули вітаміну К. Тому активність вітаміну К притаманна синтетичним похідним нафтохінону, позбавленим бічного ланцюга - менадіону (вітамін К₃) та вікасолу (синтезований українським біохіміком О.В. Палладіним).



Біохімічні функції. Єдиний відомий молекулярний механізм біологічної дії вітаміну К полягає в тому, що він є коферментом γ -глутамілкарбоксилази – ферменту, який карбоксилює деякі білки по залишкам глютамінової кислоти в γ -положенні з утворенням залишку карбоксиглутамату.



Поява поряд розташованих двох карбоксильних груп дає можливість білкам зв'язувати дво-хвалентний іон кальцію і активуватись. За участю вітаміну К відбувається посттрансляційна модифікація білків згортання крові - факторів II (протромбін), VII (проконвертин), IX Кристмас-фактор), X (фактор Стюарта-Прауера), а також білків кісткової тканини, що приймають участь у обміні кальцію (остеокальцин, матриксний протеїн). Білки, які не зазнали карбоксилювання, не можуть виконувати властивих їм біологічних функцій.

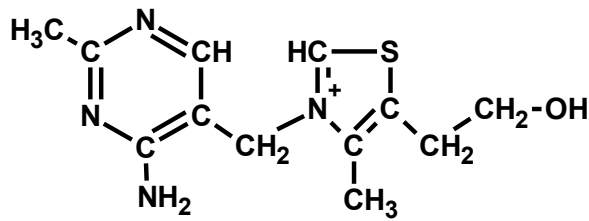
Вітамінна недостатність. Ознакою недостатності вітаміну К є підвищена кровоточивість (носові кровотечі, внутрішні крововиливи), особливо при травмах. У дорослих людей авітаміноз К зустрічається рідко, оскільки цей вітамін міститься в багатьох харчових продуктах та синтезується мікрофлорою кишечника у кількостях, достатніх для профілактики авітамінозу. У новонароджених недостатність вітаміну К (геморагічна хвороба новонароджених) – явище розповсюджене через низький вміст вітаміну у материнському молоці і недостатньо розвинену кишечну мікрофлору. Гіповітаміноз може розвиватись при порушенні виділення жовчі (закупорка загального жовчного протоку камінцями чи пухлиною), панкреатиті, дисбактеріозах кишечника, викликаних прийомом антибіотиків та сульфаніламідів, які пригнічують ріст мікрофлори кишечника. Особливо швидко недостатність вітаміну К розвивається при введенні лікарських засобів - *антагоністів вітаміну К* – препаратів групи дикумарину, що використовуються для попередження тромбозів.

Харчові джерела - шпинат, фрукти, корнеплоди. *Добова потреба для дорослої людини* - 0,1 мг. *Медичне застосування* препаратів вітаміну К з лікувальною та профілактичною метою здійснюється при патологічних станах, що супроводжуються геморагічним синдромом та гіпопротромбінемією.

Водорозчинні вітаміни

Вітамін В₁ (тіамін, антиневротичний вітамін)

Хімічна будова. Молекула тіаміну містить два гетероцикли – піримідиновий та тiazоловий, які з'єднані метиновим містком, і є продуктом конденсації двох речовин: 2-метил-5-гідроксиметил-6-амінопіримідину та 4-метил-5-гідроксиетилтіазолу.

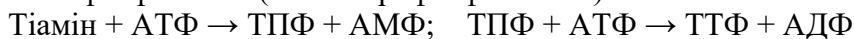


тіамін

Тіамін легко розчиняється у воді, ефірі та хлороформі; в кислому середовищі є стійким до дії високих температур; не втрачає біологічної активності у безкисневому середовищі при температурі 130-140°C (при стерилізації продуктів);

швидко руйнується в лужному середовищі при температурі 80-100 °С (при випіканні тіста з додаванням соди або карбонату амонія).

Біохімічні функції. В організмі тіамін присутній у вільній формі та у вигляді фосфорних естерів – тіамінмонофосфату (ТМФ), тіамінпірофосфату (ТПФ, тіаміндифосфат, кокарбоксілаза) та тіамінтрифосфату (ТТФ). Утворення фосфорних ефірів тіаміну каталізує АТФ-залежний фермент тіамінфосфокіназа (тіамінпірофосфаткіназа):



Біологічна дія тіаміну реалізується переважно у формі ТПФ, який виконує наступні коферментні функції:

1. входить до складу мультиферментних комплексів дегідрогеназ α -кетокислот і бере участь в окисному декарбоксілюванні пірувату, α -кетоглутарату та розгалужених α -кетокислот;
2. входить до складу транскетолази (фермента анаеробної фази пентозофосфатного циклу) і каталізує перенесення глікоальдегідних груп від кетоцукрів на альдоцукри.

Таким чином, ТПФ сприяє утворенню енергії з вуглеводів, амінокислот, ліпідів та забезпечує функціонування пентозофосфатного циклу.

Тіамін та його фосфорильовані похідні виконують і некоферментні функції. ТТФ є постійним компонентом нервових клітин, де слугує макроергом в процесі фосфорилування деяких білків, а тіамін-зв'язуючий білок клітинних мембран здатний до гідролізу ТТФ. Вважають, що ТТФ є нейромодулятором і бере участь в проведенні нервового імпульсу, регулюючи транспорт катіонів через клітинну мембрану.

Вітамінна недостатність в клітинах викликає комплекс біохімічних порушень: знижується активність окисного декарбоксілювання α -кетокислот та транскетолазних реакцій пентозофосфатного шляху, що порушує утилізацію глюкози, утворення АТФ, пентоз. Це зумовлює накопичення пірувату, α -кетоглутарату, лактату в клітинах та плазмі крові, розвиток метаболічного ацидозу, порушення синтезу ацетилхоліну, амінокислот та інших сполук.

Метаболічні розлади спричиняють патологічні зміни нервової, серцево-судинної та травної систем. Найбільш характерною та специфічною ознакою недостатності тіаміну є поліневрит, в основі якого лежать дегенеративні зміни нервів. Виникають болі по ходу нервів, втрата шкірної чутливості, відчуття «повзання мурашок», оніміння пальців. Пізніше розвиваються парези та паралічі кінцівок, атрофія м'язів. Другою ознакою дефіциту тіаміну є порушення серцевої діяльності - болі в серці, аритмії, серцева недостатність, набряки. Характерні розлади секреторної та моторної функції ШКТ: зниження кислотності шлункового соку, втрата апетиту, атонія кишечника. Інколи виникають психічні розлади – порушення пам'яті, галюцинації, зниження інтелекту.

Симптомокомплекс при гіпо- та авітамінозі тіаміну називають «бері-бері». Хвороба часто виявляється в країнах Азії та Індокитаю, де харчуються полірованим рисом (при такій обробці видаляється поверхневий шар зерна, який містить тіамін). Нині вважають, що бері-бері є наслідком полігіповітамінозу при нестачі в продуктах харчування не лише тіаміну, а й рибофлаві-

ну, ніацину, аскорбінової кислоти, піридоксину. В європейських країнах недостатність тіаміну описана як енцефалопатія (синдром Верніке) та ураження серцево-судинної системи (синдром Вейса) у людей з хронічним алкоголізмом.

Харчові джерела. Основними джерелам тіаміну у харчуванні людини є продукти рослинного (оболонка злаків, хліб грубого помолу, крупи, горох, квасоля, соя) та тваринного походження (м'ясо, печінка, нирки, мозок, серце). Багаті на тіамін пивні дріжджі.

Добова потреба дорослої людини в тіаміні становить 1,5-2,0 мг, а за переважання вуглеводів в харчуванні потреба у вітаміні підвищується.

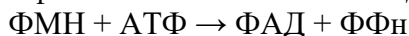
Медичне застосування. В медицині застосовують різні лікарські форми вільного тіаміну та його фосфатних естерів (фосфотіамін, кокарбоксилаза). Показами є дефіцит тіаміну, ураження центральної та периферичної нервової системи, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, хронічний алкоголізм та інші стани.

Вітамін В₂ (рибофлавін)

Хімічна будова. Рибофлавін є похідним трициклічної сполуки ізоалоксазину та спирту рибітолу (6,7-диметил-9-D-рибітилізоалоксазин).

Рибофлавін стійкий до дії високих температур, особливо у кислому середовищі, але легко руйнується в нейтральних та лужних розчинах. Рибофлавін має жовте забарвлення (flavus - жовтий) і його розчини характеризуються жовто-зеленою флюоресценцією.

Біохімічні функції. В організмі рибофлавін присутній у вільній формі, у вигляді нуклеотидних похідних – флавінмононуклеотиду (ФМН) і флавінаденіндинуклеотиду (ФАД). ФМН синтезується з вільного рибофлавіну за участі АТФ та специфічного ферменту рибофлавінкінази, ФАД – за участі АТФ-залежної ФМН-аденілілтрансферази:



Біологічні функції рибофлавіну здійснюються його коферментними формами - ФАД та ФМН, які входять до складу флавінових ферментів і беруть участь в окиснювально-відновлювальних реакціях двох типів:

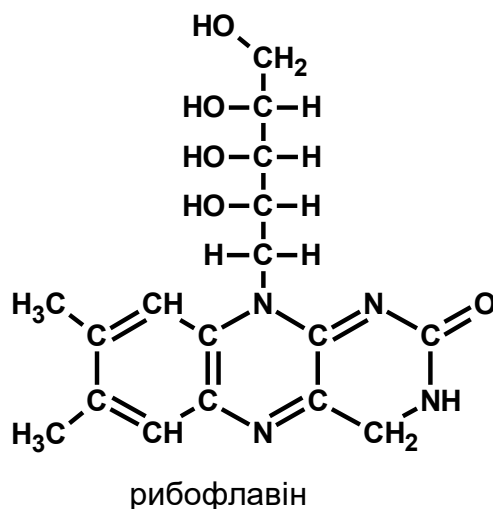
1. реакції прямого окиснення (дегідрування) - ФМН та ФАД переносять електрони і протони з окиснювального субстрата на кисень з утворенням пероксиду водню. До ферментів цієї групи належать оксидази D- і L-амінокислот, ксантиноксидаза, моноамінооксидаза, альдегідоксидаза та інші.

2. реакції переносу електронів і протонів від відновлених піридинових коферментів або окремих субстратів окиснення (сукцинату, пірувату, α -кетоглутарату, α -гліцерофосфату, жирних кислот в мітохондріях) на проміжні ланки дихального ланцюга. ФМН є складовою I-го комплексу, а ФАД – II-го комплексу дихального ланцюга. ФАД входить до складу мультиферментних комплексів дегідрогеназ α -кетокислот, ацил-КоА-дегідрогенази, гліцерол-3-фосфат-дегідрогенази.

Таким чином, рибофлавін необхідний для процесів енергоутворення, обміну нейромедіаторів, білків, вуглеводів, ліпідів, а також детоксикації ксенобіотиків, обміну інших вітамінів (фолієвої кислоти, піридоксину), синтезу еритропестину.

Вітамінна недостатність викликає затримку росту у молодих організмів, випадіння волосся (алопеція). Характерні запальні зміни слизових оболонок губ та язика (хейліт, глосит), тріщини в кутах роту, дерматит носогубної складки. Найбільш специфічними проявами гіпорибофлавінозу є запалення очей: кон'юнктивіти, васкуляризація рогики (реакція на недостатність її дихальної функції), катаракта. Виникає загальна м'язова слабкість, слабкість серцевого м'яза.

Харчові джерела. Рибофлавін міститься практично в усіх продуктах тваринного та рослинного походження. Багаті на рибофлавін молочні продукти, ячний жовток, печінка, нирки, за-



родки пшениці, свіжі овочі, шпінат, хліб (з муки грубого помолу). В невеликій кількості синтезується мікрофлорою кишечника.

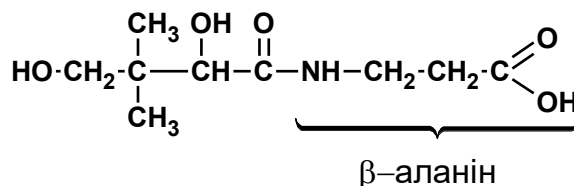
Добова потреба дорослої людини становить 2-3 мг.

Медичне застосування. В медицині рибофлавін та його коферментні препарати - рибофлавінмононуклеотид (ФМН) та флавінат (ФАД) застосовують при гіпо- та арибофлавінозах, а також в офтальмології, дерматології, гастроентерології.

Пантотенова кислота (антидерматитний вітамін)

Хімічна будова. Молекула пантотенової кислоти складається із залишків β-аланіну та похідного масляної кислоти (2,4-диокси-3,3-диметилбутирату), з'єднаних амідним зв'язком. Цей вітамін широко поширений в природі, в зв'язку з чим і отримав назву пантотенова кислота (від грец. pantoten - усюди). Вітамін є нестійким, оскільки легко гідролізується під дією слабких кислот та лугів.

Біохімічні функції. В організмі пантотенова кислота входить до складу коензиму А (КоА-SH) та 4-фосфопантотеїну. КоА-SH забезпечує активацію та перенесення ацильних радикалів (ацетил-КоА, ацил-КоА) в реакціях синтезу жирних кислот, кетонів, стероїдів, ацетилхоліну, ацетилглюкозамінів, гема, нейтральних жирів та фосфоліпідів, окисного декарбоксілювання α-кетокислот (пірувату, α-кетоглутарату), детоксикації ксенобіотиків. 4-фосфопантотеїн є коферментом пальмітоїлсинтази.



Вітамінна недостатність викликає дерматити, дистрофічні зміни в серці, нирках, залозах внутрішньої секреції (наднирниках), неврологічні розлади (неврити, паралічі), випадіння та посивіння волосся, втрату апетиту. Ізольований гіпо- та авітаміноз виникає дуже рідко, частіше асоціюється з дефіцитом інших вітамінів.

Харчові джерела. Пантотенова кислота міститься в продуктах тваринного (печінка, м'ясо, яєчний жовток, молоко) та рослинного (дріжджі, зелені частини рослин, бобові) походження. В невеликій кількості синтезується мікрофлорою кишечника.

Добова потреба дорослої людини становить 5-10 мг.

Медичне застосування. В медицині застосовується кальцію пантотенат та коензим А, а показами є дефіцит пантотенової кислоти, отруєння, полінейропатії, ураження печінки, атонія кишечника, дистрофія міокарду, дерматити, опіки (в тому числі і місцево). Широко використовується в косметології: входить до складу шампунів та інших косметичних виробів.

Вітамін РР (ніацин, нікотинова кислота, нікотинамід, антипелагрічний вітамін)

Хімічна будова. Вітамін РР представлений двома молекулярними формами – нікотиною кислотою (піридин-3-карбонова кислота) та нікотинамідом. В організмі вітамін РР в обмеженій кількості може синтезуватись з незамінної амінокислоти триптофану. Водні розчини нікотинової кислоти та її амід термостабільні і не втрачають вітамінних властивостей навіть при автоклавованні.

Біохімічні функції. Біологічна дія вітаміну РР в організмі переважно реалізується у вигляді його коферментних форм - НАД (нікотинамідаденіндинуклеотид) і НАДФ



(нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат). НАД і НАДФ є коферментами численних дегідрогеназ, які беруть участь у всіх етапах окиснення вуглеводів, жирних кислот, гліцерину, амінокислот, включаючи цикл трикарбонових кислот, гліколіз, пентозофосфатний шлях. Нікотинамідні коферменти є переносниками протонів та електронів у дихальному ланцюгу, спряженому з синтезом

АТФ. Відновлена форма НАДФ використовується як донор водню в синтетичних відновлювальних реакціях (синтез жирних кислот, стероїдів тощо), а також в реакціях мікросомального окиснення.

НАД і НАДФ виконують і некоферментні функції: слугують алостеричними регуляторами активності окремих ферментів циклу трикарбонових кислот, глюконеогенезу пентозофос-

фатного шляху; НАД виступає субстратом в ДНК-лігазній реакції (під час реплікації та репарації ДНК) та в реакції синтезу полі-АДФ-рибози (регулятора біосинтезу білка).

Нікотинава кислота бере участь у вивільненні гістаміну в тканинах, активації кінінів, покращує мікроциркуляцію, зменшує явища гіпоксії, проявляє гіполіпідемічну дію.

Вітамінна недостатність проявляється характерним захворюванням, що називається пелагрою (від італ. pelle agra – шорстка шкіра). Хвороба виникає внаслідок харчування одноманітною їжею, особливо продуктами з кукурудзи, білок якої містить дуже мало триптофану.

Пелагра має три головних ознаки (три «Д») - дерматит, діарея, деменція. Дерматит виникає в зв'язку з підвищенням чутливості шкіри до УФ-опромінення (фотосенсибілізація), частіше є симетричним, вражає відкриті ділянки шкіри, яка під дією сонячних променів покривається пігментними плямами і лущиться. Виникає глосит - язик стає яскраво-червоним, товщає, на ньому з'являються тріщини (фуксиноподібний язик). Слизові оболонки рота (стоматит, гінгівіт) і кишечника запалюються, потім покриваються виразками. Розлади травлення проявляються відсутністю апетиту, болями в животі, діареєю. Порушується функція нервової системи – виникають психози, психоневрози, галюцинації, зниження інтелекту (деменція). Симптоми пелагри стають особливо виразними на тлі білкового голодування.

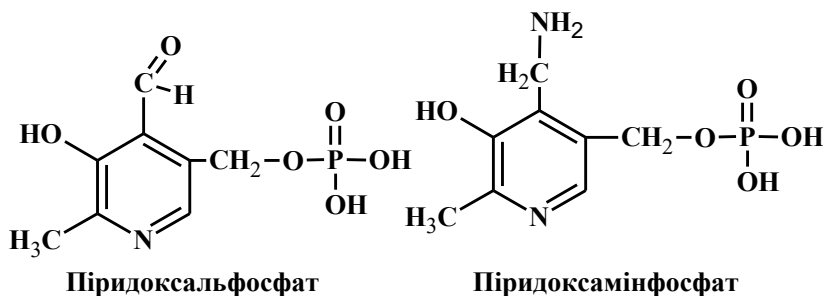
Харчові джерела. Нікотинава кислота та нікотинамід в достатній кількості містяться в продуктах тваринного та рослинного походження. Основними джерелами ніацину є м'ясні продукти, печінка, нирки, зернобобові, висівки, дріжджі, картопля, крупи, хліб. Молоко та яйця майже не містять ніацину, однак проявляють антипелагричну дію за рахунок високого вмісту триптофану (з 60 мг цієї амінокислоти синтезується біля 1 мг вітаміну РР).

Добова потреба дорослої людини становить 20-25 мг.

Медичне застосування. Нікотинава кислота та нікотинамід застосовують при пелагрі, дерматитах, невритах, судинних захворюваннях, атеросклерозі, хворобах печінки.

Вітамін В₆ (піридоксин, антидерматитний вітамін)

Хімічна будова. Піридоксин є похідним 3-оксипіридину і існує в трьох молекулярних формах – піридоксолу, піридоксалу та піридоксаміну, які в організмі перетворюються одна в одну і проявляють однакову біологічну активність. Піридоксин стійкий до дії високих температур, не втрачає біологічної активності в сильно кислому або лужному середовищі (навіть при автокла-



уванні), однак швидко руйнується під дією світла та при окисненні.

уванні), однак швидко руйнується під дією світла та при окисненні.

Біохімічні функції. Біологічна дія піридоксину в організмі реалізується його форфосфорильованими похідними – коферментами піридоксальфосфатом (ПАЛФ) та піридоксамінфосфатом (ПАМФ), які утворюються за участі АТФ-залежного ферменту піридоксалькінази при форфосфорильованні 5-гідроксиметильної групи.

Коферментні форми піридоксину в складі наведених нижче ферментів беруть участь в наступних реакціях:

1. *трансамінази* - каталізують оборотне перенесення NH₂-групи від амінокислот на α-кетокислоти;
2. *декарбоксилази амінокислот* - відокремлюють від амінокислот карбоксильну групу з утворенням біогенних амінів;
3. *ізомерази амінокислот* - перетворюють D-амінокислоти на L-амінокислоти;
4. *синтаза δ-амінолевулінової кислоти* - приймає участь в синтезі гему;
5. *кінуреніназа* - каталізує обмін триптофану кінуреніновим шляхом з утворенням нікотинаміду;
6. *цистатіонін-β-синтаза* та *цистатіонін-γ-ліаза* - здійснюють перетворення гомоцистеїну до цистеїну та синтез з цих амінокислот біологічно-активної молекули - гідрогенсульфіду (H₂S), що є потужним вазодилататором, нейромодулятором, регулятором агрегації тромбоцитів.

7. В складі *серин-оксиметилтрансферази* та за участі тетрагідрофолату здійснюють взаємне перетворення серину та гліцину.

Крім того, ПАЛФ бере участь у біосинтезі сфінголіпідів, глікогенолізі (кофактор глікогенфосфорилази), в процесі активного транспорту окремих амінокислот.

Вітамінна недостатність проявляється підвищеною збудливістю та судомним синдромом (внаслідок зменшення синтезу γ -аміномасляної кислоти -гальмівного медіатора ЦНС), гіпохромною анемією (порушення синтезу гему), пелагродібним дерматитом. Ще одним біохімічним проявом дефіциту піридоксину є гіпергомоцистеїнемія, гомоцистинурія, цистатіонінурія, що виникають за порушення реакцій транссульфування гомоцистеїну. Ці стани супроводжуються ураженнями судин, схильністю до тромбозів та високою летальністю. Піридоксина недостатність часто виникає у маленьких дітей при вигодовуванні стерилізованим молоком (внаслідок окиснення вітаміну В₆), у вагітних при токсикозі, під час тривалого лікування протитуберкульозним препаратом ізоніазидом - антивітаміном піридоксину.

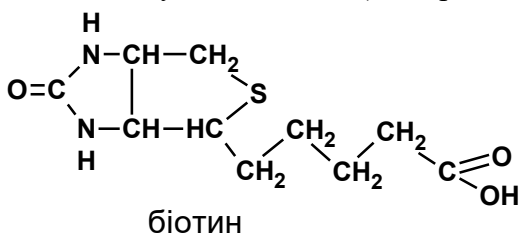
Харчові джерела. Основними джерелами піридоксину є хліб, круп'яні вироби, бобові, картопля, морква, м'ясо, печінка, нирки, риба, яйця. Частковим джерелом вітаміну В₆ є його синтез мікрофлорою кишечника.

Добова потреба дорослої людини становить 2-3 мг. Потреба у вітаміні зростає при збільшенні кількості білка в раціоні, під час вагітності і лактації, при вживанні алкоголю та палинної тютюну.

Медицине застосування. У медицині використовують піридоксин гідрохлорид при гіповітамінозі В₆, лікуванні невритів, дерматитів, токсикозів вагітних, піридоксинзалежних анемій, для профілактики побічної дії ізоніазиду, при гомоцистинурії та гіпергомоцистеїнемії.

Вітамін Н (біотин, вітамін В₈, антисеборейний вітамін)

Хімічна будова. Біотин (від. грец. bios – життя, нім. haut – шкіра) складається з гетероциклів імідазолу та тіофену і містить боковий ланцюг у вигляді валеріанової кислоти. Біотин стійкий до дії високих температур та окиснення, витримує стерилізацію, кип'ятіння в кислих та лужних розчинах.

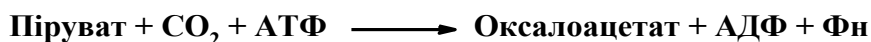


Біотин стійкий до дії високих температур та окиснення, витримує стерилізацію, кип'ятіння в кислих та лужних розчинах.

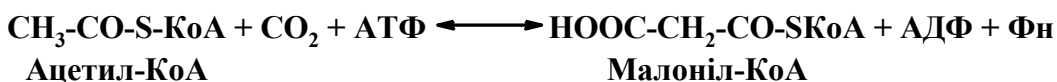
Біохімічні функції. В організмі молекула біотину ковалентно сполучена з ϵ -аміногрупою лізину активного центру біотинзалежних ферментів - карбоксилаз. Похідне, що утворюється, назване біоцитином (ϵ -N-біотиніллізин) і характеризується високою біологічною активністю. Біотин акцептує діоксид вуглецю (CO₂) по атому N¹ імідазольного кільця і перетворюється на кофермент N-карбоксибіотин, який бере участь у таких біохімічних процесах:

1. Реакціях карбоксилування у складі:

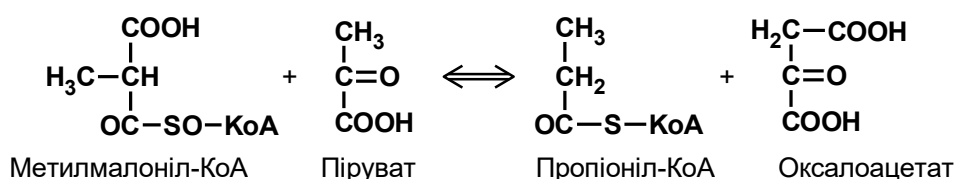
- піруваткарбоксилази, яка каталізує синтез оксалоацетату з пірувату в процесі глюконеогенезу. Ця реакція також поповнює пул оксалоацетату в циклі трикарбонових кислот:



- ацетил-КоА-карбоксилази, яка утворює малоніл-КоА під час синтезу жирних кислот:



2. Реакціях транскарбоксилування в якості кофермента метилмалоніл-оксалоацетаттранскарбоксилази:



3. Реакціях карбоксилування при біосинтезі ядра пуринових нуклеотидів.

Таким чином, біотин відіграє важливу роль в процесах синтезу вуглеводів, ліпідів, білків та нуклеїнових кислот. Нещодавно встановлено, що біотин має гормональну активність і регулює експресію генів, що контролюють метаболізм інсуліну та глюкози: стимулює експресію інсулінових рецепторів, панкреатичної та печінкової глюкокінази, інгібує експресію печінкової фофоенолпіруваткарбоксікінази. Біотин бере участь в утворенні кератинової субстанції волосся та нігтів.

Вітамінна недостатність у людини спостерігається рідко, оскільки цей вітамін синтезується мікрофлорою кишечника і в достатній кількості міститься в продуктах рослинного та тваринного походження. Гіповітаміноз Н виникає при тривалому прийомі антибіотиків та сульфаніламідів внаслідок пригніченням росту мікрофлори кишечника. Часте вживання сирих яєць також викликає ознаки дефіциту біотину. Це пояснюється тим, що глікопротеїн курячого яйця *авідин* утворює з біотином міцний комплекс, який не розщеплюється травними ферментами і гальмує всмоктування вітаміну. Проявами гіповітамінозу є дерматити себорейного типу, випадіння волосся, ураження нігтів, м'язова слабкість, анемія, депресія.

Харчові джерела. Біотин міститься практично в усіх продуктах тваринного та рослинного походження. Найбільш багаті біотином печінка, нирки, молоко, ячний жовток, м'ясо, а також томати, шпинат, картопля, горох, соя, гриби, цибуля. Частково вітамін Н синтезується мікрофлорою кишечника.

Добова потреба дорослої людини в біотині становить 150-300 мкг.

Медицине застосування. В медицині використовують біотин при гіповітамінозі Н, для лікування захворювань шкіри, волосся, нігтів (при себорей, алопеції, порушення росту нігтів та їх структури), після резекції значної частини тонкого кишечника - синдромі мальабсорбції.

Фолієва кислота (фолатин, вітамін В₉, антианемічний вітамін)

Хімічна будова. Молекула фолієвої кислоти (від. лат. folium – лист) складається з трьох компонентів: гетероциклу птеридину, пара-амінобензойної і глутамінової кислот. Вітамін, отриманий з різних джерел, може містити від 3 до 6 залишків глутамінової кислоти.



Біохімічні функції. В організмі людини фолієва кислота послідовно відновлюється до дигідрофолієвої кислоти та 5,6,7,8-тетрагідрофолієвої кислоти (ТГФК) за участі фолатредуктази, дигідрофолатредуктази та НАДФН₂. ТГФК виконує коферментні функції, які полягають у міжмолекулярному

переносі одновуглецевих фрагментів: метильного (–СН₃), метиленового (–СН₂–), метенільного (–СН=), оксиметильного (–СН₂–ОН), формільного (–СОН), формімінного (–СН=NH). Похідні ТГФК, які утворюються при приєднанні до неї вказаних радикалів по атомам азоту (N⁵, N¹⁰), використовуються в багатьох реакціях обміну амінокислот (гліцину, серину, метіоніну), синтезі нуклеотидів (тимідилату, пуринових нуклеотидів) та фізіологічно активних сполук (холіну, креатину, адреналіну). ТГФК (у вигляді N⁵-тетрагідрофолату) разом із метилкобаламіном (коферментна форма вітаміну В₁₂) бере участь у реакції синтезу метіоніну з гомоцистеїну.

Вітамінна недостатність проявляється порушеннями кровотворення і розвитком зловиясних анемій (макроцитарної, мегалобластичної), лейкопенії та тромбоцитопенії, затримкою росту, порушенням регенерації епітелію, особливо в ШКТ, ентеритами, глоситом (лакований язик). Це пов'язано з недостатнім синтезом пуринових та піримідинових (тимідилату) нуклеотидів, необхідних для синтезу ДНК в клітинах, що інтенсивно діляться. Також дефіцит фолату спричиняє гіпергомоцистеїнемію – фактор ризику дефектів розвитку нервової трубки, серцево-судинних захворювань, тромбозів та інших патологічних станів. Недостатня забезпеченість фолатом вагітних може призвести до народження дітей з вродженими вадами, відставанням у фізичному та нервовопсихічному розвитку. Недостатність фолату може утворитися внаслідок прийому сульфаніламідних препаратів (структурних аналогів ПАБК), які пригнічують синтез цього вітаміну мікрофлорою кишечника; похідних птеридину (аміноптерину, метотрексату) –

інгібіторів дигідрофолатредуктази, що застосовуються в онкологічній практиці. Фолієва кислота депонується у печінці та нирках, тому при порушенні її надходження до організму симптоми гіповітамінозу виникають лише через кілька місяців. Біологічним синергістом фолієвої кислоти є кобаламін (вітамін В₁₂), тому ознаки недостатності обох вітамінів часто виникають сумісно і проявляються подібною клінічною картиною.

Харчові джерела. Фолієва кислота міститься в дріжджах, продуктах рослинного (зелене листя, капуста, томати, полуниця) і тваринного (печінка, м'ясо, серце, яєчний жовток) походження. Вітамін в значній кількості синтезується мікрофлорою кишечника.

Добова потреба дорослої людини у фолаті становить 150-200 мкг і значно зростає при вагітності.

Медичне застосування. Фолієву кислоту та кальцію фолінат застосовують при дефіциті вітаміну в організмі, макроцитарних анеміях, лейкопенії та спру - хронічного захворювання до кінця нез'ясованої етіології, що проявляється анемією, пінистою діареєю, виразками слизових оболонок ШКТ. Можливо, що етіопатогенез спру пов'язаний з недостатністю фолату, вітаміну В₁₂ білків та з іншими факторами. Комплексні препарати, що містять фолієву кислоту, вітаміни В₆ та В₁₂, проявляють виражену гіпогімоцистеїнемічну дію.

Вітамін В₁₂ (кобаламін, антианемічний вітамін)

Хімічна будова. Молекула кобаламіну складається з двох частин: циклічної коринової (кобальтвмісної порфіриноподібної, хромофорної) та нуклеотидної. Корінова система координаційно зв'язана з атомом кобальту (через пірольні кільця) і за хімічною структурою подібна до порфіринової системи гемму. Нуклеотидна частина (5,6-диметилбензімідазолрибонуклеотид) сполучена ковалентним зв'язком з порфіриноподібною частиною і координаційним – з атомом кобальту. Кобаламін є єдиним з відомих вітамінів що містить метал. При виділенні вітаміну В₁₂ отримують похідне - ціанокобаламін, в структурі якого кобальт зв'язаний з ціаногрупою (CN⁻). Кобаламін є термостабільним, але в лужному та кислому середовищі при високих температурах та на світлі швидко втрачає біологічну активність.

Біохімічні функції. В організмі кобаламін перетворюється у дві коферментні форми: метилкобаламін (в цитозолі) та дезоксиаденозилкобаламін (в мітохондріях).

Метилкобаламін бере участь в реакціях трансметилування, основною з яких є реакція синтезу метіоніну з гомоцистеїну за участі метіонінсинтетази. У цій реакції метилкобаламін діє як синергіст фолату (ТГФК) і каталізує перенесення метильної групи з N⁵-метил-ТГФК на гомоцистеїн. Таким чином, метилкобаламін є необхідним для синтезу креатину, адреналіну, ацетилхоліну, карнітину та інших біологічно-активних речовин. Метилкобаламін бере участь в утворенні коферментних форм фолієвої кислоти, сприяє її депонуванню в організмі і таким чином опосередковано забезпечує синтез ДНК. Дезоксиаденозилкобаламін є коферментом метилмалоніл-КоА-мутази, яка перетворює метилмалоніл-КоА в сукциніл-КоА. Метилмалоніл-КоА утворюється при окисненні жирних кислот з непарним числом атомів вуглецю, розгалужених амінокислот (валіну, лейцину, ізолейцину), бічного ланцюга холестерину.

Вітамінна недостатність переважно є наслідком неефективного всмоктування вітаміну В₁₂ в кишечнику. Це пов'язано з порушенням синтезу обкладковими клітинами шлунку спеціального глікопротеїну – транскорину, який називають внутрішнім фактором Кастла. Транскорин утворює комплекс з кобаламіном, який надходить у кишечник, взаємодіє зі специфічними рецепторами ентероцитів і всмоктується в кров. В крові кобаламін звільняється від транскорину, зв'язується з транскобаламіном I та II (білки α- та β-глобулінової фракції) і надходить у печінку та інші органи, де може депонуватись. Гіпо- та авітаміноз В₁₂ виникає при недостатності шлункової секреції фактору Кастла (гіпо- та анацидні атрофічні гастрити), а також при частковій або повній резекції шлунка. Проявляється макроцитарною (мегалобластичною) перніціозною анемією (хвороба Аддісона-Бірмера), що виникає внаслідок порушення синтезу ДНК у швидко проліферуючих клітинах кровотворної системи. Ще одним характерним проявом авітамінозу В₁₂ є неврологічні розлади, спричинені порушенням синтезу мієліну та накопиченням в організмі нейротоксичної метилмалонової кислоти. Уражаються задні та бокові стовпи спинного мозку (фунікулярний мієлоз), виникають парестезії, оніміння кінцівок, нестійкість ходи. Дефіцит кобаламіну часто поєднується з дефіцитом фолієвої кислоти.

Харчові джерела. Кобаламін синтезується виключно мікроорганізмами - бактеріями, актиноміцетами, зеленими водоростями. Основні джерела вітаміну В₁₂ – продукти тваринного походження, а саме печінка, нирки, м'ясо. Частково синтезується мікрофлорою кишечника за умов надходження з їжею кобальту.

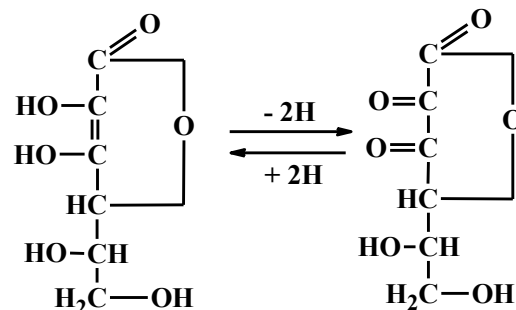
Добова потреба дорослої людини у кобаламіні - 3 мкг (2-5 мкг).

Медицине застосування. У медичній практиці використовують ціанокобаламін, дезоксиаденозилкобаламін та антианемічний препарат вітогепат, вироблений зі свіжої печінки великої рогатої худоби. Показані є гіпо- та авітаміноз В₁₂, злякисні анемії, ураження спинного мозку, неврити. Доцільно застосовувати препарати кобаламіну одночасно з препаратами фолієвої кислоти.

Вітамін С (аскорбінова кислота, антискорбутний вітамін)

Хімічна будова. Молекула аскорбінової кислота за структурою близька до гексоз і представляє собою γ -лактон 2,3-дигідро-L-гулонової кислоти. В природі існує тільки L-ізомер аскорбінової кислоти, її штучно-отримані D-ізмери не мають біологічної активності. Аскорбінова кислота може окиснюватись, віддаючи два атоми водню, з утворенням дегідроаскорбінової кислоти, яка повністю зберігає вітамінні властивості. Цей процес є оборотним – в організмі дегідроаскорбінова кислота легко відновлюється дегідроаскорбатредуктазою за участі відновленого глутатіону. Аскорбінова кислота руйнується в присутності окисників та іонів важких металів, особливо швидко - у лужному середовищі з утворенням дикетогулонової кислоти, яка позбавлена біологічної активності.

Біохімічні функції. Головна властивість аскорбінової кислоти – легко окиснюватись та відновлюватись: разом з дегідроаскорбіновою кислотою вона утворює в клітинах окисно-відновну пару з редокс-потенціалом + 0,139 V. Аскорбінова кислота бере участь у реакціях біологічного окиснення, а саме забезпечує гідроксилування:



Аскорбінова кислота Дегідроаскорбінова кислота

1. ароматичних амінокислот під час синтезу медіаторів (дофаміну до норадреналіну, триптаміну до 5-окситриптаміну);

2. залишків проліну та лізину в проколагені до гідроксипроліну та гідроксилізіну (кофактор проліл- і лізилгідроксилаз), що необхідно для утворення колагену;

3. γ -бутиробетаїну до карнітину;

4. стероїдів під час синтезу стероїдних гормонів;

5. вітаміну D₃ у кальцитріол;

6. пара-гідроксифенілпірувату до гомогентизинової кислоти;

Крім того, аскорбінова кислота:

7. підтримує сульфгідрильні груп білків у відновленому стані, що необхідно для активації ряду ферментів (сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази, лужної фосфатази);

8. підтримує у відновленому стані тетрагідрофолієву кислоту;

9. сприяє відновленню іонів заліза Fe³⁺ до Fe²⁺, що необхідно для всмоктування заліза в кишечнику та вивільнення його з трансферину та феритину в тканинах;

10. прискорює окиснення НАДН₂ у реакціях тканинного дихання, окиснення глюкози в пентозофосфатному циклі.

Аскорбінова кислота є потужним антиоксидантом, оскільки бере участь в реакціях одноелектронного переносу, тому взаємодіє з вільними радикалами та інактивує їх. Вітамін С належить до антиканцерогенів бо має антиоксидантні властивості та здатність гальмувати утворення канцерогенних нітрозамінів в кислому середовищі шлунку з нітритів і аміносполук їжі. Вітамін С підвищує імунітет, оскільки сприяє синтезу антитіл, збільшує фагоцитарну активність лейкоцитів.

Вітамінна недостатність частіше зустрічається у вигляді гіповітамінозу і проявляється сонливістю, загальною слабкістю, дратівливістю, фолікулярним гіперкератозом, задишкою, болями у серці, ослабленням імунітету. Авітаміноз С спричиняє захворювання скорбут (цинга), яке проявляється ураженням та кровоточивістю ясен, розхитуванням зубів, дрібними підшкірними крововиливами (петехіями) внаслідок ламкості капілярів, набряками, м'язовою слабкістю, біллю у суглобах, анемією, можуть розкриватись старі рани. Основою цих змін є порушення синтезу колагену та глікозаміногліканів (хондроїтинсульфату) в результаті зниженого утворення оксипроліну та оксилізіну. Це призводить до деполімеризації та розшарування волокнистих структур сполучної тканини. М'язова слабкість пояснюється недостатністю карнітину, що забезпечує енергетичні процеси в міоцитах. Причинами анемії є порушення всмоктування заліза і мобілізації його запасів, а також порушення метаболізму фолієвої кислоти. Дефіцит вітаміну С призводить до посилення реакцій вільно-радикального окиснення.

Харчові джерела. Аскорбінова кислота є незамінним мікронутрієнтом у людини, мавпи, морської свинки, які не мають ферментних систем для синтезу цього вітаміну. Усі рослини та більшість тварин синтезують аскорбінову кислоту з глюкози. Для людини основним джерелом вітаміну С є зелені овочі, цитрусові, свіжа картопля, хрін. Багато вітаміну С в шипшині, чорній смородині, горобині. Необхідно пам'ятати, що вітамін С руйнується при температурній обробці продуктів харчування, особливо в слабо лужному середовищі та при використанні металевого посуду.

Добова потреба дорослої людини - 75-100 мг.

Медичне застосування. Аскорбінова кислота застосовується для лікування гіпо- та авітамінозу С, при анеміях (разом з фолієвою кислотою, кобаламіном та залізом), для стимуляції регенеративних процесів, при ураженні сполучної тканини, в якості капілярозміцнюючого засобу та при інфекційних захворюваннях.

Вітамін Р (вітамін проникності)

Хімічна будова. Вітамін Р (від англ. permeability - проникність) представлений групою речовин, які містять у своїй структурі флавіон (2-нілхромон). Характерною особливістю структури біофлавоноїдів є наявність подвійних зв'язків, кето- і гідксигруп у їх циклах. Найбільшою біологічною активністю володіють представники флавононів (гесперидин), флавінів (кверцетин, рутин), катехінів (епікатехін).

Біохімічні функції. Біофлавоноїди мають антиоксидантну дію, тому що здатні перехоплювати вільні радикали кисню. Найбільш ефективними перехоплювачами супероксидного радикалу є комплекси флавоноїдів з залізом: наприклад, комплекс рутину з Fe^{2+} .

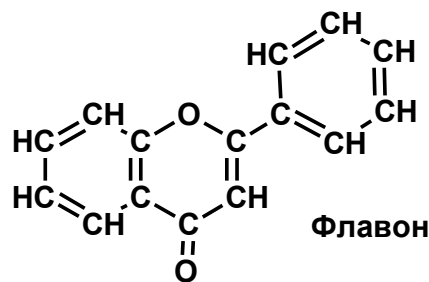
Біофлавоноїди стабілізують основну речовину сполучної тканини завдяки здатності пригнічувати активність гіалуронідази. Є синергістами вітаміну С, разом з яким беруть участь в синтезі колагену. Проявляють капілярозміцнюючу та протизапальну дію, активують тканинне дихання. Біофлавоноїди сої (геністеїн, дайдзеїн) проявляють естрогеноподібну дію.

Вітамінна недостатність супроводжується кровоточивістю ясен, ламкістю судин, точковими крововиливами.

Харчові джерела. Вітамін Р міститься у свіжих фруктах, ягодах, ним багаті чорна смородина, яблука, виноград, цитрусові, чайний лист, плоди шипшини.

Добова потреба у вітаміні Р не встановлена.

Медичне застосування. Біофлавоноїди широко використовуються в медицині у вигляді сумарних екстрактів з рослинної сировини, індивідуальних флавоноїдів (рутин, кверцетин), комбінованих препаратів, наприклад з вітаміном С (аскорутин, галаскорбін). Призначають їх при підвищенні судинної проникності та крововиливах для зміцнення судинної стінки.



БІОХІМІЯ КРОВІ

Кров - це рідка тканина організму (різновид сполучної). Розрізняють артеріальну, венозну та капілярну кров. Об'єм крові у дорослої людини становить біля 7% маси тіла (5,2 л) у чоловіків, 6% (3,9 л) - у жінок, понад 10% - у новонароджених.

Кров складається з рідкої частини - плазми та формених елементів (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити). В нормі плазма становить 55-60% об'єму крові, формені елементи – 40-45% (з яких 39-44% - еритроцити, 1% - інші клітини). Відсоткове співвідношення формених елементів до плазми називають **гематокритом**. Сироватка крові - рідка частина плазми крові, яка залишилась після її зсідання (тобто це плазма крові позбавлена білків системи зсідання крові).

Препарати крові

1. Цільна кров та консервована (цитратна, гепаринізована та ін).
2. Препарати комплексної дії (нативна плазма, альбумін та ін.).
3. Імунологічні препарати (гама-глобуліни, інтерферони та ін.).
4. Гемостатичні препарати (тромбін, гемостатична губка, тромбоцитарна маса, фібриноген та ін.)
5. Антианемічні (еритроцитарна маса та ін.).

Функції крові

1. **Дихальна функція** - транспорт кисню від легень до тканин та вуглекислого газу від тканин до легень.
2. **Трофічна функція** - транспорт поживних речовин до клітин, де вони використовуються в анаболічних та катаболічних процесах. Наприклад, транспорт з кишечника до печінки продуктів травлення (моносахаридів, амінокислот, гліцерину, жирних кислот), транспорт з печінки до м'язів глюкози, кетонових тіл, а з м'язів до печінки - лактату та ін.
3. **Екскреторна функція** – транспорт кінцевих метаболітів обміну речовин (сечовини, сечової кислоти, білірубіну та ін.) та продуктів біотрансформації ксенобіотиків до органів виділення (нирок, легень, кишечника, шкіри та ін.).
4. **Захисна функція** – захист організму від порушень внутрішнього гомеостазу чужорідними білками та іншими макромолекулами, що забезпечується за рахунок лейкоцитів, специфічних білків і ферментних систем плазми крові.
5. **Участь в гемостазі**. Здатність знаходитись в рідкому стані і лише в разі ушкодження судинної стінки зупинити кровотечу. Це досягається шляхом збалансованої взаємодії систем згортання та протизгортання крові, а також системи фібринолізу та тромбоцитарної ланки.
6. **Терморегуляторна функція** – перенос тепла від більш до менш енергоємних органів. Забезпечується високою теплоємністю та теплопровідністю крові.
7. **Гуморальна** - транспорт гормонів та інших біорегуляторів від ендокринних органів до органів-мішеней.
8. **Підтримка кислотно-лужної рівноваги, осмотичного тиску та водно-сольового балансу**.

Хімічний склад крові

Цільна кров складається з води на 75-85%, сухого залишку - до 21%, низькомолекулярних речовин - 1,5-2%. Вміст гемоглобіну - 130-160 г/л.

Плазма крові містить до 90% води, та до 10% сухого залишку. Останній представлений неорганічними та органічними речовинами. Неорганічні речовини плазми: натрій – 130-157 ммоль/л, калій – 3,4-5,3 ммоль/л, кальцій – 2,3-2,7 ммоль/л, фосфати - 1-2 ммоль/л та ін.

Органічні речовини плазми поділяються на високомолекулярні та низькомолекулярні.

Високомолекулярні органічні речовини представлені **білками** (загальний білок - 65-85 г/л, фібриноген - 2-4 г/л). В плазмі крові за рахунок фібриногену міститься на 2-4г/л більше білка, ніж в сироватці. У новонароджених кількість білка в плазмі менша (50-60 г/л).

Органічні **низькомолекулярні речовини** поділяються на безазотисті (глюкоза, холестерин, кетонів тіла, гліцерол, піруват, жирні кислоти та ін.) та азотовмісні (небілковий азот крові або залишковий азот складає - 14-28 ммоль/л). **Залишковий азот (rest-azot)** – це азот низькомолекулярних речовин, який залишається після осадження білків плазми крові. Він складається з сечовини (50%), вільних амінокислот (25%), креатиніну (2,5-7,5%), креатину (5%), сечової кис-

лоти (4%), аміаку та індикану (0,5%), решта - білірубін, холін, глутатіон та інші продукти білкового обміну.

Азотемія - зростання вмісту залишкового азоту в крові більше 35 ммоль/л. Розрізняють ретенційну та продукційну азотемію.

Ретенційна азотемія виникає при порушенні виведення азотистих сполук з сечею, особливо зростає вміст сечовини. Причини: ниркова недостатність (гломерулонефрит, гострий тубулярний некроз та ін.), позаниркові - обтурація сечових шляхів, серцево-судинна недостатність, крововтрати, тривала діарея, блювота.

Продукційна азотемія - надлишкове надходження азотистих сполук в кров при посиленому розпаді білків (сечовина зростає помірно, до 10 ммоль/л). Причини: опіки, травми, інфекційні захворювання, туберкульоз, цукровий діабет.

Фізико-хімічні константи крові. Кислотно-лужна рівновага.

1. **Щільність крові** - в нормі відносна щільність цільної крові становить 1,050-1,064 г/мл, плазми - 1,024-1,030 г/мл, клітин - 1,080-1,097 г/мл. За рахунок розчинених речовин і особливо білків щільність крові дещо вища ніж води.

2. **В'язкість крові** зумовлена тим, що у судинах кров знаходиться в постійному русі. Кров має високу в'язкість - в 4-5 разів вищу ніж у води, за рахунок високого вмісту еритроцитів та білків.

3. **Осмотичний тиск** - це сила з якою розчинник проникає через напівпроникну мембрану (мембран формених елементів, стінки судин) для вирівнювання концентрації розчинених речовин по обидві сторони мембрани. При температурі 37°C осмотичний тиск плазми крові становить 7,6-8,1 атм (762-788 кПа). Осмотичний тиск не залежить від розмірів частинок розчинених речовин, а лише від їх концентрації. Осмотичний тиск плазми визначається головним чином концентрацією іонів натрію та хлору, в меншій мірі вмістом інших низькомолекулярних речовин. Осмотичний тиск регулює обмін води між плазмою і форменими елементами. При зниженні осмотичного тиску плазми вода буде надходити в клітини, що може привести до їх осмотичного гемолізу.

Частина осмотичного тиску (біля 0,03 атм), обумовлена білками крові, переважно альбумінами, називається **онкотичним тиском**. Саме він регулює водний обмін між плазмою та тканинами. При зниженні вмісту білків в плазмі, відбувається падіння онкотичного тиску, що викликає перехід води в тканини і розвиток набряків.

4. **pH крові** (pH - це від'ємний десятковий логарифм від концентрації іонів водню). В нормі коливається від 7,36 (у венозній крові) до 7,44 (в артеріальній крові). Критичні межі коливання 6,8-7,8 несумісні з життям. Кислотно-лужна рівновага (КЛР) підтримується за рахунок буферних систем плазми та клітин крові, функції легень - виділення або затримка CO₂, нирок - екскреція кислих (кислі фосфати) або лужних продуктів (Na₂HPO₄, іонів амонію), ШКТ та шкіри.

Буферні системи протидіють зміні pH при зміні вмісту H⁺, розведенні або концентруванні плазми. Серед буферних систем крові розрізняють:

1) **Буферна система гемоглобіну** представлена відновленим гемоглобіном (Hнв) і його калієвою сіллю (Кнв). У тканинах Hв виконує функцію лугу, приєднуючи H⁺, а в легенях веде себе як кислота, віддаючи H⁺.

2) **Карбонат-бікарбонатна буферна система** представлена вугільною кислотою в недисоційованому і дисоційованому станах: H₂CO₃ ↔ H⁺ + HCO₃⁻. Якщо в крові збільшується кількість H⁺, реакція йде ліворуч. Іони H⁺ зв'язуються з аніоном HCO₃⁻ з утворенням додаткової кількості недисоційованої вугільної кислоти (H₂CO₃). У разі виникнення дефіциту H⁺ реакція йде праворуч. Потужність цієї системи визначається тим, що H₂CO₃ в організмі знаходиться в стані рівноваги з CO₂: H₂CO₃ ↔ CO₂ + H₂O (реакція відбувається за участю карбоангідази еритроцитів). При зростанні в крові напруги CO₂, одночасно зростає концентрація H⁺. Надлишок CO₂ виділяється легеньми при диханні, а H⁺ - нирками. При зменшенні напруги CO₂, його виділення легеньми при диханні зменшується. В остаточному вигляді функціонування карбонат-бікарбонатної буферної системи можна представити наступним чином:



3) **Фосфатна буферна система** утворена:

а) дигідрофосфатом NaH₂PO₄ - веде себе як слабка кислота;

б) гідрофосфатом Na_2HPO_4 - веде себе як луг.

Функціонування фосфатної буферної системи можливо представити наступним чином:



Концентрація фосфатів у плазмі крові невелика для того, щоб ця система відігравала значну роль, проте вона має важливе значення для підтримання внутрішньоклітинного рН та рН сечі.

4) Буферна система білків плазми крові.

Білки є ефективними буферними системами, оскільки здатність до дисоціації мають як карбоксильні, так і вільні амінні групи:



Значно більше значення у створенні буферної ємності білків вносять бічні групи, які здатні іонізуватись, особливо імідазольне кільце гістидину.

Лужні резерви крові - це здатність крові зв'язувати кислоту без зміни рН. Лужні резерви становлять в основному бікарбонати (бікарбонат-аніон зв'язує іон H^+ і тому розглядається як основа - дивись бікарбонатний буфер). У нормі вміст бікарбонатів в плазмі - 25 ммоль/л.

Порушення кислотно-лужної рівноваги

Ацидоз – зростання концентрації H^+ в крові	Алкалоз - падіння концентрації H^+ в крові
Респіраторний: гіповентиляція, гіперкапнія, Діагностика: $\uparrow \text{pCO}_2$ в крові Причини: напад бронхіальної астми, бронхопневмонія, ателектаз, емфізема.	Респіраторний: гіпервентиляція, гіпокапнія. Діагностика: $\downarrow \text{pCO}_2$ в крові Причини: гіпервентиляція, при підвищенні внутрішньочерепного тиску.
Метаболічний: накопичення органічних кислот, втрата HCO_3^- , порушення екскреції H^+ Діагностика: $\downarrow \text{HCO}_3^-$. Зменшення лужних резервів крові. Причини: голодування, діабет, лихоманка, опіки, травми, втрата бікарбонатів (діарея). Види: кетоацидоз та лактоацидоз (накопичення кетонових тіл чи лактату), змішаний.	Метаболічний: втрата H^+ , накопичення лужних еквівалентів. Діагностика: $\uparrow \text{HCO}_3^-$. Збільшення лужних резервів крові. Причини: втрата кислих еквівалентів через ШКТ (блювота), тетанія при нестачі паратгормону – зниження в крові рівня Ca^{2+} та накопичення Na^+ , дефіцит калію, введення великих кількостей бікарбонату натрію.
Компенсований – без зміни рН	Компенсований – без зміни рН
Декомпенсований – зменшення рН крові	Декомпенсований – підвищення рН крові
Компенсаторні механізми – активація дихання і виділення CO_2 (гіпервентиляція); виділення кислої сечі	Компенсаторний механізм – пригнічення дихання та затримка CO_2 (гіповентиляція), виділення лужної сечі

Особливості обміну речовин в еритроцитах

Кількість еритроцитів в крові у чоловіків $4,5-5,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, у жінок – $3,9-4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$. Це двовигнуті диски, розміром 7,5 мкм, не містять ядра і мітохондрії, легко змінюють свою форму під впливом зовнішніх сил. Тривалість життя 90-120 днів. Головна функція – транспорт кисню до тканин, вуглекислого газу від тканин до легень, деяких амінокислот, участь в регуляції рН.

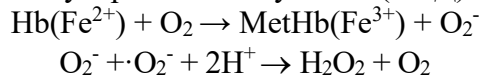
Хімічний склад: Нб – 30-40%, глутатіон -75-120 мг/100 мл, багато 2,3-дифосфогліцерату, Останній є джерелом енергії (макроерг) для еритроцита та здатний зменшувати спорідненість Нб до кисню. В еритроцитах, як і в інших клітинах, багато калію і мало натрію.

До складу мембрани еритроцита входять білки – спектрин, анкірин та актин, які забезпечують еластичність та пружність еритроцита. В мембрані міститься інтегральний білок – **глікофорин А**, зовнішня частина якого представлена олігосахаридом, що містить антигенні детермінанти – групи крові АВ0. Еритроцит містить білки-переносники іонів Cl^- та HCO_3^- , які за механізмом антипорту забезпечують вихід бікарбонатів з еритроциту в плазму в обмін на іони Cl^- .

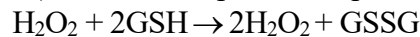
При генетичному дефекті синтезу спектрину та анкірину виникає мікросфероцитарна анемія Мінковського-Шоффара, при якій підвищується проникність мембран для натрію та води. Еритроцит набухає, перетворюється на макросфероцит і втрачає еластичність та пружність. При проходженні через селезінку макрофаги фагоцитують ці еритроцити, що викликає розвиток анемії.

Обмін речовин: за відсутності мітохондрій та дихального ланцюга єдиним джерелом АТФ є анаеробний гліколіз (субстратне фосфорилування). Глюкоза надходить з плазми крові, а назад у плазму переходить лактат. Важлива особливість гліколізу в еритроцитах – наявність ферменту дифосфогліцератмутази, яка каталізує утворення **2,3-дифосфогліцерату** з 1,3-дифосфогліцерату. 2,3-дифосфогліцерат головний регулятор спорідненості гемоглобіну до кисню. АТФ забезпечує головним чином роботу $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$, яка підтримує високий рівень K^+ в еритроцитах, та $\text{Ca}^{2+}\text{-АТФази}$ (виводить Ca^{2+}). Активно відбувається в еритроцитах пентозофосфатний цикл, який постачає НАДФН₂, що протидіє гемолізу еритроцитів.

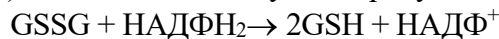
Наявність кисню в еритроцитах обумовлює посилене утворення активних форм кисню. Постійне джерело супероксидного аніон-радикалу ($\cdot\text{O}_2^-$) – неферментативне окислення гемоглобіну в метгемоглобін. 0,5-3% Нв щоденно перетворюється в метгемоглобін (MetHb), який генерує $\cdot\text{O}_2^-$. Останній знешкоджується супероксиддисмутазою (СОД) до пероксиду водню.



Пероксид водню в свою чергу знешкоджується глутатіонпероксидазою. Джерелом атомів водню є глутатіон відновлений (GSH), який після реакції переходить в окислену форму (GSSG).



Окислений глутатіон (GSSG), відновлюється глутатіонредуктазою за участю НАДФН₂.

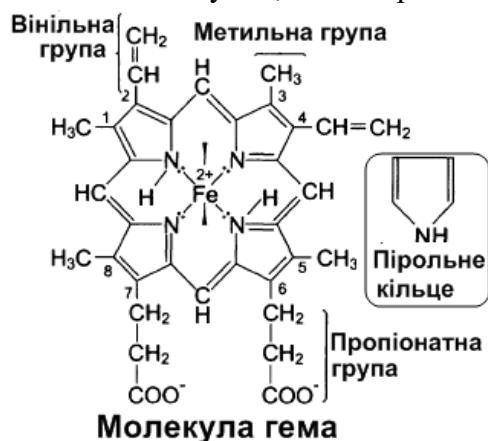


Відновлений глутатіон (GSH) – важливий антиоксидант, необхідний для відновлення метгемоглобіну у функціонально активний гемоглобін. При зниженні продукції НАДФН₂ падає утворення відновленого глутатіону та погіршується знешкодження пероксиду водню, накопичення якого викликає пошкодження мембран та гемоліз еритроциту (гемолітична анемія). Така анемія часто пов'язана зі спадковою недостатністю **глюкозо-6-фосфатдегідрогенази** – ферменту пентозофосфатного шляху. При помірному зниженні його активності гемоліз еритроцитів індукується лише під впливом протималярійних, сульфаніламідних препаратів та ін.

Гемолітичні анемії виникають і при дефіциті ферменту гліколізу – піруваткінази. При недостатності ферменту виникає дефіцит АТФ в еритроциті, що приводить до порушення роботи $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$. Це веде до накопичення натрію та води, набухання та гемолізу еритроцитів.

Гемоглобін (Hb)

Гемоглобін це дихальний пігмент еритроцитів, який приймає участь в транспорті кисню та вуглекислоти та виконує буферні функції (підтримання рН). Вміст гемоглобіну в цільній крові в нормі складає 130-160 г/л. Молекула гемоглобіну складається з білкової частини - глобіну і залізовмісної порфіринової частини - гему. Саме гем надає гемоглобіну та крові червоного кольору. Залізо в гемі знаходиться в двохвалентній формі. Гемоглобін побудований з 4 субодиниць (2-х α -ланцюгів та 2-х β -ланцюгів). Кожна з 4-х субодиниць гемоглобіну зв'язана з гемом. Тобто гемоглобін - це тетрамер, що містить 4 білкових ланцюги та 4 гемових простетичних групи. α -ланцюг містить 141 амінокислоту, а β -ланцюг - 146 амінокислот. Всі глобінові ланцюги починаються з валіну, але α -ланцюг завершується аргініном, а β -ланцюг – валіном. Деякі види гемоглобіну містять γ - та δ -ланцюги, які мають інший амінокислотний склад. Завдяки наявності у гемоглобіну тетрамерної структури з'являється можливість регуляції спорідненості гемоглобіну до кисню в залежності від умов, що створюються в тканинах.



В м'язах знаходиться близький за функцією білок **міоглобін**, який однак є мономером і містить лише один білковий ланцюг зв'язаний з гемом. Функція міоглобіну полягає в депонуванні кисню, тоді як гемоглобіну в більшій мірі притаманна функція транспорту кисню та CO_2 .

Простетичною групою гемоглобіну та міоглобіну є гем (малюнок). **Молекула гема** це суперкільце порфірину, в центрі якого розташований іон заліза Fe^{2+} . Порфіринове кільце в свою чергу складається з 4-х пірольних кілець, з'єднаних між собою метиновими містками. Залізо - це перехідний елемент, що здатен утворювати 6 координаційних зв'язків. Виявилось, що 4 з них залізо витрачає

на утворення зв'язків з атомами азоту пірольних кілець, 5-тий - використовується на зв'язування з атомом азоту гістидину білкового ланцюга, а 6-ий – витрачається на приєднання молекули кисню, причому це не приводить до зміни ступеня окислення заліза; він залишається 2^+ . Залишки гістидину в білковому ланцюзі, які розташовані поряд з гемом, полегшують приєднання кисню, але перешкоджають приєднанню CO та інших молекул. Тому гем у вільному стані має спорідненість до CO в 25000 разів вищу, ніж до кисню, а у складі гемоглобіну лише у 200 разів.

Молекулярні типи гемоглобіну людини. **1. Гемоглобін А** – гемоглобін дорослої людини, складає 92-95% всього гемоглобіну в еритроцитах – тетрамер, що складається з 2-х α - та 2-х β -ланцюгів; **2. Гемоглобін A₂** – його частка в крові складає біля 2%, він містить два α - та два δ -ланцюгів; **3. Гемоглобін F (фетальний)** – складається з 2-х α - та 2-х γ -ланцюгів. У дорослої людини його менше 5%, а в крові новонародженої дитини він складає 60-90% всього гемоглобіну. Протягом першого року життя фетальний гемоглобін замінюється на гемоглобін дорослої людини. Фетальний гемоглобін має більшу спорідненість до кисню, ніж гемоглобін дорослої людини, що дозволяє плоду віднімати кисень від гемоглобіну плацентарної крові; **4. Ембріональні гемоглобіни** зустрічаються в перші 3 місяці ембріонального розвитку – містять замість β -ланцюгів – епсилон-ланцюги; **5. Глікозильований гемоглобін** – це гемоглобін, білкова частина якого містить ковалентно зв'язану глюкозу. В крові здорової людини такого гемоглобіну 4-6,1% а у хворих на цукровий діабет вміст глікозильованого гемоглобіну різко зростає.

Аномальні гемоглобіни. Відомо більше 300 варіантів гемоглобінів, які мають в первинній структурі білкових ланцюгів амінокислотні заміни. В більшості випадків це не впливає на функцію гемоглобіну, однак є варіанти, які ведуть до виникнення захворювання. Зокрема **серповидно-клітинна анемія** характеризується наявністю **S-гемоглобіну**, в якому в β -ланцюгу полярна амінокислота глутамат замінилась на гідрофобну амінокислоту - валін. Це веде до посилення агрегації молекул гемоглобіну між собою і утворення аномальних еритроцитів у вигляді серпа, які закупорюють судини і порушують доставку кисню в тканини. Агрегація гемоглобіну посилюється при фізичному навантаженні, в умовах високогір'я та польотів на літаку. Хвороба проявляється лише у гомозигот, у яких ця заміна відбулась в обох β -ланцюгах. Гетерозиготне носійство гемоглобіну S дуже поширене серед жителів Африки (до 40% в деяких районах), але воно не приводить до клінічних наслідків, хоча і зменшує тривалість життя еритроцитів. Це має певні позитивні наслідки, адже в короткоживучих еритроцитах малярійний плазмодій не встигає завершити свого розвитку. Такі люди менше гинуть від тропічної малярії.

Форми та сполуки гемоглобіну:

1. Оксигемоглобін (HbO₂) – сполука гемоглобіну з киснем утворюється переважно, в артеріальній крові і надає їй яскраво-червоного кольору (кисень зв'язується з атомом заліза координаційним зв'язком). Одна молекула гемоглобіну здатна зв'язати 4 молекули кисню. Унікальною властивістю гемоглобіну є те, що він легко зв'язує кисень і легко його віддає.

2. Відновлений гемоглобін чи дезоксигемоглобін (HbH) - гемоглобін, що віддав кисень тканинам.

3. Карбгемоглобін (HbCO₂) - сполука гемоглобіну з вуглекислим газом; утворюється в венозній крові, яка внаслідок цього набуває темно-вишневого кольору. Ця форма гемоглобіну відіграє певну роль в транспорті CO₂ з тканин в легені. Кисень легко витісняє CO₂ з карбгемоглобіну.

4. Карбоксигемоглобін (HbCO) – утворюється при взаємодії гемоглобіну з монооксидом вуглецю (чадним газом). Карбоксигемоглобін в нормі присутній в крові в невеликих кількостях (1-2%). В організмі існують реакції, які ведуть до утворення CO, який є вазодилататором (реакція окислення гема). Вміст карбоксигемоглобіну різко зростає при отруєнні чадним газом. Карбоксигемоглобін нездатний переносити кисень. Оскільки спорідненість гемоглобіну до CO в 200 разів вища, ніж до кисню, то навіть при порівняно низьких концентраціях CO у вдихуваному повітрі може наступити смерть. Кров, що містить карбоксигемоглобін, має яскраво-червоне забарвлення.

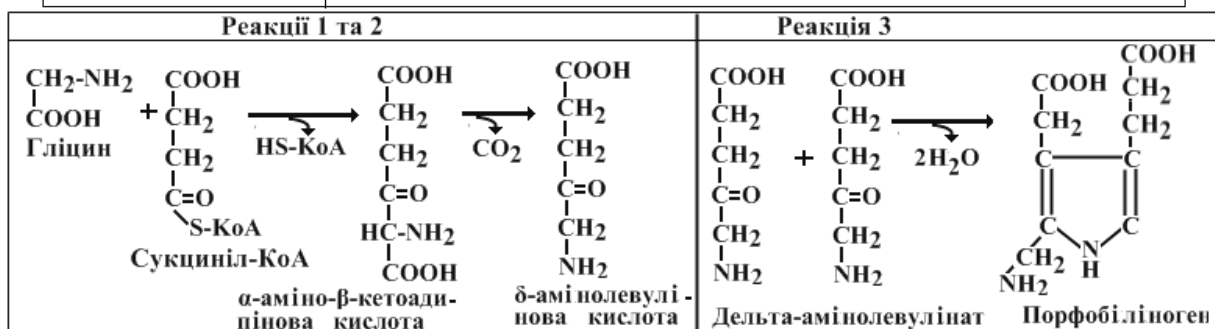
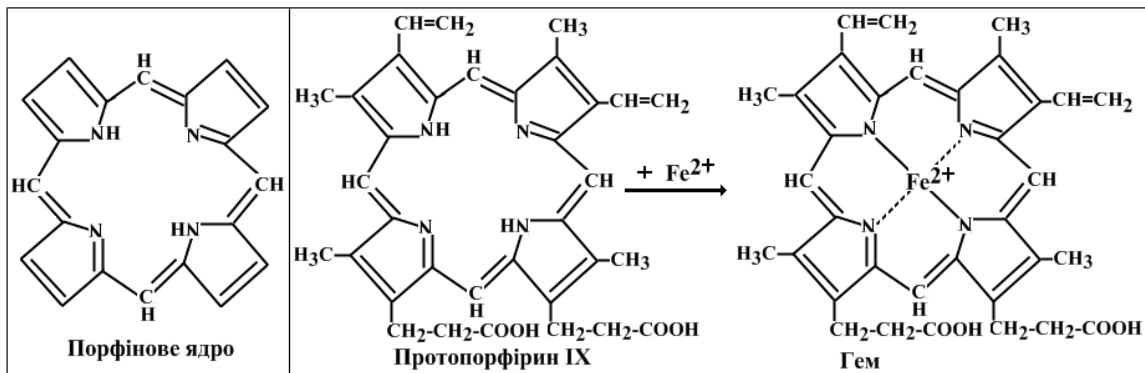
5. Метгемоглобін (HbMet) – постійно утворюється під впливом окисників - активних форм кисню, оксиду азоту, нітритів та нітратів, що утворюються в процесі метаболізму, під впливом оксидів азоту, сірки та інших окисників, присутніх в повітрі, деяких лікарських препаратів (ме-

тиленовий синій) і т.д. В результаті окислення відбувається перехід двохвалентного заліза в трьохвалентне і гемоглобін втрачає здатність переносити кисень. У здорових осіб вміст метгемоглобіну в крові складає біля 1-1,5%. В еритроцитах міститься фермент – метгемоглобінредуктаза, яка регенерує за допомогою НАДН₂ метгемоглобін до нормального гемоглобіну. При генетичному дефекті цього ферменту рівень метгемоглобіну різко зростає, розвивається гіпоксія. При концентрації метгемоглобіну вище 10-15% виникає ціаноз шкіри та слизових оболонок, задишка. Для лікування використовують відновники, зокрема аскорбінову кислоту, яка перетворює метгемоглобін в нормальний гемоглобін. Метгемоглобін здатен міцно зв'язувати ціаніди, тому при отруєнні солями синільної кислоти застосовують метгемоглобіноутворювачі типу метиленового синього.

6. Сульфгемоглобін - це продукт незворотного окислення гемоглобіну, в якому розкривається гемовий цикл, а атоми заліза зв'язуються з атомами сірки. В нормі сульфгемоглобіну в крові практично немає, але при захворюваннях кишечника і отруєннях деякими лікарськими препаратами (фенацетин, парацетамол) він може з'являтися в крові.

3.7. Синтез порфіринів. Порфірії

Порфірини у вигляді комплексів з металами входять до складу простетичних груп багатьох гемопротеїнів: гемоглобіну, міоглобіну, мітохондріальних і мікросомальних цитохромів, ферментів каталази, пероксидази, триптофанпіролази, пігменту рослин - хлорофілу. В основі будови порфіринів, лежить порфінове ядро, що складається з 4-х пірольних циклів, сполучених між собою **метиновими** містками (-CH₂=), з утворенням ароматичної системи, яка охоплює весь макроцикл. Атоми водню порфінового ядра заміщені вуглеводневими радикалами, утворюючи **порфірини**. Залежно від будови бічних радикалів розрізняють урпорфірини, копропорфірини, мезопорфірини і т.п. Метаболічні попередники порфіринів мають назву порфіриногени (урпорфіриногени, копропорфіриногени і т.п.). У них на відміну від порфіриногенів пірольні цикли сполучені метиленовими містками. Комплекси порфіринів з залізом мають назву гем. Найчастіше зустрічається гем, що складається з **протопорфірину IX та іону заліза 2⁺** (малюнок).

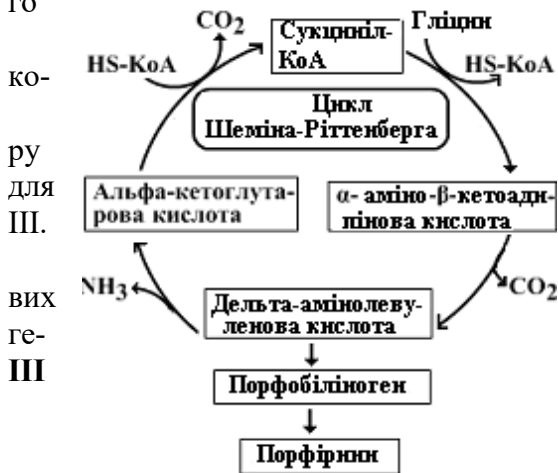


Синтез порфіринів, гема і гемопротеїнів тісно пов'язаний з обміном амінокислот. Попередниками пірольних циклів порфіринів є сукциніл-КоА і гліцин.

1. Взаємодія гліцину і сукциніл-КоА з утворенням α -аміно- β -кетoadипінової кислоти.
2. Декарбоксилування α -аміно- β -кетoadипінової кислоти з утворенням δ -амінолевулінової кислоти (δ -амінолевулінат). Ці дві реакції каталізуються ферментом – δ -амінолевулінатсинтетазою.
3. Взаємодія двох молекул δ -амінолевулінату в реакції дегідратації призводить до утворення циклічної структури - порфобіліногену (фермент дегідратаза δ -амінолевулінової кислоти).

Іншим шляхом перетворення δ-амінолевуліату є використання на синтез альфа-кетоглутарату (після втрати аміногрупи), який далі метаболізується в циклі трикарбонових кислот і перетворюється в сукциніл-КоА. Тобто утворення і розпад δ-амінолевулінової кислоти проходить в спеціальному циклі (**цикл Шеміна-Рітгенберга**).

4. Синтез тетрапірольних структур відбувається шляхом конденсації 4-х молекул порфобіліногену з утворенням **уропорфіриногену III**. Ця реакція відбувається під впливом ферментативного



комплексу, що складається з уропорфіриногенсинтази (порфобіліногендезамінази) і уропорфіриноген III-синтази. Перший фермент каталізує дезамінування і конденсацію 4-х молекул порфобіліногену в структур-гідроксиметилбілану, а другий фермент необхідний циклізації гідроксиметилбілану в уропорфіриноген III. У випадку відсутності косинтази утворюється уропорфіриноген I з іншою структурою (одна зі спадкопорфірій). Сумарна реакція утворення уропорфіриногену III така: **4 порфобіліноген → Уропорфіриноген III + 4NH₃**

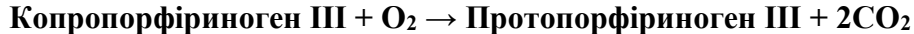
Стадія 1: 4 порфобіліноген + H₂O → Гідроксиметилбілан + 4NH₃

Стадія 2: Гідроксиметилбілан → Уропорфіриноген III + H₂O

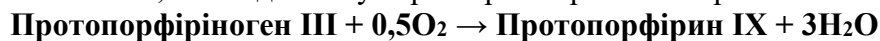
5. Перетворення уропорфіриногену III у копропорфіриноген III йде шляхом декарбоксілювання бічних ацетатних ланцюгів з утворенням 4-х метильних груп за участю уропорфіриногендекарбоксілази.



6. Перетворення копропорфіриногену III у протопорфіриноген III характеризується декарбоксілюванням двох бічних ланцюгів (дві пропіонатні групи перетворюються на вінільні) під впливом ферменту копропорфіриногеноксидази.



7. Перетворення протопорфіриногену III у протопорфірин IX здійснюється завдяки окисленню метиленових містків ферментом протопорфіриногеноксидази. На цій стадії утворюється спряжена π-електронна система, яка надає гему характерне червоне забарвлення.



8. Утворення гему відбувається завдяки включенню іона заліза (Fe²⁺) в структуру протопорфірину IX за участю ферменту ферохелатази (гемсинтази).



9. Останнім етапом є утворення гемопротейнів, що здійснюється завдяки приєднанню до гему білкових ланцюгів. Наприклад, гемоглобін A₁ утворюється в результаті приєднання до гему 4-х білкових ланцюгів (відповідно, 2-х альфа- і 2-х бета-ланцюгів).



Регуляція синтезу порфіринів здійснюється на рівні піридоксальзалежного ферменту **синтази дельта-амінолевулінової кислоти**. Фермент інгібується гемом - кінцевим продуктом цього метаболічного шляху. Гем сполучається з білком апорепресором та інгібує трансляцію в рибосомах амінолевулінатсинтази. Гем також інгібує активність ферменту дегідратази дельта-амінолевулінової кислоти. З іншої сторони гем являється позитивним модулятором синтезу в рибосомах альфа- і бета- білкових ланцюгів гемоглобіна, що сприяє перетворенню гема в гемоглобін. Активність амінолевулінатсинтази також стимулюється залізом. В мРНК цього ферменту існує послідовність нуклеотидів, утворених так званим залізочутливим елементом. Цей елемент блокується особливим регуляторним залізов'язуючим білком і тоді трансляція амінолевулінатсинтази гальмується. При високих концентраціях заліза в ретикулоцитах від-

бувається його зв'язування з залізовв'язуючим білком і він втрачає спорідненість до залізочутливого елемента мРНК, і звільняє його, що запускає процес трансляції.

Порушення обміну порфіринів або порфірії. Найчастіше зустрічаються спадкові ензимопатії, при яких порфірини та їх попередники накопичуються у великих кількостях в організмі. Відкладання порфіринів в шкірі підвищує чутливість її до світла, що викликає розвиток фотодерматитів. Можуть вражатися нервова система і внутрішні органи. Розрізняють **еритропоектичну порфірію** – дефект уропорфіриноген III-косинтази, що супроводжується накопиченням ізомеру уропорфіриногену I, який забарвлює сечу в червоний колір (вважають, що ця хвороба була у короля Англії Георга III, яка проявлялась нападами безумства). **Печінкові порфірії** є наслідком дефектів порфобіліногендезаминази або копропорфіриногеноксидази, проявляються накопиченням порфобіліногену чи копропорфіриногену.

Механізм світлочутливості при порфіріях обумовлений тим, що порфірини, як супряжені ароматичні системи, здатні за рахунок енергії сонячного світла перетворювати молекулярний кисень в його активну форму - синглетний кисень, який і викликає ураження шкіри та внутрішніх органів. Здатність порфіринів, особливо протопорфірину IX, генерувати синглетний кисень використовується для фотодинамічної терапії пухлин. В організм хворого вводять порфірини, які накопичуються в ракових клітках, а потім за допомогою гнучких світлопроводів подають на пухлину світло певної довжини хвилі, і синглетний кисень руйнує пухлинні клітини.

Обмін заліза. У шлунку під впливом соляної кислоти іони заліза Fe^{3+} вивільнюються з їжі. У 12-палій кишці іон Fe^{3+} під впливом аскорбінової кислоти та інших відновників переходить в іон Fe^{2+} . Залізо всмоктується в кишечнику лише у формі іона Fe^{2+} за допомогою білка переносника – **транспортера двовалентних катіонів**. З всього заліза, наявного в їжі, в кров переходить лише близько 10% (1,5-2 мг на добу), а решта заліза вловлюється апоферитином і у вигляді феритину накопичується в клітинах слизової оболонки, а при злущуванні клітин надлишок заліза видаляється з організму. При збільшенні вмісту заліза в їжі синтез апоферитину посилюється, що обмежує надходження надмірної кількості заліза в кров. При дефіциті заліза синтез апоферитину гальмується, а це сприяє повнішому всмоктуванню заліза їжі. Ці процеси регулює гормон печінки - **гепсидин**, який гальмує всмоктування заліза, стимулюючи експресію білків-експортерів заліза (феропортина і гефестина), які викидають залізо з клітин слизової оболонки. При низькому рівні гепсидину всмоктування заліза в кишечнику посилюється, а при високому - навпаки гальмується.



У плазмі крові залізо транспортується **трансферин**ом. Білок синтезується печінкою і зв'язує тільки іон заліза Fe^{3+} , тому іон Fe^{2+} , що поступив з кишечника в кров, заздалегідь окислюється ферооксидазою (церулоплазміном) до іона Fe^{3+} . За допомогою трансферину залізо з крові доставляється в клітини-мішені, які на плазматичній мембрані мають спеціальні рецептори. Після зв'язування трансферину з цими рецепторами залізо переходить в клітини і використовується для синтезу гемопротеїнів або збереження у вигляді феритинових депо. Молекула феритину утворює порожнисту сферу, яка містить від 3000 до 4500 іонів Fe^{3+} . При недостатньому вмісті заліза в їжі або порушенні його всмоктування, виникають залізодефіцитні анемії, які проявляються зниженням кількості гемоглобіну, збільшенням вмісту трансферину не зв'язаного з залізом. Частина анемії пов'язані з посиленням продукції гормону гепсидину, який гальмує всмоктування заліза в кишечнику. Зустрічається і протилежний стан, гемохроматоз – перевантаження організму залізом, яке проявляється ураженням печінки, відкладенням продукту руйнування феритину – гемосидерину. Його причиною є посилення всмоктування заліза в кишечнику.

Білки плазми крові

У плазмі крові міститься більше 300 білків, що відрізняються своїми властивостями.

Функції білків плазми крові

- Транспортна функція: білки переносять жирні кислоти, некон'югований білірубін, жовчні кислоти, стероїдні гормони, неорганічні іони, вітаміни та ін.
- Ферментативна функція: кров містить значну кількість ферментів, що надходять з органів.
- Резервна функція: білки при гідролізі розпадаються до амінокислот.
- Регуляторна функція: білки регулюють в'язкість крові, кислотно-лужний стан, онкотичний тиск.
- Захисна функція притаманна імуноглобулінам, білкам систем зсідання крові та комплементу.

Більшість білків плазми (за винятком альбумінів, що є простими білками) – глікопротеїни. Синтез білків плазми відбувається переважно в печінці. Лише γ -глобуліни та половина β -глобулінів синтезуються поза печінкою - В-лімфоцитами. Руйнуються білки плазми в гепатоцитах, період їх напіврозпаду коливається від кількох годин до тижнів.

Білки складають 7-8% від об'єму плазми. Вони складаються із фракцій альбумінів, глобулінів та фібриногену. Методом електрофорезу білки плазми крові розділяють на 5 фракцій: альбуміни (55-65%), α_1 -глобуліни (2-4%), α_2 -глобуліни (6-12%), β -глобуліни (8-12%), γ -глобуліни (12-22%). Співвідношення альбумінів та глобулінів в нормі - 1,5-2,0 (**альбуміно-глобуліновий коефіцієнт** - АГ). Зменшення АГ коефіцієнту відмічається при зниженні вмісту альбумінів чи при зростанні вмісту глобулінів. Зміни вмісту білка відбувається при різних патологічних станах.

Гіпопротеїнемія – зниження вмісту білка в плазмі крові відбувається при патологічних станах, що супроводжуються:

- пригніченням білкового синтезу (гепатити, цирози, спадкові гіпопротеїнемії);
- активацією розпаду тканинних білків (голодування, інфекції, тяжкі травми, опіки, пухлини);
- великими втратами білків (нефротичний синдром);
- порушенням травлення та всмоктування харчових білків (гастроентерити).

Один із клінічних проявів гіпопротеїнемії – набряки (за рахунок зниження онкотичного тиску).

Гіперпротеїнемія – підвищення загальної кількості білка в плазмі. Розрізняють:

- відносну гіперпротеїнемію – за рахунок згущення крові при втраті рідини, порушеннях гемодинаміки (поноси, блювота, нецукровий діабет, холера).
- абсолютну гіперпротеїнемію - при токсичних, інфекційних, паразитарних хворобах (малярія, токсоплазмоз), мієломній хворобі. Зазвичай це гіпергама-глобулінемія.

Характеристика окремих білків плазми крові

Альбуміни – прості білки, вміст в крові 40-50г/л. Містять багато дикарбонових амінокислот, тому можуть утримувати катіони (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}). Синтезуються в печінці (10-15 г за добу), період напівжиття - 7 діб. Завдяки невеликій молекулярній масі та високій концентрації альбуміни забезпечують 80% онкотичного тиску плазми (1 г альбумінів зв'язує 25 г води). Тому при гіпоальбумінемії виникають набряки. Альбуміни транспортують різні речовини - жирні кислоти, білірубін, жовчні кислоти, стероїдні гормони, неорганічні іони. Багато лікарських засобів (аспірин, дикумарол, сульфаніламід) зв'язуються з альбумінами, тому при гіпоальбумінемії концентрація їх вільних форм в крові зростає і може зростати тривалість дії та токсичність ліків.

Глобуліни. Беруть участь в транспорті ліпідів, гормонів, вітамінів, іонів металів, зсіданні крові, імунних процесах. Більшість цих білків – глікопротеїни. До фракцій глобулінів відносяться:

1. α_1 -Глобуліни (3-6 г/л). Серед них виділяють:

- **α_1 -Антитрипсин** - інгібує трипсин, хімотрипсин, плазмін, тромбін та інші протеази, що вивільняються при руйнуванні лейкоцитів та інших клітин у вогнищі запалення. Гострофазовий білок. При його недостатності виникає емфізема легень внаслідок розщеплення еластазо нейтрофілів еластину міжальвеолярних перетинок.

- **Протромбін** - II фактор зсідання крові. Попередник тромбіну.

• **Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)** - транспортують ліпіди, переважно холестерин, антиатерогенні, тому що знижують рівень холестерину в клітинах та ендотелії.

2. **α_2 -Глобуліни** (4-9 г/л). До них відносяться:

• **Гаптоглобін**. Утворює комплекс з гемоглобіном, що не фільтрується в нирках. Таким способом попереджуються втрати заліза, у складі гемоглобіну, що вивільнюється при внутрішньосудинному гемолізі еритроцитів. Комплекс гаптоглобін-гемоглобін руйнується в клітинах РЕС з вивільненням заліза. При гемолітичних анеміях рівень гаптоглобіну знижується.

• **Церулоплазмін**. Зв'язує іони міді. До його складу входить 3% міді всього організму та 90% міді плазми. Має властивості ферооксидази – окислює Fe^{2+} до Fe^{3+} . Це необхідно для зв'язування заліза з тканинним феритином, яке потім використовується для синтезу гему. При зниженні вмісту церулоплазміну іони міді виходять з судинного русла в тканини, що викликає ураження печінки, головного мозку та рогівки (хвороба Вільсона).

• **Антитромбін III** – інгібітор зсідання крові.

3. **β -Глобуліни** (6-11 г/л). Серед них виділяють:

• **Трансферин (сидерофілін)**. Зв'язує іони Fe^{3+} , що надходять у кров з кишечника, транспортує їх в печінку, селезінку, кістковий мозок, де вони у складі феритину депонуються.

• **Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ)** - транспортують ліпіди, переважно холестерин, атерогенні, тому що підвищують рівень холестерину в клітинах та ендотелії судин.

• **Фібриноген** - перший фактор зсідання крові.

4. **γ -Глобуліни** (7-15 г/л). До них належать **інтерферони** (α -інтерферон синтезується лейкоцитами), β -інтерферон (синтезується фібробластами), γ -інтерферон (синтезується Т-лімфоцитами) та **імуноглобуліни**. Інтерферони мають противірусну та протипухлинну активність. Серед імуноглобулінів, які синтезуються В-лімфоцитами, виділяють:

• **IgG** проникають через плацентарний бар'єр і беруть участь у формуванні вродженого імунітету. Відносяться до пізніх антитіл і відповідають за розвиток вторинної імунної відповіді.

• **IgM** мають властивості опсонінів, тобто сприяють фагоцитозу бактерій. Відносяться до ранніх антитіл і відповідають за розвиток первинної імунної відповіді.

• **IgA** забезпечують розвиток місцевого імунітету.

• **IgD** виконують роль рецептора В-лімфоцитів.

• **IgE** належать до "реагінів", які відповідають за розвиток алергічних реакцій негайного типу.

Білки гострої фази

При запаленні під впливом інтерлейкіну-1 в печінці активується синтез високомолекулярних білків – **білків гострої фази запалення** (реактанти гострої фази). Біологічна роль цих білків (на сьогодні їх відомо більше 30) остаточно не з'ясована, однак за їх рівнем можна судити про виразність запальної реакції, контролювати її динаміку. Їх концентрація в крові істотно збільшується упродовж перших 24-48 годин і зберігається понад 7-10 днів.

Значення білків гострої фази: а) посилюють фагоцитоз; б) активують білки систем комплементу та коагуляції; в) володіють бактеріостатичною дією; г) антиоксидантні властивості.

Представники білків гострої фази:

1. Зростають в 100-1000 разів протягом 6-12 годин з початку запального процесу - **C-реактивний протеїн** (глікопротеїн фракції β -глобулінів, який реагує з C-полісахаридом пневмокока з утворенням преципітатів). Нормальний вміст в крові – 0,068 - 8,2 мг/л.

2. Зростають в 2-5 разів протягом перших 24 годин запального процесу - **фібрिनogen, гаптоглобін, α_1 -антитрипсин**.

3. Помірно збільшуються (на 20-60%) протягом 48 годин запалення - **церулоплазмін**.

4. Негативні реактанти гострої фази - **альбумін, трансферин**, вміст яких в крові при запаленні падає, через гальмування їх синтезу в печінці. Негативна прогностична ознака.

Патологічні білки

Кріоглобулін – білок, що осаджується на дно пробірки при охолодженні плазми крові. З'являється в крові при лейкозі, мієломній хворобі, цирозі печінки.

Альфа-фетопротеїн - ембріональний білок, у дорослих з'являється тільки при виникненні злоякісних пухлин, особливо часто при раку печінки (діагностична цінність - більше 90%).

Кінінова система крові

Кініни – брадикінін (нонапептид) та калідин (лізилбрадикінін, декапептид) - утворюються з білків плазми крові кініногенів (фракція α_2 -глобулінів) під впливом ферменту калікреїну. Калікреїн утворюється з неактивного попередника (прекалікреїну) під впливом XII фактору зсідання крові (фактору Хагемана). Тривалість напівжиття кінінів - кілька хвилин, руйнуються ферментами кініназами до амінокислот.

Біологічна роль: а) розширюють просвіт капілярів та артеріол, підвищують проникність судинної стінки; б) викликають скорочення бронхіол; в) є потужними медіаторами болю.

Ферменти плазми крові

Ферменти, які можна визначити в нормі в плазмі крові умовно поділяють на:

1. Власні ферменти плазми крові (плазмоспецифічні) – синтезуються головним чином в печінці, в нормі виділяються в плазму крові, де відіграють певну фізіологічну роль. До них належать ферменти системи зсідання крові та фібринолізу, системи комплементу, печінкова холінестераза (псевдохолінестераза – руйнує ацетилхолін і попереджає його підвищення в плазмі), протеази кінінової та ренін-ангіотензинової систем, ліпопротеїналіпаза ендотелію (гідроліз тригліцеридів хіломікронів та ЛПДНЩ), мурамідаза (лізоцим) – антимікробний фактор.

2. Індикаторні (органоспецифічні) ферменти – потрапляють в кров з тканин, де вони виконують певні функції. В нормі більшість з них в плазмі крові присутня в слідових кількостях.

Індикаторні ферменти сироватки крові, які представляють клінічний інтерес

Фермент	Характеристика, джерело	Захворювання, при яких зростає активність ферменту
Кисла фосфатаза (КФ)	Міститься переважно в простаті та кістковій тканині.	Запальні захворювання простати (з метастазами в кістки)
Тартрат-резистентна кисла фосфатаза (ТРКФ)	Ізофермент кислоти фосфатази, синтезується остеокластами. Кісткову ізоформу визначають за допомогою інгібітора L(+) тартрату	Злоякісні ураження кісток, метастази в кістки, гіперпаратиреоз. Це маркер резорбції кісткової тканини
Лужна фосфатаза (ЛФ)	Існують ізоферменти, що містяться в -печінці (гепатоцити, жовчні шляхи); -в остеобластах маркер утворення кістки; -слизовій оболонці кишечника	Холестаза різного генезу. Захворювання кісток, при яких активується проліферація остеобластів (рахіт, остеосаркома, гіперпаратиреоз та ін.). Запальні захворювання кишечника.
γ -глутаміл-транспетидаза (ГГТП)	Мікросомальний фермент гепатоцитів, синтез індукується етанолом.	Зловживання алкоголем, алкогольні ураження печінки, холестаза
Аспартатаміно-трансфераза (АсАТ)	Міститься в цитозолі та мітохондріях клітин міокарду, печінки, нирок, скелетних м'язів.	Інфаркт міокарду (підйом через 4-6 год.). Гепатити, некрози печінки (превалює над зростанням АЛАТ)
Аланінаміно-трансфераза (АЛАТ)	Поширений в різних тканинах, але максимальний вміст - в печінці.	Ураження печінки (гепатити, цирози)
КФК (креатин-фосфокіназа)	Скелетні м'язи – ізофермент КФК-ММ	Ураження м'язів (некроз, рабдоміоліз)
	Міокард - ізофермент КФК-МВ	Інфаркт міокарду (підйом через 2-3 год після приступу, максимум – 12-24 год)
ЛДГ (лактат-дегідрогеназа)	Міокард - ізоформа ЛДГ _{1,2}	Інфаркт міокарду (підйом через 8-10 год, максимум – 3-4 доба)
	Печінка – ізоформа ЛДГ _{4,5}	Гепатити, цирози
Амілаза	Підшлункова залоза, слинні залози	Панкреатит, панкреатонекроз, захворювання слинних залоз
Трипсин	Підшлункова залоза	Панкреатит, панкреатонекроз

При цитолітичному синдромі, тобто при руйнуванні мембран, клітинні ферменти потрапляють у кров де їх активність різко зростає. Розрізняють мітохондріальні (глутаматдегідрогеназа), цитоплазматичні (ЛДГ), лізосомальні (кисла фосфатаза) індикаторні ферменти.

До індикаторних ферментів належать також ферменти ШКТ (трипсин, амілаза, ліпаза). Значне підвищення їх активності в сироватці крові відмічається при гострому панкреатиті.

3. Екскреторні ферменти – синтезуються в основному в печінці (лужна фосфатаза, лейцинамінопептидаза) і в нормі виділяються з жовчю. При порушенні виділення екскреторних ферментів з жовчю відбувається зростання їх активності в плазмі крові.

БІОХІМІЯ ПЕЧІНКИ

Структурно-функціональною одиницею печінки є печінкова часточка, представлена шарами гепатоцитів. Між шарами гепатоцитів проходять синусоїдні капіляри, які складаються з ендотеліоцитів та ліпоцитів, що накопичують жири, а також клітин Купфера, які синтезують γ -глобуліни та виявляють фагоцитарну активність. Гепатоцит переважно отримує кров з системи ворітної вени, яка збирає її від ШКТ, тому через нього проходять всі продукти перетравлення, за виключенням ліпідів. Поряд з міжчасточковими артеріями й венами проходять жовчні капіляри, які збирають жовч і направляють її в жовчний міхур або одразу в тонкий кишечник.

Функції печінки

1. Бере участь в обміні білків, ліпідів та вуглеводів.
2. Печінка є основним органом, де відбувається пігментний обмін.
3. Екскреторна: печінкою екскретується в тонкий кишечник жовч, яка сприяє перетравленню та всмоктуванню ліпідів.
4. Детоксикаційна: забезпечує знешкодження ендогенних метаболітів, екзогенних чужорідних речовин та лікарських препаратів.
5. Депонуюча: в печінці депонуються глікоген, вітаміни А, Д, К, фолієва кислота, кобаламін, мікро- та макроелементи (особливо залізо).

Роль печінки в обміні вуглеводів

Печінка підтримує постійний рівень глюкози в крові (3,3-5,5 ммоль/л). Глюкоза утилізується гепатоцитами за допомогою двох ферментів: глюкокінази та гексокінази. Глюкокіназа має низьку спорідненість до глюкози, тому утилізація глюкози за участю ферменту йде при високих концентраціях глюкози, наприклад після прийому їжі. Гексокіназа, навпаки, має високу спорідненість до глюкози і захоплення гепатоцитами глюкози за її участю йде навіть при низькій концентрації глюкози в крові. Транспорт глюкози в клітини печінки регулюється гормоном підшлункової залози – інсуліном.

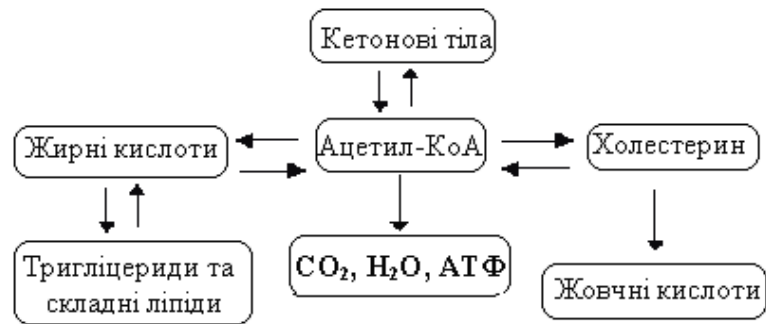
При зниженні рівня глюкози в крові, поповнення її рівня відбувається за рахунок: а) розпаду



глікогену (глікогенолізу); б) глюконеогенезу (синтез глюкози із речовин не глеводної природи); Слід зауважити, протягом першого дня голодування підтримання вмісту глюкози в крові забезпечується переважно глікогенолізом, в подальшому основним джерелом глюкози стає глюконеогенез із амінокислот. За умов зростання рівня глюкози в крові, вона утилізується чінкою в наступних процесах: а) витрачається на синтез глікогену (глікогенез), моносахаридів (галактози, фруктози), деяких замічних амінокислот, жирних кислот та жирів; б) розпадається гліколітичним шляхом до вуглекислого газу, води та з виділенням енергії АТФ, чи пентозофосфатним шляхом, в якому утворюються НАДФН₂ та рибозо-5-фосфат.

Роль печінки в обміні ліпідів

У печінці зосереджені майже всі шляхи метаболізму ліпідів. До катаболічних шляхів обміну ліпідів належать: а) β -окислення жирних кислот; б) розпад жирів та складних ліпідів (гліко- та фосфоліпідів). Паралельно катаболічним процесам в печінці йдуть процеси синтезу:



- жирних кислот із ацетил-КоА та малоніл-КоА;
- тригліцеридів (жирів) із гліцерину та жирних кислот;
- ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які транспортують тригліцериди до периферичних тканин і органів;
- складних ліпідів (гліко-та фосфоліпідів);
- холестерину та кетонових тіл із ацетил-КоА;
- жовчних кислот із холестерину.

Отже в печінці проходить синтез різних класів ліпідів. Переважання синтезу того чи іншого класу ліпідів залежить від різних факторів. Існують **ліпотропні фактори**, які протидіють жировому переродженню печінки. До них відносять: а) збалансоване харчування по білкам, жирам та вуглеводам; б) достатній вміст холіну, метіоніну, серину, етаноламіну, вітамінів В₆, В₉, В₁₂, В₁₅, які сприяють синтезу фосфоліпідів та утворенню ЛПДНЩ.

Виділяють також **ліпогенні фактори**, які сприяють жировому гепатозу: а) нестача білків та надлишок жирів у харчуванні; б) нестача холіну, метіоніну, серину, етаноламіну, вітамінів В₆, В₉, В₁₂, В₁₅; в) вплив печінкових отрут (ССL₄, етанолу та ін.).

Механізм дії ліпогенних факторів

- 1) Надлишок жирів у харчуванні, а також голодування стимулюють процеси ліполізу в жировій тканині, що веде до збільшення концентрації вільних жирних кислот в крові, які у великих кількостях захоплюються гепатоцитами й легко трансформуються в тригліцериди.
- 2) Недостатній вміст білків у харчуванні веде до порушення синтезу білкової частини ЛПДНЩ та супроводжується накопиченням тригліцеридів в печінці.
- 3) Тетрахлорметан ініціює окисну деструкцію білків гепатоцитів, що викликає розлади синтезу ЛПДНЩ та призводить до накопичення жирів.
- 4) Нестача холіну, метіоніну, серину, етаноламіну, вітамінів В₆, В₉, В₁₂, В₁₅ по-перше пригнічує утворення фосфоліпідів та ЛПДНЩ, а по-друге стимулює перетворення жирних кислот в тригліцериди.
- 5) Етанол пригнічує окислення жирних кислот в печінці і посилює їх використання на синтез жирів.

Роль печінки в обміні білків

В печінці відбувається синтез замісних амінокислот з вуглеводів і ліпідів. Крім того АК утворюються при розпаді власних білків. АК в гепатоцитах можуть розщеплюватись до вуглекислого газу, аміаку та води з виділенням енергії АТФ, а також використовуватись на:

- синтез білків (альбумінів, α -та β -глобулінів, факторів згортання крові);
- утворення азотовмісних речовин (нуклеотидів, креатину, холіну, нікотинаміду, карнітину і ін.);
- синтез вуглеводів, ліпідів.

Печінка – це єдиний орган, в якому відбувається знешкодження аміаку з утворенням сечовини, яка виводиться нирками.

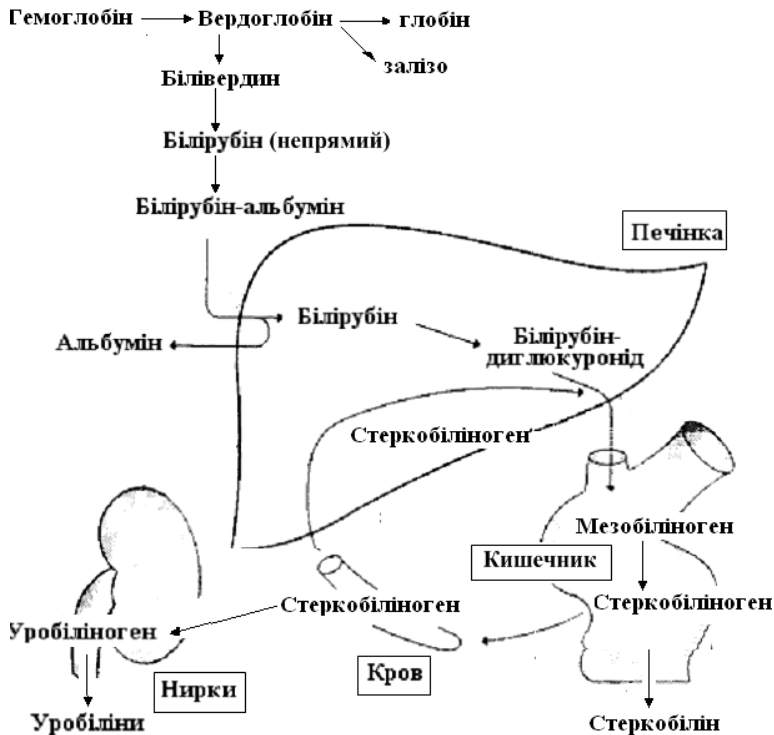
При патології печінки відмічаються такі зміни білкового обміну:

- гіпоальбумінемія, яка супроводжується зниженням онкотичного тиску та розвитком набряків;
- зниження синтезу факторів згортання крові, що приводить до кровотеч;
- Гіперамоніємія (збільшення вмісту аміаку більше 60 мкмоль/л), яка проявляється загальною інтоксикацією організму, нудотою, судомами та різним ступенем порушення свідомості.

Механізми токсичної дії надлишку аміаку

- 1) Розвиток алкалозу, що супроводжується збільшенням спорідненості гемоглобіну до кисню та гіпоксією.
- 2) Зменшення запасів α -кетоглутарату (витрачається на взаємодію з аміаком), що веде до зниження активності ЦТК Кребса та розвитку енергетичного голодування.
- 3) Формування дефіциту глутамату (витрачається на взаємодію з аміаком), зменшує синтез гальмівного медіатора ЦНС γ -аміномасляної кислоти та ініціює розвиток судом.
- 4) Накопичення глутаміну, який утворюється в реакції глутамату з аміаком, викликає підвищення осмотичного тиску в нейронах, що супроводжується набряком головного мозку.

Пігментний обмін



Пігментний обмін - це власне катаболізм гему, який є простетичною групою складних білків, гемопротеїнів (гемоглобіну, міоглобіну, цитохромів дихального ланцюга мітохондрій та системи мікосомального окислення, ферментів каталази, пероксидази, цитохромоксидази).

Найбільша кількість гему міститься в гемоглобіні еритроцитів. Еритроцити, як відомо, мають короткий час життя (90-120 днів). При старінні еритроцитів знижується вміст сіалових кислот у складі глікопротеїнів їх плазматичної мембрани. Змінені вуглеводні компоненти глікопротеїнів мембран еритроцитів зв'язуються з рецепторами клітин РЕС селезінки, лімфатичних вузлів, кісткового мозку та печінки, після чого еритроцити «занурюються» в них шляхом ендочи-

тозу. За фізіологічних умов в організмі дорослої людини руйнується близько $1-2 \times 10^{11}$ еритроцитів за добу. Розпад еритроцитів в клітинах РЕС починається з розпаду гемоглобіну.

Катаболізм гемоглобіну

В мембранах ендоплазматичного ретикулуку експресується фермент гемоксигеназа, який за участю НАДФН каталізує розщеплення зв'язку між двома пірольними кільцями гему з розкриттям кільця і утворенням вердоглобіну. Від вердоглобіну спонтанно відщеплюється залізо та глобін з утворенням білівердину, який під впливом НАДФН-залежної білівердинредуктази відновлюється до білірубіну. Останній погано розчиняється у воді і в крові транспортується у комплексі з альбуміном плазми крові. Цю форму білірубіну називають *некон'югованим* або *вільним* білірубіном. Некон'югований білірубін, який зв'язаний з білком, прямо не взаємодіє з діазореактивом Ерліха. Для такої реакції необхідно альбумін осадити органічним розчинником (наприклад, етанолом). Через це цю форму білірубіну також називають *непрямим* білірубіном. Гідрофобний і ліпофільний некон'югований (непрямий) білірубін є токсичним. Він легко розчиняється в ліпідах мембран і проникаючи в мітохондрії, роз'єднує процеси тканинного дихання і окисного фосфорилування, порушує синтез білків, гальмує потік іонів калію через мембрани клітини. Він токсично діє на клітини, а особливо на мозок.

Поглинання непрямого білірубіну паренхіматозними клітинами печінки

Комплекс «альбумін-білірубін» доставляється кров'ю в печінку. На поверхні плазматичної мембрани гепатоциту білірубін звільняється від альбуміну і транспортується в гепатоцит за участю білків-переносників: *лігандину* (це фермент *глутатіон-S-трансфераза*), який транспортує основну кількість білірубіну, та *протеїну Z*.

Кон'югація білірубину в гладкому ЕПР

У ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів білірубін кон'югується з глюкуроною кислотою (точніше з УДФ-глюкуронатом), утворюючи розчинний у воді продукт – моно- або диглюкуронід білірубину (*кон'югований*, або *прямий* білірубін). Він є гідрофільним та малотоксичним. Каталізують цей процес УДФ – глюкуронілтрансферази. Індукторами синтезу УДФ-глюкуронілтрансфераз є такі лікарські препарати, як фенобарбітал.

Секреція білірубину в жовч

Секреція кон'югованого білірубину в жовч йде за механізмом активного транспорту. У нормі диглюкуронід білірубину це головна форма білірубину в жовчі, проте, не виключається присутність невеликої кількості моноглюкуроніду. Певна кількість прямого білірубину екскретується з гепатоциту назад в кров.

Жовч – це секрет печінки, який утворюється в кількості 500-700 мл на добу. Жовч на 97,4% складається з води, а на 2,6% - з сухого залишку, в якому переважають солі жовчних кислот, пігменти, муцин та холестерин. В періоди між травленням жовч потрапляє в жовчний міхур, де вона згущується в 5-10 разів внаслідок всмоктування води та електролітів.

Біологічне значення жовчі: 1. емульгує жири і сприяє їх перетравленню (активує ліпазу) та всмоктуванню; 2. нейтралізує кислий хімуз, що потрапляє із шлунка в тонкий кишечник; 3. разом з жовчю екскретуються жовчні кислоти, холестерин, лікарські препарати, токсини; 4. жочні кислоти сприяють розчиненню холестерину.

Катаболізм білірубіндиглюкуроніду

У кишечнику білірубінглюкуроніди, що надійшли з жовчю, гідролізуються ферментом бактерій β -глюкуронідазою, що руйнує зв'язок між білірубіном і глюкуроною кислотою. Білірубін, що звільнюється в ході цієї реакції, під дією кишкової мікрофлори відновлюється з утворенням безбарвних тетрапірольних сполук: мезобілірубінів та мезобіліногенів.

Мезобіліноген в товстій кишці перетворюється на **стеркобіліноген**, який на повітрі окислюється до **стеркобіліну** - пігменту коричневого кольору, що обумовлює природній колір калу. Невелика частина стеркобіліногену з кишечника всмоктується в кров, потрапляє в нирки і виводиться з сечею у вигляді **уробіліногену**, який на повітрі окислюється до **уробіліну** (пігмент сечі). Частково стеркобіліноген через портальну систему повертається в печінку, де розщеплюється до ди- і трипіролів, або знову екскретується у жовч.

Діагностичне значення визначення білірубину в біологічних рідинах

У нормальному стані вміст загального білірубину в плазмі крові складає від 8,5 до 20,5 мкмоль/л, серед них 75% припадає на непрямий білірубін.

Гіпербілірубінемія – це збільшення рівня білірубину в крові (і, відповідно, в тканинах). Досягнувши певної концентрації білірубін дифундує в тканини, профарбовуючи їх у жовтий колір. Пожовтіння тканин через відкладення в них білірубину називають **жовтяницею**. Клінічно жовтяниця може виявлятися тоді, коли рівень загального білірубину буде вищим за 50 мкмоль/л.

Спадкові жовтяниці

1. Синдром Криглера-Найяра – жовтяниця, що спричинена недостатністю синтезу УДФ-глюкуронілтрансферази. Захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Введення фенобарбіталу, індуктора УДФ-глюкуронілтрансферази, є неефективним і не приводить до зниження рівня білірубину. Діти рано помирають внаслідок розвитку білірубінової енцефалопатії.

2. Хвороба Жильбера – порушення синтезу УДФ-глюкуронілтрансферази і здатності гепатоцитів до поглинання білірубину з крові. Для хвороби характерне зниження активності (недостатність) УДФ-глюкуронілтрансферази. Гіпербілірубінемія виникає за рахунок непрямого білірубину. Жовтяниця добре піддається лікуванню фенобарбіталом.

3. Синдром Дабіна-Джонсона - порушення транспорту білірубін-глюкуроніду з гепатоцитів у жовч. Супроводжується гіпербілірубінемією за рахунок прямого білірубину і білірубінурії (в сечі визначається прямий білірубін).

4. Сімейна гіпербілірубінемія новонароджених пов'язана з наявністю конкурентних інгібіторів кон'югації білірубину (естрогенів, вільних жирних кислот) в материнському молоці. При грудному вигодовуванні інгібітори кон'югації білірубину виявляються в сироватці крові дитини. Така гіпербілірубінемія була названа транзиторною. Гіпербілірубінемія зникає при переводі

дитини на штучне вигодовування. Коли концентрація некон'югованого білірубину перевищує 340 мкмоль/л, він проникає в мозок і викликає його ураження – ядерну жовтяницю.

Жовтяниця новонароджених

Частий різновид гемолітичної жовтяниці - «фізіологічна жовтяниця» новонароджених, що спостерігається в перші дні життя дитини. Причиною підвищення концентрації непрямого білірубину в крові є прискорений гемоліз і тимчасова недостатність функції білків та ферментів печінки, відповідальних за поглинання, кон'югацію і секрецію білірубину. У новонароджених не тільки знижена активність УДФ-глюкуронілтрансферази, але, мабуть, і недостатньо активно відбувається синтез другого субстрату реакції кон'югації УДФ-глюкуронату.

Набуті жовтяниці

1. Гемолітична (надпечінкова) жовтяниця - результат інтенсивного гемолізу еритроцитів і, відповідно, надмірного утворення непрямого білірубину. Причиною є: спадкові або набуті гемолітичні анемії, викликані сепсисом, променевою хворобою, дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів, таласеміями, переливанням несумісних груп крові, отруєнням сульфаніламидами і т.д. Кількість гемоглобіну, що вивільняється з еритроцитів за добу, може доходити до 45 г (при нормі 6,25 г).

Рівень **непрямого білірубину** в сироватці крові у хворих з гемолітичною жовтяницею може сягати до 100-170 мкмоль/л). В печінці непрямий білірубін перетворюється в прямий, який поступає в кишечник і посилює темне забарвлення калу. Головна ознака гемолітичної жовтяниці - підвищення вмісту в сироватці крові некон'югованого (непрямого) білірубину.

2. Паренхіматозна (печінкова) жовтяниця обумовлена пошкодженням гепатоцитів і жовчних капілярів, що спостерігається при гострих, хронічних і токсичних гепатитах. Частіше порушується функція виведення кон'югованого (прямого) білірубину з гепатоцитів у жовч, що сприяє затримці прямого білірубину в печінці та попаданню його в кров. В сироватці крові зростає вміст **прямого білірубину**, частково він з'являється і в сечі, яка набуває більш темного забарвлення. Оскільки в кишечник надходить менше білірубінглюкуронідів то і менше утворюється стеркобіліногену. Кал стає менш забарвленим або навіть безбарвним (ахолічним). При паренхіматозних жовтяницях також порушується і захват непрямого білірубину печінкою, що веде до деякого зростання вмісту **непрямого білірубину** в сироватці крові.

3. Механічна або obturaційна (підпечінкова) жовтяниця розвивається при порушенні виділення жовчі в дванадцятипалу кишку, внаслідок закупорки жовчних проток при жовчнокам'яній хворобі, пухлинах і т.д. Кон'югований білірубін не надходить в кишечник, хоча гепатоцити продовжують його виробляти. Оскільки білірубін не потрапляє в кишечник то кал стає безбарвним (ахолічним). У відсутності білірубину в кишечнику не утворюється стеркобіліноген, а значить в сечі буде відсутній уробіліноген. В той же час оскільки білірубін з крові не може потрапити в кишечник, то частина білірубину виходить у кров. Тому в сироватці крові хворих різко зростає вміст **кон'югованого (прямого) білірубину**. Частина білірубину з крові переходить в сечу, яка набуває оранжево-коричневого кольору (сеча кольору "пива").

Диференційна діагностика жовтяниць

В лікарській практиці частіше має місце поєднання того або іншого типу жовтяниць. Так, при вираженій гемолітичній жовтяниці, що супроводжується підвищенням вмісту непрямого білірубину, неминуче страждають всі органи, у тому числі і печінка, що може привносити ознаки і паренхіматозної жовтяниці, тобто підвищення в крові і сечі прямого білірубину. У свою чергу, паренхіматозна жовтяниця, як правило, включає елементи механічної. При механічній жовтяниці, наприклад, при пухлині підшлункової залози, завжди має місце посилення гемолізу внаслідок інтоксикації. В крові зростає рівень як прямого, так і непрямого білірубину. Вимірювання вмісту білірубину та продуктів його обміну необхідне для диференціювання жовтяниць.

Жовтяниці	Білірубін сироватки		Уробілін сечі	Стеркобілін кала	АЛТ, АСТ (трансамінази крові)
	Прямий	Непрямий			
Гемолітична	N	+++	N або (+)	N або (+)	N
Паренхіматозна	+++	N або (+)	N або (-)	N або (-)	+++
Обтураційна	+++	N	відсутній	відсутній	N

При диференційній діагностиці жовтяниць необхідно враховувати і вміст уробіліногену в сечі. В нормі за добу з сечею виділяється близько 4 мг уробіліногенів. Якщо їх кількість в сечі зростає то це свідчить про недостатність функції печінки, наприклад, при печінковій або гемолітичній жовтяниці. Зниження рівня уробіліногену чи повна його відсутність в сечі є наслідком порушення надходження жовчі в кишечник – тобто проявом холестазу, яким може супроводжуватись не тільки обтураційна, але й паренхіматозна жовтяниця.

Отже, лише за показниками пігментного обміну важко встановити конкретний діагноз. З біохімічних досліджень на перший план виходять визначення активності АЛТ та АСТ (підвищення свідчить про синдром цитолізу гепатоцитів, характерний для паренхіматозної жовтяниці), лужної фосфатази та γ -глутамілтранспептидази (підвищення свідчить про синдром холестазу), а також визначення показників коагулограми, вмісту загального білка і його фракцій (гіпопротеїнемія та гіпокоагуляція свідчать про синдром гепатоцелюлярної недостатності).

МЕТАБОЛІЗМ КСЕНОБІОТИКІВ

Ксенобіотики - це речовини, що надходять в організм з навколишнього середовища і не використовуються ним у якості джерел енергії, пластичних матеріалів чи каталізаторів. Вони можуть потрапити в організм з їжею, напоями, через шкіру або з повітрям під час дихання.

Протягом еволюції живі організми завжди зустрічались з чужорідними речовинами, тому виникли особливі системи для їх знешкодження. Останнім часом значення проблеми ксенобіотиків суттєво зросло. В навколишнє середовище, отож і в організм людини, надходить величезна кількість штучно створених сполук. Їх умовно поділяють на три групи:



- 1) продукти промисловості, сільського господарства, транспорту;
- 2) побутова хімія (миючі засоби, інсектициди, парфюмерія);
- 3) більшість лікарських засобів.

Живі істоти не здатні відокремити домішки чужорідних сполук від поживних речовин при їх сумісному надходженні, але організм має здатність звільнятися від шкідливих речовин.

Не всі ксенобіотики індиферентні для організму людини - серед них є і агресивні сполуки. На сьогодні хімічне забруднення розглядають як головну причину скорочення життя людей, тоді як ще недавно головною причиною передчасної смерті людей була інфекційна агресія. Вважають, що більше 90% пухлин у людини після 50 років викликані хімічним забрудненням.

Процеси, що ведуть до зниження концентрації певної речовини в крові, органах та тканинах називають **елімінацією**. Елімінація може здійснюватись шляхами:

- **екскреції** – виведення ксенобіотиків з організму з сечею чи жовчю (фекаліями). З сечею виводяться переважно водорозчинні речовини з низькою молекулярною масою, тоді як із жовчю в більшій мірі виводяться гідрофобні речовини, маса яких перевищує 500 дальтон.
- **біотрансформації (метаболізму)** – хімічного перетворення молекули ксенобіотика на водорозчинну сполуку. Це відбувається завдяки окисленню чи відновленню та (або) кон'югації ксенобіотика з полярними сполуками. Утворені метаболіти виводяться шляхом екскреції.

Біологічний сенс явища біотрансформації – це переведення речовини в форму, зручну для екскреції, і тим самим, скорочення терміну її дії на організм. В метаболізмі ксенобіотиків задіяні близько 30 ферментів, що забезпечують перебіг **трьох фаз**:

Перша фаза - модифікація, завдяки якій створюються або вивільняються функціональні групи шляхом окислення чи відновлення. Друга фаза - кон'югація – приєднання до проміжних мета-

болітів певних ендогенних молекул. Третя фаза – елімінація ксенобіотиків чи їх метаболітів з клітини.

Фактори, що впливають на метаболізм ксенобіотиків

1. **Вікові особливості.** Чутливість до впливу ксенобіотиків змінюється протягом життя. У новонароджених в перший місяць має місце недостатність багатьох ксенобіотик-метаболізуючих ферментів, слабкість функції нирок, підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру. Тому новонароджені більш чутливі до таких речовин як морфін, левоміцетин та ін. У літньому віці метаболізм ксенобіотиків сповільнюється: знижується функціональна активність печінки та швидкість екскреції нирками. Тому чутливість до більшості лікарських засобів підвищується, в зв'язку з чим їх доза повинна бути зменшена.

2. **Генетичні чинники.** Індивідуальні відмінності в метаболізмі ксенобіотиків і в реакціях на лікарські препарати пояснюються генетичним поліморфізмом, тобто існуванням в популяції різних варіантів (лізоформ) ферментів біотрансформації. Наприклад, при генетичній недостатності холінестерази плазми крові тривалість дії міорелаксанту дитіліну різко зростає і може досягати 6-8 год. і більше (в звичайних умовах дитілін діє протягом 5-7 хв).

3. **Статеві відмінності.** Встановлено, що активність ензимів метаболізму ксенобіотиків, особливо монооксигеназ, в значній мірі регулюють статеві гормони. Самці тварин швидше метаболізують такі речовини як гексабарбітал, амінопірин, амінофенол, водночас анілін та його аналоги трансформуються з однаковою швидкістю у тварин обох статей. У людини статевий диморфізм менш виразний, але також має місце.

4. **Чинники навколишнього середовища.** Істотний вплив на метаболізм ксенобіотиків справляють іонізуюча радіація, склад їжі, інші ксенобіотики, у тому числі і лікарські речовини.

Індуктори та інгібітори ферментів метаболізму ксенобіотиків

Особливістю більшості ферментів біотрансформації ксенобіотиків, є їх здатність до індукції. **Індукція ферментів** – це посилення синтезу молекул фермента при надходженні субстратів цього ферменту в організм. Отже, коли чужорідні сполуки потрапляють до організму, починається прискорений синтез відповідних ферментів **як першої, так і другої фаз**. Біологічне значення цього явища зрозуміле – організм приймає заходи для найшвидшого видалення чужорідної речовини. Ефект індукції лежить в основі явища послаблення дії лікарських засобів при їх тривалому використанні. Це так званий „ефект Мітрідата”, - царя античних часів, який систематично вживав невеличкі дози отрут, щоб запобігти гострому отруєнню. В результаті, він мусив скористатися мечем, щоб уникнути ганебного полону – жодна отрута не приносила йому бажаної смерті.

Кожний тип ксенобіотик-метаболізуючих ферментів має свої індуктори, серед яких найбільш відомими є барбітурати, стероїдні гормони, поліциклічні вуглеводні (бензпірен, метилхолантрен), етиловий спирт, ацетон, тютюновий дим. Лікарю необхідно враховувати явище індукції ферментів метаболізму ксенобіотиків призначаючи лікування: наприклад, снодійні препарати вже через лічені дні втрачають здатність викликати сон, а щоб приспати алкоголіка потрібно в декілька разів збільшити дози засобів для наркозу.

Існує велика кількість речовин-**інгібіторів**, здатних пригнічувати активність ферментів, метаболізуючих ксенобіотики. За механізмом дії речовини-інгібітори поділяють на декілька груп:

- **конкурентні** (альтернативні субстрати). Наприклад, етанол - інгібітор метаболізму метанолу чи етиленгліколю (спирти метаболізуються ферментом алкогольдегідрогеназою); нікотинамід пригнічує N-деметилування амінопірину;

- **неконкурентні** (пригнічують активність ензиму, модифікуючи останній). Так, дисульфірам (антабус), інгібітор альдегіддегідрогенази, обумовлює зростання вмісту ацетальдегіду і, відповідно, токсичну реакцію у людини, яка вживає етанол. Цей ефект використовується для лікування алкоголізму.

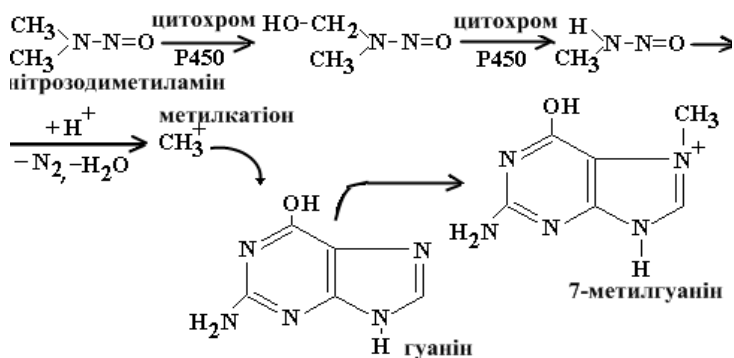
- **інгібітори синтезу кофакторів або простетичних груп ензимів**. Наприклад, кобальт блокує синтез гему, який є коферментом цитохромів.

Серед інгібіторів ферментів, метаболізуючих ксенобіотики багато лікарських препаратів. Наприклад, левоміцетин і бутадіон пригнічують активність ферментів окислення .

Метаболічна активація ксенобіотиків.

Біотрансформація веде, як до втрати ксенобіотиками своєї біологічної активності, так і до її посилення. Якщо токсичність метаболіту є нижчою ніж у вихідної речовини то говорять про **детоксикацію** чи **інактивацію** ксенобіотика. Якщо ж токсичність метаболіту перевищує токсичність вихідної речовини то говорять про **метаболічну активацію** чи **токсифікацію**.

В багатьох випадках метаболіт не є стабільним продуктом і потребує подальшого перетворення. Його ще називають **реактивним** метаболітом. Саме реактивні метаболіти відповідають за токсичні ураження клітин. Загальною властивістю більшості реактивних метаболітів є їх електронodefіцитний стан (тобто, вони є органічними катіонами). Завдяки високій електрофільності такі метаболіти реагують з багатими на електрони нуклеофільними молекулами – білками та нуклеїновими кислотами, окислюють їх або приєднуються до них ковалентними зв'язками. На рисунку представлені реакції метаболічної активації **нітрозодиметиламіну**, одного з найсильніших канцерогенів. В процесі окислення та деметилювання за участю цитохрому Р450 нітрозодиметиламіну і перегруповання утвореного продукту, вивільнюється електрофільний метаболіт - карбкатіон, який атакує неподілені пари електронів



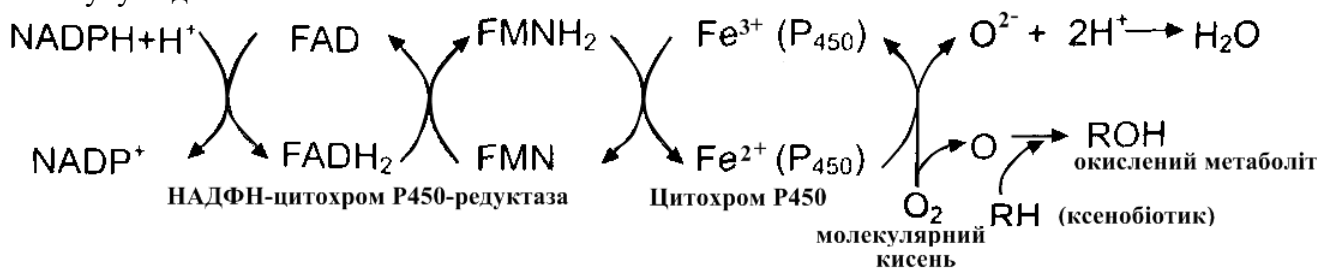
атомів азоту в нуклеотидах ДНК і алкілює їх, перетворюючи гуанін на 7-метилгуанін. Зміна структури ДНК – це мутація і може привести до виникнення пухлини.

Так, наприклад в реакції окислення хлороформ (засіб для наркозу), він перетворюється на бойову отруйну речовину - фосген, а анальгетик парацетамол – на N-ацетилпарабензохінонімін, який викликає некроз печінки. До речовин, здатних утворювати токсичні метаболіти відносяться канцерогени (бензпірен, нітрозаміни), мутагени, гепатотоксини. Утворення токсичних метаболітів може відбуватись і в реакціях кон'югації II фази, але рідше, ніж в реакціях I фази.

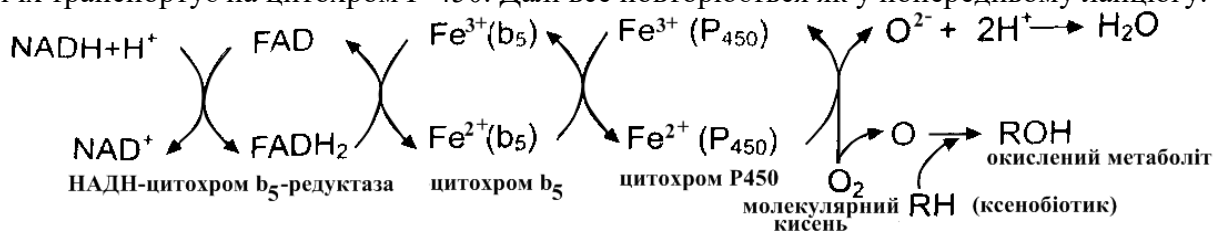
Перша фаза метаболізму ксенобіотиків

Більшість реакцій першої фази метаболізму ксенобіотиків відбувається в ендоплазматичному ретикулумі (ЕР) печінки, легенів, слизової оболонки тонкої кишки – **“бар’єрних”** органів, які стоять на шляху проникнення ксенобіотиків в організм. Найбільш потужною є система цитохрому Р450, яку називають **мікросомальною монооксигеназною системою** (мікросоми це тілця які утворюються з мембран ендоплазматичного ретикулуму в процесі гомогенізації тканин). Вона включає кілька білків, об’єднаних у два електронно-транспортні ланцюги, в яких цитохром Р450 є головним діючим елементом. Цитохром Р450 безпосередньо передає електрони на молекулу кисню і є монооксигеназою, тобто ферментом, що впроваджує в субстрат один атом кисню з двохатомної його молекули .

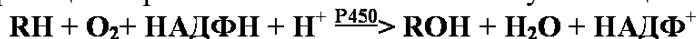
До складу **першого ланцюга** входить НАДФН-цитохром Р450-редуктаза, фермент який переносить електрони і протони від НАДФН на флавінові коферменти (ФАД і ФМН). Електрони від ФМНН₂ переходять на цитохром Р450, який віддає їх на кисень (відновлює його). При цьому молекула кисню (O₂) дисоціює, атомарний кисень (O) впроваджується в молекулу ксенобіотика за участю цитохрому Р450, а іон кисню (O²⁻) після взаємодії з протонами утворює молекулу води.



Другий ланцюг розпочинається з НАДН-цитохром- b_5 -редуктази. Фермент переносить електрони і протони від НАДН на ФАД. Утворений ФАДН₂ віддає електрони на цитохром b_5 , який далі їх транспортує на цитохром Р-450. Далі все повторюється як у попередньому ланцюгу.



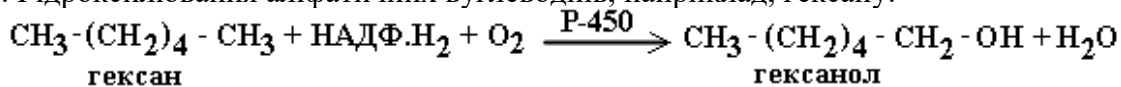
Сумарне рівняння реакції мікросомального окислення за участю цитохрому Р450 таке:



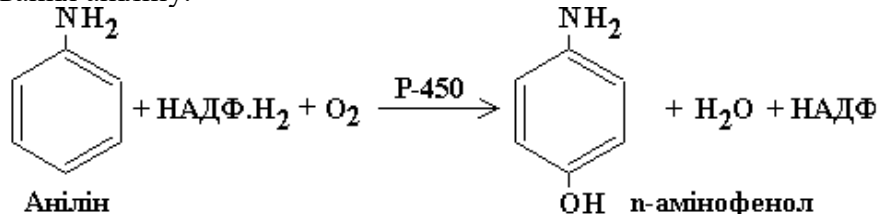
Цитохром Р-450 належать до гемопротеїнів, а точніше до гемоглобінних білків, оскільки його простетична група зв'язана з залишком цистеїну білкового ланцюга через координаційний зв'язок атому гемового заліза. Свою назву він отримав тому, що його комплекс з СО поглинає світло при довжині хвилі 450 нм. Цитохром Р450 - це група білків, яка налічує більше 300 сімейств та підсімейств і більше 2000 окремих білків. У людей нараховується 57 генів та 58 псевдогенів різних ізоформ цитохрому Р450. Ізоформи між собою відрізняються за будовою апоферменту (білкової частини). Вважають, що цитохром Р450 був першим ферментом у аеробів, які започаткували використання кисню (це відбулось більше 1,2 млрд. років). Поява множинних форм можливо відбулись 400 млн. років тому назад, як наслідок боротьби між рослинами та тваринами (рослини синтезували алкалоїди для захисту від поїдання тваринами, а тварини утворювали ферменти, що знешкоджували ці алкалоїди). Субстратами цитохромів Р450 є не лише ксенобіотики, але і ендогенні речовини – холестерол, стероїдні гормони, жовчні кислоти, вітамін Д, жиророзчинні вітаміни, спирти, жирні кислоти, ейкозаноїди. Основний вклад в метаболізм ксенобіотиків вносять цитохроми Р450 підсімейств СYP 1А, 2А, 2В, 2С, 2D, 2Е та 3А. Більшість лікарських засобів в організмі людини та тварин метаболізуються ферментами цих підсімейств. Найбільша активність ферменти цитохрому Р450 проявляють в печінці, легенях, нирках, слизовій кишечника. В серці, м'язах та мозку вони відсутні. Слід вказати, що не завжди окислення ксенобіотиків це благо для організму, адже нерідко утворюються реакційно-здатні електрофільні метаболіти, які пошкоджують білки, нуклеїнові кислоти і стають причиною цитотоксичності, мутагенезу, канцерогенезу, автоімунних реакцій. Більшість канцерогенів (бензопірен, діоксин, нітрозаміни) набувають здатності викликати переродження клітин завдяки їх окисленню цитохромами Р450.

Монооксигенази залежні від цитохрому Р450 каталізують широке коло реакцій: а) ароматичне та гетероциклічне гідроксилювання і N-, S-, чи P-окислення; б) епоксидацію; в) N,O,S-деалкілювання; г) десульфування та дегалогенування; д) відновлення; е) розщеплення складних ефірів та інші реакції. Розглянемо декілька прикладів цитохром Р-450 – залежних реакцій.

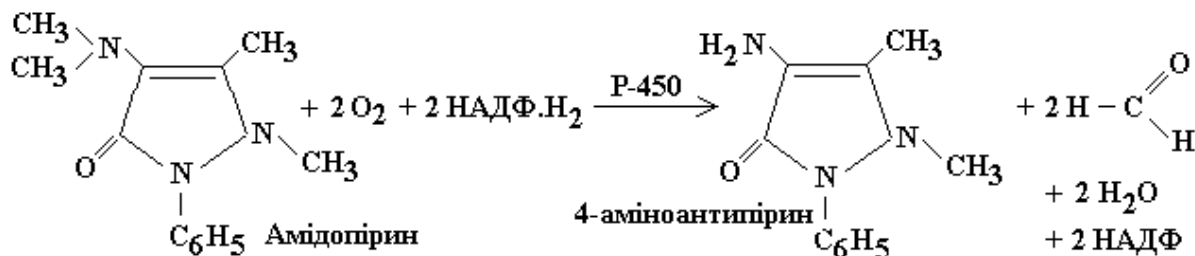
1. Гідроксилювання аліфатичних вуглеводнів, наприклад, гексану:



2. Гідроксилювання аніліну:



3. Деалкілювання (видалення метильних груп) амідопіріну. З амідопіріну утворюється кілька метаболітів, серед них найбільше - 4-аміноантипіріну. Амідопірин використовується не тільки як засіб від головного болю чи жару, але і у якості тест-препарату: якщо людині (тварині) ввести амідопірин, а потім визначити, яка частина його перетворилась на 4-аміноантипірін, можна оцінити загальну N-деметилазну активність відповідних форм цитохрому Р450.

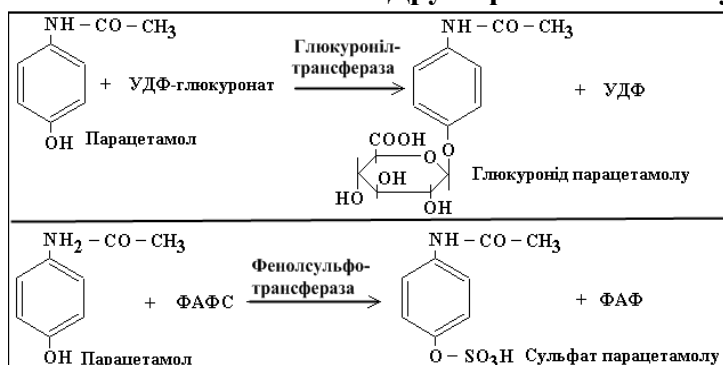


Частина реакцій I фази каталізуються не цитохром Р450, а іншими ферментами:

1. Окислення пуринів (ксантинооксидаза) та амінів (моно- та діаміноксидази), відновлення альдегідів (альдегідредуктази), деякі реакції N-, S- та P-окислення (флавінвімісні монооксигенази).
2. Простагландинсинтезні реакції утворення простагландинів з арахідонової кислоти.
3. Алкогольдегідрогеназна реакція, забезпечує окислення спиртів до альдегідів.
4. Альдегіддегідрогеназна реакція, каталізує окислення альдегідів до кислот.
5. Естеразна, в якій відбувається гідроліз складних ефірів за участю естераз. Під їх впливом руйнуються такі лікарські засоби як новокаїн, анестезин, аспірин, та ін.

Активність естераз у деяких осіб генетично може бути дуже низькою, тому їм не слід застосовувати сукцинілдихолін (препарат з властивостями отрути кураре), який викликає зупинку дихання. При низькій активності фермента руйнування сукцинілдихоліну сповільнюється, що може викликати передозування і загибель хворого.

Друга фаза метаболізму ксенобіотиків

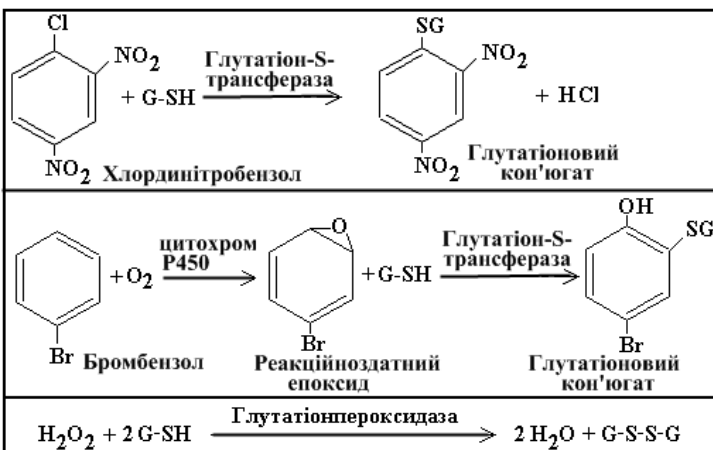


Всі ферменти II фази належать до класу трансфераз. Вони переважно знаходяться в цитоплазмі клітин, за винятком глюкуронілтрансфераз та ацилтрансфераз, які зосереджені в ЕПР та мітохондріях. Вони метаболізують лише ті сполуки, які мають функціональні групи. На відміну від ензимів I фази, трансферази: а) функціонують у всіх клітинах; б) в більшості випадків завершують детоксикацію, але

можуть і починати її.

1. Кон'югація з активною формою **глюкуронової кислоти** – УДФ-глюкуронатом каталізується УДФ-глюкуронілтрансферазою.
2. Кон'югація з активною формою **сірчаної кислоти** – фосфоаденозин-5-фосфосульфатом (ФАФС) каталізується ферментом фенолсульфотрансферазою. Шляхом зв'язування з глюкуроновою чи сірчаною кислотами знешкоджуються ксенобіотики фенольної та аміної природи. Розглянемо це на прикладі парацетамолу:

Знешкодженню за участю глюкуронової та сірчаної кислот піддаються також речовини ендогенного походження. Наприклад, прямий білірубін – це глюкуронідний кон'югат білірубіну, а індиан – кон'югат індолу з сірчаною кислотою. У вигляді сульфатних чи глюкуронідних метаболітів з сечею виводяться стероїдні гормони наднирників та статевих залоз.



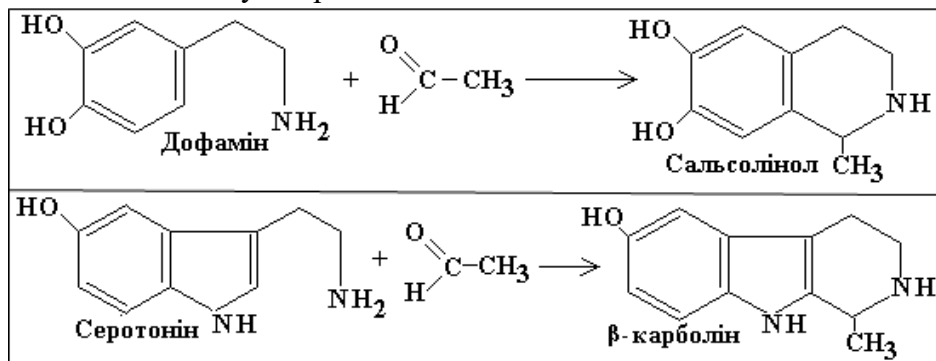
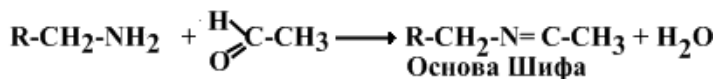
3. Кон'югація з **глутатіоном** каталізується групою ферментів зі спільною назвою глутатіон-S-трансферази. В цих реакції за допомогою відновленого глутатіону відбувається знешкодження реакційно здатних метаболітів та особливо токсичних ксенобіотиків. Відновлений глутатіон має вільну HS-групу, яка безпосередньо бере участь, наприклад, в реакціях знешкодження хлординітробензолу та реакційно здатного епоксидного метаболіта бромбензолу. Глутатіон також захищає клітину і від токсич-

середньо бере участь, наприклад, в реакціях знешкодження хлординітробензолу та реакційно здатного епоксидного метаболіта бромбензолу. Глутатіон також захищає клітину і від токсич-

Головним ферментом окислення етанолу є алкогольдегідрогеназа, яка за участю НАД⁺ окислює етанол до оцтового альдегіду. Крім того, цю реакцію здійснює цитохром P4502E1 (мікросомальна етанолокислююча система), який використовує НАДФН та каталаза, яка використовує пероксид водню.

Утворений в результаті окислення етанолу ацетальдегід далі окислюється до кінцевого метаболіту оцтової кислоти. Ця реакція каталізується двома ферментами - альдегіддегідрогеназою та альдегідоксидазою. Оцтова кислота є звичайним метаболітом і метаболізується в циклі Кребса.

Вважається, що біологічна дія етанолу пов'язана з його здатністю розчинятись в ліпідному шарі клітинних мем-



бран і порушувати функцію останніх. Однак, більшість вчених вважають, що за біологічну дію етилового спирту відповідає не власне етанол, а його метаболіт – ацетальдегід, який є реакційноздатною речовиною і може взаємодіяти з HS-

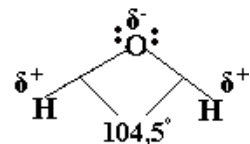
групами цистеїну та аміногрупами лізину в білках, змінюючи властивості білків та функцію клітин.

Важливою реакцією ацетальдегіду є його зв'язування з біогенними амінами (серотоніном або дофаміном), з утворенням речовин, що мають ейфоризуючу та анксиолітичну дію – сальсолінолу та β -карболіну. Поява цих речовин викликає характерну картину сп'яніння – гарний настрій, зникнення відчуття страху.

Доведено, що в організмі людини, яка ніколи не вживала алкоголю, завжди міститься невелика кількість **ендогенного етанолу**. При декарбоксілюванні пірвіноградної кислоти спочатку утворюється ацетальдегід, який відновлюється до етанолу. Люди у яких рівень ендогенного етанолу низький частіше виникає психічна та фізична залежність від алкоголю. Вважається, що ендогенний етанол причетний до регуляції емоційного статусу людини.

БІОХІМІЯ ВОДНО-МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ

Будова та властивості води. Молекула води є диполем, що пояснюється наявністю полярних зв'язків гідроген-оксиген (атом оксигену має частково негативний заряд, тоді як атом гідрогену – частково позитивний заряд). Атом оксигену перебуває в стані sp^3 гібридизації, а валентний кут Н-О-Н складає $104,5^\circ$, тобто наближається до тетраедричного. Молекула води здатна утворювати 4 водневих зв'язки і об'єднуватись в асоціати, що є причиною особливих фізико-хімічних властивостей води. До аномальних властивостей води належать:



1. Високі значення температур плавлення та кипіння.
2. Висока теплоємність, тобто висока здатність поглинати тепло.
3. Високий поверхневий натяг.
4. Висока діелектрична проникність, яка забезпечує здатність розчиняти полярні речовини.

Біологічне значення води

1. Структурна функція обумовлена участю у формуванні внутрішньоклітинних структур, просторових конформацій білкових молекул (вторинної, третинної).
2. Транспортна функція обумовлена текучістю та здатністю до розчинення речовин.
3. Екскреторна функція пов'язана з участю води у виведенні продуктів метаболізму.
4. Терморегуляторна функція. Висока теплота випаровування води забезпечує тепловіддачу з потом, а висока теплоємність дозволяє підтримувати відносно постійну температуру тіла при значних коливаннях температури повітря.

5. Механічна функція води полягає в тому, що вона є компонентом змащування поверхонь суглобів, додає пружності хрящам і міжхребцевим дискам.
6. Забезпечує підтримання ізоіонії та осмотичного тиску.
7. Є середовищем для здійснення майже всіх хімічних реакцій в організмі.
8. Приймає участь в реакціях гідролізу, гідратації, тканинного дихання та ін.

Розподіл води в організмі та його регуляція

Кількість води у новонароджених складає 70-75% , у дорослих – 60-65%, у старечому віці - 45 - 50% від маси тіла. Потреби організму у воді забезпечуються за рахунок:

- екзогенної води (надходить з питвом і продуктами харчування). Потреби організму для дорослих - 40 г/кг (в середньому 2,5 л), для дітей – приблизно в три рази більше.
- ендогенної води, що утворюється в кількості 300-400 мл. щодобово при окисненні вуглеводів (100 г - 55,6 мл води), білків (100 г - 41,3 мл води) та жирів (100 г - 107,1 мл води).

Виводиться вода з сечею та потом (приблизно 500 мл/добу), через легені (приблизно 400 мл/добу) та з калом (приблизно 100 мл/добу)

Вода в організмі, поділяється на внутрішньоклітинну й позаклітинну, які існують у двох формах: 1. фракція води, здатна до обміну; 2. фракція води, зв'язана з молекулами білків, жирів та вуглеводів.

Біля 67% води складає внутрішньоклітинна, а 33% - позаклітинна. Остання поділяється на: 1. міжклітинну (інтерстиційну); 2. судино-порожнинну (кров, лімфа, плевральна, перикардіальна, черевна, спинномозкова та суглобова рідини, шлуково-кишковий сік та ін.).

Гормональна регуляція водного обміну

Вазопресин (антидіуретичний гормон) синтезується гіпоталамусом і по аксонам переміщується до задньої долі гіпофіза. Виділяється у відповідь на підвищення осмотичного тиску.

Стимулює реабсорбцію води у дистальних каналцях нефрону.

Альдостерон, гормон коркового шару наднирників, посилює реабсорбцію натрію, а разом з ним і води в проксимальних каналцях нефрону. Виділяється у відповідь на зниження осмолярності позаклітинної рідини.

При зниженні об'єму циркулюючої крові та, відповідно, ниркового кровотоку, юктагломерулярним апаратом нирок посилюється секреція реніну, що перетворює ангіотензиноген в ангіотензин I, а з останнього під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) утворюється **ангіотензин II**. Він активує синтез альдостерону.

Натрійуретичний гормон, утворюється в лівому передсерді, знижує реабсорбцію натрію та води і стимулює виведення їх з організму. Секретується в кров у відповідь на підвищення об'єму циркулюючої крові та артеріального тиску.

Фактори, що регулюють розподіл води

- Гідростатичний тиск – сила з якою рідина тисне на стінки судин, створюється роботою серця.
- Осмотичний тиск - це сила, з якою вода проникає через напівпроникні мембрани (клітин, стінки судин) проти градієнту концентрації розчинених речовин (для вирівнювання концентрації розчинених речовин по обидві сторони від мембрани). Він становить 7,6-8,1 атм (762-788 кПа).
- Онкотичний тиск - частина осмотичного тиску (біля 0,03 атм), обумовлена білками крові.

Механізми розподілу води

- між клітинами та міжклітинним простором забезпечується співвідношенням осмотичних тисків внутрішньоклітинних та позаклітинних рідин, які в фізіологічних умовах зрівноважені;
- між кров'ю та тканинами забезпечується співвідношенням гідростатичного (сприяє фільтрації води) й онкотичного тисків (протидіє фільтрації води) в крові та інтерстиційній рідині тканин. Різниця гідростатичного та онкотичного тисків називається ефективним фільтраційним тиском. Ефективний фільтраційний тиск в артеріальному відділі капілярів вищий ніж в тканинах, що сприяє фільтрації води в тканини. Навпаки у венозному їх відділі ефективний фільтраційний тиск нижчий ніж в тканинах, що обумовлює фільтрацію води в кров.

Патологія обміну води

1. Дегідратація – це негативний водний баланс, який виникає внаслідок недостатнього надходження чи надмірного виділення води з організму.

Види та причини дегідратації:

Гіперосмолярна дегідратація - втрати води переважають над втратою солей. Це приводить до зростання осмотичного тиску позаклітинної рідини та переміщення води з клітин в позаклітинний простір. Виникає внутрішньоклітинна дегідратація, проявами якої є спрага, сухість шкіри й слизових, падіння діурезу. Розвивається при нецукровому діабеті, порушенні споживанні води.

Гіпоосмолярна дегідратація - втрата солей переважає над втратою води. Це веде до зниження осмотичного тиску позаклітинної рідини та переміщенню води з позаклітинного простору в клітини, які при цьому набухають. Розвивається позаклітинна дегідратація, проявами якої є головний біль, падіння артеріального тиску, можливий колапс, але спрага не відмічається. Спостерігається при тривалій лихоманці, діареї, блювоті, хворобі Адісона, цукровому діабеті, у робітників, які працюють в гарячих цехах, у солдатів на марші при дуже жаркій погоді.

Ізоосмолярна дегідратація - втрата організмом солей є пропорційною втраті води. Зустрічається при кровотечі, опіках, перитонітах. Прояви нагадують гіперосмолярну дегідратацію.

2. Гіпергідратація – це стан, який виникає внаслідок надлишкового надходження води в організм чи недостатньої її виділення.

Види та причини гіпергідратації:

Гіперосмолярна гіпергідратація - обумовлена збільшенням концентрації солей натрію. Це приводить до підвищення осмотичного тиску позаклітинної рідини та переміщення води з клітин в позаклітинний простір. Виникає позаклітинна гіпергідратація, проявом якої є набряки. Виникає при хворобах нирок, серцевій недостатності, надмірному введенні гіпертонічних розчинів.

Гіпоосмолярна гіпергідратація - обумовлена переважно збільшенням кількості води в організмі. Це приводить до зниження осмотичного тиску позаклітинної рідини та переміщення води з позаклітинного простору в клітини, які при цьому набухають. Розвивається внутрішньоклітинна гіпергідратація, проявами якої є головний біль, судоми, набряк головного мозку, розвиток коми. Спостерігається при надмірному питті води, введенні гіпотонічних розчинів, ниркової недостатності.

Ізоосмолярна гіпергідратація - пропорційне збільшення вмісту натрію і води. Відмічається при надлишковому введенні ізотонічних розчинів. Прояви подібні до гіперосмолярної гіпергідратації.

Мінеральний обмін

Живі організми містять всі відомі хімічні елементи. Маса тіла людини на 96% складається з 4-х елементів – вуглецю, кисню, водню та азоту. Ці елементи ще називаються органогенами. Ще 3% складають кальцій, фосфор, калій, сірка. Лише 1% приходить на інші елементи. Розрізняють:

1. Макроелементи – вміст в організмі складає більше 0,01% маси тіла. Серед них виділяють: Макробіогенні – їх вміст є вищим 1% (кисень, карбон, водень, нітроген, кальцій, фосфор).

Олігобіогенні - вміст їх складає 0,01 - 1% (натрій, калій, хлор, сульфур, магній).

2. Мікроелементи - вміст в організмі складає менше 0,01% маси тіла. Серед них виділяють:

Мікробіогенні - знаходяться в кількості меншій 0,01% (ферум, цинк, манган, купрум, фтор, бром, йод, кобальт, селен).

Ультрабіогенні - їх вміст 10^{-4} - 10^{-6} % від маси тіла (бор, літій, алюміній, кремній, хром та ін.).

Потреба у макроелементах перевищує 100 мг/добу, у мікроелементах – складає декілька міліграмів або мікрограмів. У шлунково-кишковому тракті відбувається перехід елементів з органічнозв'язаної в неорганічну форму. Всмоктування переважно відбувається в тонкому кишечнику. Після всмоктування деякі елементи можуть депонуватися, переважно в печінці (наприклад, залізо в тканинах запасється у вигляді феритину). Виводяться елементи в основному з сечею, калом та потом. Організм вибірково асимілює потрібні йому елементи, концентруючи їх в певних органах. Наприклад йод вибірково акумулюється в щитовидній залозі, залізо – в клітинах крові та кісткового мозку, цинк – в підшлунковій залозі.

Класик геохімічної науки академік Вернадський та його учні розробили вчення про **біогеохімічні провінції**. Виявляється, що різні території земної кори сильно відрізняються за якісним і кількісним складом елементів. Наявність, чи нестача тих чи інших елементів суттєво впливає на розвиток організмів. Деякі райони Західної України містять недостатню кількість йоду, а серед населення часто зустрічається патологія щитовидної залози – ендемічний зоб. В багатьох областях Китаю міститься недостатньо селену і серед населення є поширеною хвороба Кешана – міокардіодистрофія. В південно-східних областях України в ґрунті та воді містяться підвищені кількості фтору, а серед населення цих районів поширена хвороба зубів – флюороз.

Біологічне значення окремих елементів

Калій (K). Концентрація в клітині приблизно в 25 разів вища за концентрацію в позаклітинній рідині (так, в сироватці – 3,6-5,3 ммоль/л, в еритроцитах – 79,9-99,3 ммоль/л).

Біологічне значення:

1. Бере участь у підтриманні осмотичного тиску, рН крові.
2. Створює різницю потенціалів по обидва боки клітинної мембрани.
3. Викликає реполяризацію мембран нервових та м'язових клітин.
4. Є учасником процесів біосинтезу білка, глікогену, АТФ, креатинфосфату, ацетилхоліну.

Гіпокаліємія (нестача калію в крові), зустрічається при недостатньому його надходженні або посиленій втраті, наприклад при поліурії, проносах, гіперальдостеронізмі. Супроводжується м'язовими судомами, перебоями в роботі серця, алкалозом.

Гіперкаліємія – збільшення вмісту калію в крові спостерігається при нирковій недостатності, діабетичній комі, опіках. Відмічається порушення діяльності збудливих тканин, ацидоз.

Натрій (Na). Він є головним катіоном позаклітинних рідин організму (в сироватці – 137-150 ммоль/л, в еритроцитах – 9-28 ммоль/л).

Біологічне значення:

1. Бере участь у підтриманні осмотичного тиску, рН крові.
2. Створює разом з калієм різницю потенціалів по обидва боки клітинної мембрани.
3. Викликає деполіаризацію мембран нервових та м'язових клітин.
4. Необхідний для проведення нервового імпульсу.

Гіпонатріємія розвивається при недостатньому надходженні з їжею та водою, або внаслідок його втрати при блюванні, проносах, при нирковій недостатності та недостатності кори наднирників. Це сприяє розвитку внутрішньоклітинної гіпергідратації, проявами якої є головний біль, судоми, набряк головного мозку, кома.

Гіпернатріємія виникає при вживанні великої кількості солі або порушенні виділення натрію при гіперальдостеронізмі, хворобах нирок, цукровому діабеті, серцевій недостатності. Люди з гіпернатріємією мають підвищену збудливість, гіперактивні, відчувають спрагу.

Хлор (Cl). Є головним аніоном позаклітинних рідин організму (в сироватці – 95-110 ммоль/л, в еритроцитах - 45-54 ммоль/л). *Біологічне значення:*

1. Бере участь у підтриманні осмотичного тиску та кислотно-лужної рівноваги.
2. Приймає участь в газообміні еритроцитів.
3. Сприяє утворенню соляної кислоти в шлунковому соку.
4. Є алостеричним активатором амілази.

Гіпохлоремія розвивається при недостатньому надходженні іонів хлору з їжею чи надмірними їх втратами при захворюваннях, що супроводжуються зневодненням. Значне зниження рівня хлору в крові спричиняє порушення моторики кишечника, аж до парезу.

Гіперхлоремія відмічається при підвищенні надходженні солей з їжею та порушенні виведенні рідини з організму.

Кальцій (Ca). Концентрація в сироватці крові складає 2,25-2,7 ммоль/л. Вміст кальцію у десятки тисяч разів вищий у позаклітинній рідині. 99% всього кальцію припадає на кісткову тканину і лише 1% міститься в решті тканин і рідин організму. Розрізняють декілька фракцій кальцію: іонізований, неіонізований та зв'язаний з білками.

Біологічне значення:

1. Сприяє розвитку потенціалу дії кардіоміоцитів та його проведенні.
2. Приймає участь в скороченні гладеньких та поперечно-позмуглованих м'язів.
3. Активує фактори згортання крові.

4. Є вторинним месенджером в передачі гормонального сигналу.
5. Входить до складу кісток і зубів та забезпечує їх міцність
6. Стимулює розщеплення глікогену в печінці.
7. Відноситься до активаторів секреції інсуліну.

Гіпокальціємія виникає при гіпаратиреозі, гіповітамінозі Д, проявляється тахікардією, аритміями, болем в м'язах, судомами, остеопорозом, руйнуванням зубів. Поєднана нестачі кальцію та вітаміну D у дітей веде до розвитку характерних рахітичних змін.

Гіперкальціємія виникає при гіперфункції паращитовидних залоз, деструктивних процесах у кістках, супроводжується розвитком гіпотонії м'язів, зниженням рефлексів, підвищенням тиску, кальцифікацією внутрішніх органів. Надлишок кальцію може викликати дефіцит цинку і фосфору, але перешкоджає накопиченню свинцю в кістковій тканині.

Фосфор (P). Головним "депо" органічних фосфорвмісних сполук є м'язова і кісткова тканини. Концентрація фосфатів в крові складає 1,2-2,2 ммоль/л.

Біологічне значення:

1. Входить до складу нуклеїнових кислот, вторинних месенджерів (інозитолтрифосфату), гідроксиапатитів кісткової тканини та фосфоліпідів клітинних мембран.
2. Приймає участь в синтезі АТФ та інших макроергів.
3. Регулює кислотно-лужну рівновагу.
4. Необхідний для синтезу креатинфосфату в м'язовій тканині.

Гіпофосфатемія спостерігається при гіпаратиреозі, гіповітамінозі Д. За умов нестачі фосфору в їжі відмічається рахіт у дітей, остеопороз у дорослих, пародонтоз.

Гіперфосфатемія виникає при гіпаратиреозі, гіпервітамінозі Д, мієломній хворобі, лейкозах. Надлишок фосфору може призводити до гострого отруєння, що проявляється сильним болем в животі, блювотою, іноді через декілька годин настає смерть. Хронічне отруєння виражається розладом обміну речовин в організмі і в кістковій тканині зокрема.

Регуляція фосфорно-кальцієвого обміну

Паратирин - підвищує рівень кальцію, але знижує рівень неорганічних фосфатів у плазмі, тому що викликає вихід кальцію та фосфатів з кісток, посилює всмоктування кальцію в кишечнику (через активацію синтезу кальцитріолу), реабсорбцію кальцію в нирках та виведення фосфатів з сечею.

Кальцітонін - антагоніст паратгормону. Викликає зниження рівнів кальцію та неорганічного фосфату в плазмі крові, тому що стимулює відкладання солей кальцію та фосфору в кістковій тканині. В нирках – гальмує реабсорбцію кальцію та фосфатів.

Кальцитріол - сприяє підвищенню кальцію та фосфатів у плазмі, оскільки стимулює всмоктування кальцію в кишечнику (через активацію на геномному рівні синтезу кальційзв'язуючого білка), реабсорбцію фосфатів та кальцію в нирках. В фізіологічних концентраціях сприяє відкладанню кальцію в кістковій тканині. У високих дозах навпаки посилює демінералізації кісток.

Магній (Mg). Концентрація в плазмі крові складає 0,7-1,5 ммоль/л. *Біологічне значення:*

1. Є активатором процесів синтезу азотистих основ нуклеїнових кислот, реплікації, транскрипції і трансляції.
2. Активує ферменти: фосфотрансферази, фосфатази, АТФ-азу, ацетилхолінестеразу та багато інших ферментів.

Солі магнію гальмують діяльність нервової системи, що використовується для лікування епілепсії та інших захворювань ЦНС. **Гіпермагніємія** виникає при порушенні функції нирок та за умов отруєння сполуками магнію. Проявляється пригніченням ЦНС та гальмуванням дихального центру. **Гіпомагніємія** виникає при порушенні всмоктування в кишечнику, тиреотоксикозі, гіпаратиреозі, ураженні печінки. Проявляється збудженням нервової системи, судомами.

Залізо (Fe). 57% заліза організму знаходиться у складі гемоглобіну крові, 23% - в тканинах і тканинних ферментах, а ще 20% - депоновані в печінці, селезінці, кістковому мозку і слугують фізіологічним резервом заліза. *Біологічне значення:* залізо входить до складу гемоглобіну, міоглобіну, цитохромів дихального та мікросомальних ланцюгів, каталази, пероксидази та ін.

При нестачі заліза виникає залізодефіцитна анемія. Отруєння залізом проявляється блювотою, діареєю, падінням АТ, ураженням ЦНС, нирок. При лікуванні залізом можуть розвинути закрепи, оскільки залізо зв'язує сірководень, що ослабляє моторику кишечника.

Сірка (S). В організм людини сірка поступає з їжею у вигляді органічних білкових сполук - амінокислот, глутатіона, сульфатидів, вітаміну В₁. **Біологічне значення:**

1. Входить до складу білків, ферментів, гормонів та газотрансмітера – гідроген сульфід.
2. Приймає участь в формуванні просторової структури білків, які фіксуються дисульфідними зв'язками.
3. У складі сірчаної кислоти забезпечує процеси знешкодження ксенобіотиків, ендотоксинів.

Мідь (Cu). Основним депо є печінка. Переноситься в крові церулоплазміном. **Біологічне значення:**

1. Необхідна для росту і розмноження.
2. Стимулює процеси пігментації, оскільки входить до складу меланіну.
3. Входить до складу активних центрів ферментів: цитохромоксидази, аміноксидази, тирозинази, супероксиддисмути.

При генетичному дефекті синтезу церулоплазміну виникає хвороба Вільсона-Коновалова.

Цинк (Zn). Антагоністом, який пригнічує його поглинання є кальцій. **Біологічне значення:**

1. Входить до складу алкогольдегідрогенази, карбоангідрози, лужної фосфатази.
2. Бере участь в процесах синтезу азотистих основ нуклеїнових кислот, реплікації, транскрипції і трансляції.
3. Сприяє депонуванню інсуліну в β -клітинах підшлункової залози.

Марганець (Mn) - знаходиться у всіх органах. Найбільш багаті марганцем кістки і печінка (на 100 г кісток марганцю міститься 0,3 мг, в печінки - 0,205-0,170 мг). **Біологічне значення:**

1. Входить до складу активного центру піруваткарбоксилази, аргінази, супероксиддисмути.
2. Потрібен для синтезу нуклеїнових кислот, реплікації, транскрипції і трансляції.

Молібден (Mo) – входить до складу ферментів: ксантинооксидази, альдегідоксидази, сульфітоксидази.

Селен (Se) – важливий антиоксидант, входить до складу глутатіонпероксидази, яка знешкоджує пероксид водню. Нестача селену може призвести до розвитку кардіоміопатії.

Йод (J). Значна кількість йоду міститься в печінці, нирках, шкірі, волоссі, нігтях, яєчниках і передміхуровій залозі. Входить до складу гормонів щитовидної залози (тироксину та трийодтироніну). Надлишок йоду в організмі може спостерігатися при гіпертиреозі. При недостатньому надходженні йоду у дорослих розвивається ендемічний зоб, виникає у біогеохімічних провінціях ендемічних по йоду, наприклад в Західній Україні. У дітей нестача йоду супроводжується порушенням фізичного та нервово-психічного розвитку.

Фтор (F). Входить до складу фторопатитів. Збільшує опірність емалі до руйнування. При нестачі виникає карієс зубів. При надлишковому надходженні – виникає флюороз.

Бром (Br). Порівняно високий вміст елемента відмічається в гіпофізі. Пригнічує ЦНС.

БІОХІМІЯ НИРОК І СЕЧОУТВОРЕННЯ

Структурно-функціональною одиницею нирок є нефрон. Кожна нирка містить до 1 млн. нефронів. До складу нефрону входять: мальпігієве тільце, що містить судинний клубочок Шумлянського, оточений капсулою Шумлянського-Боумана, проксимальні звивисті каналці, низхідне та висхідне коліна петлі Генле, дистальний звивистий каналець та збірні трубочки. Розрізняють два типи нефронів: кіркові, які складають 85% всіх нефронів нирки та юкстамедулярні (15%), розташовані на межі кіркового і мозкового шарів нирки.

Функції нирок

1. Екскреторна. З сечею екскретуються кінцеві метаболіти, ксенобіотики.
2. Інкреторна. В нирках утворюються біологічно активні речовини (еритропоетин, ренін, простагландини, кальцитріол).
3. Регуляторна. Нирки регулюють водно-мінеральний обмін, кислотно-лужну рівновагу, осмотичний та артеріальний тиск.

Особливості обміну речовин у нирках

Нирки поглинають біля 10% усього кисню організму, що свідчить про високу інтенсивність окислювальних процесів. Основним джерелом енергії для роботи нирок є вуглеводи, хоча глікогену в нирках дуже мало. У кірковій речовині переважає аеробний тип обміну глюкози (активні ізоформи ЛДГ1 і ЛДГ2), а у мозковій - анаеробний (активні ізоформи ЛДГ4 і ЛДГ5). В нирках також відбувається глюконеогенез. Основним субстратом глюконеогенезу слугує глутамін.

У нирках відбувається інтенсивний обмін амінокислот. Активно проходить трансамінування і дезамінування, особливо глутаміну, що супроводжуються утворенням аміаку. Кінцевим продуктом знешкодження аміаку в нирках є солі амонію.

З аргініну і гліцину під дією гліцинамідотрансферази (органоспецифічний фермент) в нирках утворюється гуанідинацетат, який далі в печінці перетворюється на креатин, що фосфорилується з утворенням макроергу, креатинфосфату, при дефосфорилуванні якого утворюється креатинін.

Важлива роль в нирках належить ферменту аланінамінопептидази (ААП), особливо ізоформі ААП₃, яка відщеплює N-кінцеву амінокислоту від ди- та трипептидів. При пошкодженні нирок відмічається поява даної ізоформи ферменту в крові та сечі.

Механізм сечоутворення

В основі утворення сечі лежать три процеси: фільтрація, реабсорбція і секреція.

Фільтрація – пасивний процес, що проходить в клубочках нефрону через фільтраційне сито, утворене негативно зарядженими отворами ендотелія, проміжками між подоцитами та щілинами в базальній мембрані. Речовини з молекулярною масою до 60000 Да та позитивним зарядом можуть фільтруватися через клубочки нирок. Фільтрації не підлягають білки з великою молекулярною масою.

На фільтрацію впливають:

- гідростатичний тиск (ГТ) крові в капілярах клубочків (70 мм Hg), який сприяє фільтрації;
- онкотичний тиск білків (ОТ) плазми крові (30 мм Hg), протидіє фільтрації;
- гідростатичний тиск (ГТК) ультрафільтрату плазми крові в капсулі клубочка (20 мм Hg), протидіє фільтрації. Величина цього тиску визначається співвідношенням просвіту приносячої і виносної артеріол клубочка. Звуження виносної артеріоли, яке приводить до збільшення різниці в діаметрі приносячої і виносної артеріол, буде збільшувати фільтрацію і, навпаки, звуження приносячої артеріоли - знижує фільтрацію.

У нормі ефективний фільтраційний тиск (ЕФТ), що спричиняє клубочкову фільтрацію, визначається за формулою: $ЕФТ = ГТ - (ОТ + ГТК)$.

Для ефективної фільтрації необхідно, щоб сума онкотичного тиску білків плазми крові й тиску рідини в капсулі клубочка була меншою від гідростатичного тиску крові в капілярах клубочка.

За звичайних умов ЕФТ складає: $70 - (30 + 20) = 20$ мм рт. ст.

У результаті фільтрації утворюється *первинна сеча*, в якій практично немає білка. За добу в просвіт каналців надходить 180 л ультрафільтрату плазми крові. Оскільки фільтрація є пасивним процесом, то у фільтраті компоненти містяться приблизно в таких концентраціях, як і в плазмі.

Реабсорбція – це процес зворотного всмоктування речовин в каналцях нефрону з сечі в кров. Реабсорбція може бути як активною, так і пасивною. Механізми реабсорбції речовин прямо чи опосередковано пов'язані з реабсорбцією натрію.

У проксимальних каналцях реабсорбуються 2/3 води і розчинені в ній іони Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- та ін. Всмоктування води відбувається пасивно услід за натрієм, що активно транспортується. Клітини проксимальних каналців реабсорбують також з первинної сечі глюкозу, амінокислоти, вітаміни.

У дистальних каналцях йде додаткова реабсорбція Na^+ . Всмоктування 1/3 води тут відбувається незалежно від іонів натрію.

В збірних трубках реабсорбується сечовина та вода за допомогою білків аквапоринів.

Всмоктування натрію в основному проходить активно за участю « $Na^+ - K^+$ -насоса». Реабсорбція глюкози, амінокислот йде за участю білків переносників, які мають два центри зв'язування, один для глюкози або амінокислот, а інший для натрію. Вода всмоктується шляхом осмосу чи пасивно вслід за натрієм.

Залежно від ступеня реабсорбції, усі речовини поділяються на 3 групи:

1. Речовини, що повністю реабсорбуються (глюкоза та інші моносахариди, білки) або реабсорбуються в значній кількості (іони натрію, хлору, магнію, кальцію, вода, , амінокислоти, неорганічні фосфати, гідрокарбонати).
2. Речовини, що мало реабсорбуються (сечовина й сечова кислота).
3. Речовини, що не реабсорбуються (креатинін, манітол, інулін, парні сполуки).

Секреція – це активний перехід речовин з крові через клітини каналців у сечу. В просвіт каналців секретуються іони K^+ , NH_4^+ , H^+ (відмітимо, що K^+ , на відміну від Na^+ , може не тільки реабсорбуватися, але й секретуватися). В процесі секреції калій з міжклітинної рідини проходить через базальну плазматичну мембрану в клітину каналця за рахунок Na^+-K^+ -насосу, а потім пасивно, шляхом дифузії, виділяється в просвіт каналця через апікальну клітинну мембрану.

Внаслідок зворотного всмоктування, а також додаткової секреції, первинна сеча перетворюється на **вторинну** (кінцеву) сечу, об'єм якої становить 1,5-2,0 л.

Гуморальна регуляція реабсорбції

Альдостерон посилює реабсорбцію натрію та води в проксимальних каналцях нефрону.

Вазопресин (антидіуретичний гормон) стимулює реабсорбцію води у дистальних каналцях нефрону.

Натрійуретичний пептид знижує реабсорбцію натрію й води та стимулює їхнє виведення.

Паратгормон посилює реабсорбцію кальцію в проксимальних та дистальних каналцях нефрону і екскрецію фосфатів з організму.

Кальцитріол стимулює реабсорбцію кальцію та фосфатів в каналцях нефрону.

Кальцитонін підвищує екскрецію з організму кальцію та фосфатів.

Кліренс та його значення

Для оцінки стану звільнення організму від різних речовин використовують показник клубочкової фільтрації, або **кліренс** (очищення). Кліренс будь-якої речовини виражають кількістю мілілітрів плазми крові, яка очищається від речовин за 1 хв при проходженні її через нирки.

Кліренс визначають за формулою:

$$C = \frac{K_c}{K_{пл}} \cdot V,$$

де C - кліренс; K_c - концентрація речовини в сечі (мг%); $K_{пл}$ - концентрація речовини в плазмі (мг%); V – об'єм сечі (мл за 1 хв).

За 1 хвилину в стані спокою через нирки проходить 1200-1300 мл крові, у тому числі 700 мл плазми. За 1 добу в нирках утворюється близько 180 л первинної сечі, тобто в середньому за 1 хв. 125 мл. Кліренс - 125 мл/хв (у жінок 110 мл/хв) можливий для речовин, які лише фільтруються (наприклад, для креатиніну, манітолу, інуліну). Кліренс 125 мл/хв (у жінок 110 мл/хв) можливий для речовин, які лише фільтруються (наприклад для креатиніну, манітолу, інуліну).

Кліренс менший 125 мл/хв (у жінок менший 110 мл/хв) для речовин, які не лише фільтруються, але й частково реабсорбуються (наприклад, для сечовини він складає 70 мл/хв, тобто за 1 хв від цього кінцевого продукту азотистого обміну звільняється 70 мл плазми, а зворотно всмоктується в каналцях кількість сечовини, що міститься в 55 мл ультрафільтрату).

Кліренс 0 характерний для речовин, які фільтруються та повністю реабсорбуються (глюкоза).

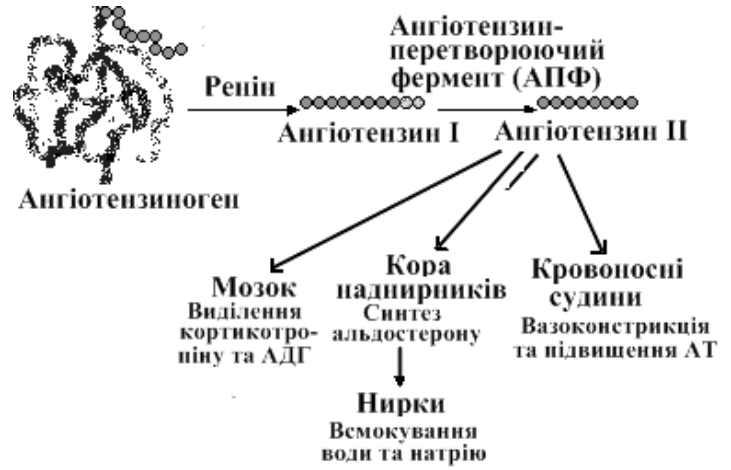
Кліренс більший 125 мл/хв (у жінок більший 110 мл/хв) характерний для речовин, які не тільки фільтруються, але і секретуються.

Речовинами, за якими найчастіше визначають клубочкову фільтрацію, є інулін (полімер фруктози), манітол, креатинін.

Регуляція нирками артеріального тиску

Участь нирок в регуляції артеріального тиску пов'язана з тим, що в них синтезуються регулятори тону судин: простагландини, а також фермент ренін. Утворення й виділення реніну здійснюється юкстагломерулярним апаратом. Падіння об'єму крові та ішемія нирок стимулює виділення реніну. В крові ренін відщеплює декапептид від ангіотензиногену, синтезованого в печінці, та перетворює його на неактивний пептид ангіотензин I. Під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту (якого багато в легенях) ангіотензин-I перетворюється в ангіотензин II. Останній володіє високою активністю, діє подібно гормону і нейромодулятору. Він зв'язується з мембран-

ними рецепторами судин нирок, стовбура мозку, гіпофіза, наднирників, стінок судин і серця. Ангіотензин II, впливаючи на надниркові залози, стимулює виділення альдостерону, який затримує в організмі іони натрію та води. Стимулюючи вазоконстрикцію (звуження кровоносних судин), він підвищує кров'яний тиск. Крім того, викликає відчуття спраги, підвищує тонус стовбурових структур мозку і симпатичних синапсів. В гіпофізі стимулює вивільнення вазопресину і кортикотропіну.

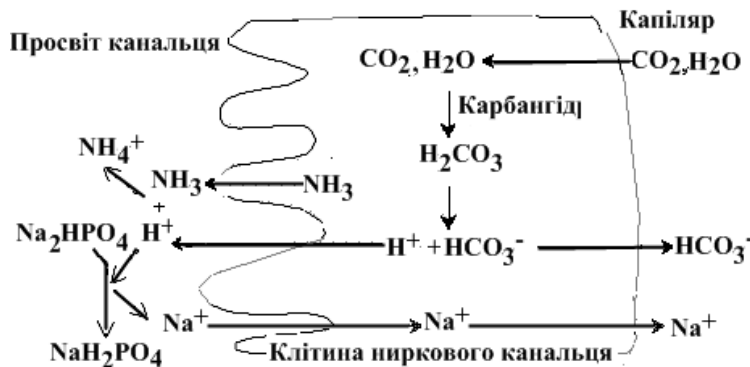


Роль нирок в підтриманні кислотно-лужної рівноваги

Здатність нирок підтримувати сталу величину рН забезпечують процеси:

- ацидогенезу (секреції протонів з крові в каналці), що сприяють виведенню кислих речовин у сечу при зниженні рН крові;
- реабсорбції з сечі в кров бікарбонатів, що забезпечує нейтралізацію протонів в крові;
- перетворення гідрофосфату натрію в дигідрофосфат натрію обумовлює зв'язування протонів в просвіті каналців при закисленні крові ($\text{Na}_2\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NaH}_2\text{PO}_4^- + \text{Na}^+$), а також сприяє вивільненню іонів натрію, які потім реабсорбуються в кров, де разом з іонами бікарбонату беруть участь в нейтралізації кислих еквівалентів крові;
- амоніогенезу (секреції аміаку в каналці), аміак зв'язує протони, секретовані в просвіт каналців при закисленні крові;

Орієнтовні механізми підвищення рН крові при ацидозі за участю нирок



ралізують протони, що сприяє підвищенню її рН.

Протони за допомогою АТФ-залежного протонного насоса чи шляхом заміни на Na^+ транспортуються у просвіт каналця, де:

- зв'язуються з Na_2HPO_4 з утворенням NaH_2PO_4 та іону натрію. Останній може реабсорбуватися в кров разом з бікарбонат іоном та забезпечити нейтралізацію кислих еквівалентів в крові;
- взаємодіють з аміаком, секретованим нирками, з утворенням іонів амонію. Джерелом аміаку в нирках служать процеси дезамінування глутаміну і окисного дезамінування амінокислот, в першу чергу, глутамінової кислоти.

Фізико-хімічні властивості сечі

Об'єм сечі. Об'єм добової сечі в нормі коливається від 500 мл до 2000 мл і прямо залежить від кількості прийнятої води, їжі та втрат з диханням, потом і калом. При прийомі їжі з високим вмістом азоту об'єм сечі зростає, оскільки для виведення азотовмісних метаболітів необхідно більше рідини. Співвідношення між денним і нічним діурезом складає 4:1 – 3:1. Переважання нічного діурезу над денним, називається ніктурією, спостерігається при хворобах нирок і серця.

Збільшення діурезу (поліурія) спостерігається при багатьох захворюваннях, особливо цукровому і нецукровому діабеті, при застосуванні сечогінних засобів.

Зниження добової кількості сечі (олігурія) спостерігається при дегідратації (лихоманка, проноси, блювання), гострих нефритах, серцевій недостатності та ін.

Повна зупинка виділення сечі (анурія) буває при гострій нирковій недостатності різної етіології. Тривала анурія призводить до уремії.

Густина (питома вага, щільність) сечі в нормі складає 1,005-1,030 г/мл. Протягом доби вона коливається в широких межах і залежить від об'єму сечі (чим він більший, тим менша густина).

Гіпостенурія – це зниження густини сечі, причиною якої є зниження концентраційної функції нирок. Зустрічається частіше при нецукровому діабеті і пов'язана з порушенням реабсорбції води в каналцях та захворюваннях, які супроводжуються олігурією (хронічні нефрити).

Ізостенурія - стан, при якому виділяється сеча з низькою та однаковою протягом доби питомою вагою. Вказує на втрату концентраційної функції нирок, що буває при важкій нирковій недостатності.

Гіперстенурія – це підвищення густини сечі. Відмічається при цукровому діабеті (не дивлячись на великий об'єм сечі, вона має високу питому вагу, так як в ній присутня глюкоза).

Колір сечі. У нормі колір сечі має різні відтінки жовтого завдяки присутності пігментів урохрому (продукт розпаду триптофану), уробіліну (продукт розпаду гемоглобіну), уроеритрину та ін. Колір сечі може значно змінюватися залежно від наявності в ній тих або інших барвників: рожево-червоний колір спостерігається при гематурії і гемоглобінурії, після прийому амідопірину, антипірину, інших препаратів; яскраво-жовтий – після прийому рибофлавіну; коричневий або червоно-бурий – при високій концентрації уробіліну та білірубіну; зелений або синій – при введенні метиленового синього, а також при посиленні процесів гниття білків в кишечнику.

Прозорість сечі. У нормі сеча прозора, при стоянні утворюється легкий осад. Каламутність сечі може бути обумовлена присутністю мікроорганізмів, великою кількістю лейкоцитів, епітеліальними клітинами та слизом при запальних процесах в нирках і сечовивідних шляхах, а також посиленням виведенням солей при сечокам'яній хворобі.

Реакція сечі. В нормі у людини, що харчується змішаною їжею, сеча має кислий характер (рН= 5,3-6,5). Переважання в раціоні м'ясних продуктів приводить до зниження рН, а молочно-рослинних - підвищення рН. Кисла реакція сечі зумовлена головним чином однозаміщеними фосфатами калію і натрію. У лужній сечі переважають двозаміщені фосфати та бікарбонати. Зниження рН сечі спостерігається при ацетонемії (цукровий діабет, голодування).

Лужна реакція сечі відмічається при запальних процесах в сечовивідних шляхах (через розкладання сечовини мікроорганізмами з утворенням аміаку), прийомі лужних мінеральних вод, питної соди і деяких лікарських препаратів.

Запах сечі. Свіжа сеча має специфічний запах, зумовлений, головним чином, наявністю в ній летких кислот. Сеча здорових людей може мати різний запах, залежно від харчування. Споживання часнику, хрону, цибулі надає специфічного запаху сечі. Вживання ліків, а також деякі захворювання теж можуть надавати їй специфічного запаху.

Хімічний склад сечі

Неорганічні компоненти. З мінеральних солей понад усе з сечею виділяється хлористого натрію - 8-15 г в добу.

Хлориди натрію і калію. Вміст калію зростає при харчуванні здебільшого рослинною їжею, а вміст натрію – при надлишку кухонної солі в продуктах. На виведення з організму натрію і калію впливають лікарські препарати (саліцилати і кортикостероїди затримують натрій і сприяють виведенню калію).

Кальцій. Його виділення знижується при зменшенні концентрації нижче 8 мг% (гіпофункція паращитовидних залоз, вагітність).

Залізо в підвищених кількостях виділяється при гемолітичних анеміях.

Фосфор виділяється із сечею переважно у вигляді однозаміщених фосфатів калію чи натрію. При ацидозі (підвищенні кислотності) двозаміщені фосфати, наприклад Na_2HPO_4 , реагують із кислотами і перетворюються в однозаміщені (NaH_2PO_4), які виводяться із сечею.

При алкалозі однозаміщені фосфати реагують з основами і перетворюються у двозаміщені, які виводяться з сечею. Посилена екскреція фосфатів буває при гіперфункції паращитоподібної залози.

Сірка виділяється із сечею у вигляді сульфатів і парних сполук. Кількість у сечі залежить від надходження сірковмісних амінокислот.

Аміак міститься у вигляді сульфату, фосфату і хлориду амонію. Споживання білкової їжі веде до зростання вмісту солей амонію в сечі, а рослинної – до зменшення. Концентрація амонійних солей у сечі зростає при посиленні утворення кислот (голодування, цукровий діабет та ін.), на нейтралізацію яких використовується аміак.

Органічні компоненти сечі

Сечовина. Синтезується печінкою і є кінцевим продуктом знешкодження аміаку, який утворюється при розпаді амінокислот, нуклеотидів та інших азотовмісних речовин. Її кількість визначається інтенсивністю обміну білків: 70 г білка забезпечують утворенню 30 г сечовини. Кількість сечовини, що виділяється, збільшується при споживанні багатої на білки їжі, при посиленні катаболізму білків в організмі (інфекційні хвороби, інтоксикації, травми, злоякісні пухлини, гіпертиреоз та ін.). Зниження її рівню спостерігається при порушенні азотовидільної функції нирок, а також при захворюваннях печінки. За добу з сечею виводиться 25-30 г сечовини.

Сечова кислота є кінцевим продуктом розпаду пуринових нуклеотидів. За добу в нормі виділяється до 0,7 г уратів. Їх кількість зростає при споживанні продуктів з високим вмістом пуринів (шоколад, бобові, ікра, м'ясо, печінка та ін.), при прийомі аспірину, стероїдних гормонів та захворюваннях, що супроводжуються гіперурикемією (хвороби Леша-Ніхана, Гірке, подагра).

Креатинін. У нормі з сечею доросла людина виділяє 1-2 г за добу. Його вміст в сечі відображає метаболізм м'язової тканини. Кількість креатиніну, який щодня виділяється, є постійною величиною для кожної людини (прямопропорційною його м'язовій масі). Креатинін не реабсорбується з первинної сечі в каналцях нефронів, тому кліренс креатиніну відображає величину клубочкової фільтрації.

Захворювання, які ведуть до руйнування білків (інфекційні хвороби, інтоксикації, травми, злоякісні пухлини, гіпертиреоз та ін.), проявляються підвищенням вмісту креатиніну в сечі.

При втраті білкової маси тіла внаслідок тривалого негативного азотного балансу виділення креатиніну зменшується, а креатину зростає, але їх сумарне виділення лишається сталим. Це спостерігається при цукровому діабеті, гіпертиреозі, лихоманці, голодуванні.

При порушенні функції нирок екскреція креатиніну з сечею падає, а вміст його в крові зростає.

Креатин в сечі дорослої людини практично відсутній. У немовлят він виявляється унаслідок надмірної продукції його в м'язовій тканині, що росте, а у людей похилого віку – як результат атрофії м'язів. Важливе діагностичне значення креатинурія має при міопатіях (прогресуючій м'язовій дистрофії), а також захворюваннях печінки.

Уробілін присутній в сечі в незначній кількості. При гемолітичній та печінковій жовтяниці вміст його значно зростає, що пов'язано з пригніченням функції печінки розкладати мезобіліноген (уробіліноген), який потрапляє з кишечника. Порушення надходження жовчі в кишечник при закупорці жовчних шляхів веде до зникнення з сечі уробіліногену та появу в ній білірубіну.

Амінокислоти. За добу здорова людина виділяє із сечею до 23 г амінокислот. Виділяються як вільні амінокислоти, так і ті, що входять до складу низькомолекулярних пептидів та парних сполук. Вміст амінокислот у сечі зростає при патологічних станах, що супроводжуються розпадом тканинних білків: інфекційні хвороби, інтоксикації, травми, злоякісні пухлини, гіпертиреоз та ін.

Існують спадкові порушення обміну окремих амінокислот. Наприклад, фенілпіровиноградна олігофренія, яка зумовлена спадковою нестачею в печінці фенілаланінгідроксилази супроводжується виділенням з сечею фенілаланіну та фенілкетонів; алкаптонурія, при якій у сечі різко зростає вміст гомогентизинової кислоти - проміжного продукту обміну тирозину.

Парні сполуки. Гіпурова кислота утворюється при взаємодії в печінці бензойної кислоти з гліцином. В добовій сечі її 0,6-1,5 г. Споживання продуктів рослинного походження, зокрема ягід і фруктів, де багато бензойної кислоти, приводить до підвищеного виділення гіпурової кислоти. Екскреція гіпурової кислоти зростає і за умов посилення гниття білків у кишечнику.

Для оцінки детоксикаційної функції печінки проводять пробу Квіка-Пителя, в ході якої визначають вміст гіпурової кислоти в сечі після введення стандартної дози бензоату натрію.

Індикан (калієва сіль індоксилсірчаної кислоти). За добу виділяється 10-25 мг індикану. Його екскреція зростає при посиленні процесів гниття в кишечнику.

Органічні кислоти. У сечі здорової людини завжди виявляють у невеликих кількостях органічні кислоти: мурашину, оцтову, піровиноградну, масляну, β -оксималяну, ацетооцтову та ін.

Вітаміни. Із сечею виділяються майже всі вітаміни, найбільше водорозчинні вітаміни.

Гормони. У сечу потрапляють гормони та продукти їх обміну. Вміст їх змінюється залежно від функціонального стану організму, зокрема печінки та ендокринних залоз. В сечі визначають 17-кетостероїди, які є продуктами перетворень кортикостероїдів та чоловічих статевих гормонів (андрогенів). При посиленні функції кори наднирків їх екскреція зростає в декілька разів.

Патологічні компоненти сечі

Протеїнурія – виділення білка з сечею (більше 0,033 г/л). Це низькомолекулярні білки плазми крові (альбуміни) або інших органів. Серед білків є ферменти, наприклад, пепсин, трипсин, підшлункова амілаза. У сечу потрапляють білки злущених клітин сечових шляхів. **Розрізняють:**

- ниркову протеїнурію (результат пошкодження нефронів при нефритах)
- позаниркову протеїнурію (при захворюваннях сечовивідних шляхів або простати).

Ферменти. У сечі в невеликій кількості присутні ферменти (ліпаза, амілаза, РНК-ази, ЛДГ, протеази, фосфатази). При захворюваннях вміст тих чи інших ферментів в сечі зростає: так, при гострому панкреатиті різко збільшується діастазна (амілазна) активність сечі.

Глюкозурія – поява глюкози в сечі. Вона виникає при перевищенні ниркового порогу для глюкози (9-10 ммоль/л). Крім діабету, глюкозурія може зустрічатись при надмірному споживанні вуглеводів, сильному стресі, призначенні глюкокортикоїдів, у хворих стероїдним діабетом, тиреотоксикозом. Глюкозурія, причиною якої є дефект транспортної системи в ниркових каналцях, називається ренальним діабетом (рівень глюкози в крові при цьому нормальний).

Гемоглобінурія – поява гемоглобіну в сечі. Цей симптом виникає при важкому внутрішньосудинному гемолізі.

Гематурія – поява еритроцитів в сечі. Розрізняють: 1. позаниркову – при травмуванні сечовивідних шляхів; 2. ниркову – при порушенні проникності ниркових клубочків (гострий гломерулонефрит).

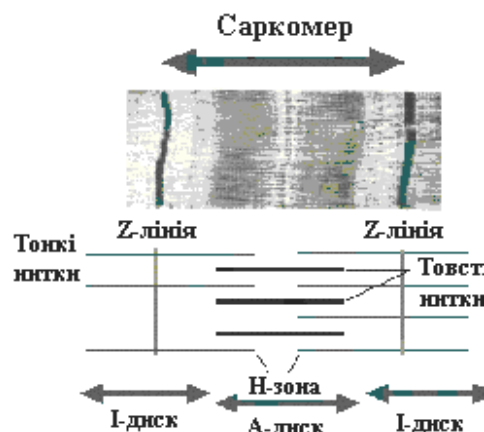
Кетонурія – зростання кількості кетонових тіл в сечі. Добова сеча містить 20-50 мг кетонів. Кетонурія може бути наслідком посиленого катаболізму ліпідів. Різко виражена при цукровому діабеті, голодуванні, вуглеводдефіцитній дієті, інфекційних захворюваннях, які супроводжуються тривалою лихоманкою, особливо у дітей.

Жовчні пігменти. В нормі сеча містить уробілін. Поява в сечі прямого білірубіну спостерігається при механічній та паренхіматозній жовтяниці (сеча набуває «кольору пива»).

Порфіріни. Знаходяться в дуже малій кількості у сечі. При злоякісній анемії, захворюваннях печінки, отруєннях свинцем, порфіріях їх кількість в сечі може збільшуватися на порядок вище.

БІОХІМІЯ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ

М'язи складають у дорослої людини 40-45% від маси тіла. Серед властивостей м'язів виділяють наступні: збудливість, провідність, скоротливість. Робота м'язів полягає в перетворенні хімічної енергії в механічну. **До м'язової тканини відносять:** а) поперечно-посмуговані м'язи (скелетні, м'язи язика, очей, стравоходу); б) серцевий м'яз; в) гладенькі м'язи (м'язи внутрішніх органів). Скелетний і серцевий м'язи під мікроскопом мають поперечно-посмуговану будову, на відміну від гладеньких, які не володіють поперечною посмугованістю.



М'язові клітини складаються з міофібрил, функціональною одиницею яких є *саркомер*. В міофібрилі розрізняють:

- темні А (анізотропні) диски – містять тонкі (актинові) та товсті (міозинові) нитки, тому володіють подвійним променезаломленням. Центральна зона (Н зона) в диску А має меншу оптичну щільність і містить лише товсті нитки.

- світлі І диски (ізотропні) - не володіють подвійним променезаломленням, так як містять лише актинові нитки. Вони поділяються на дві частини Z-лінією.

При скороченні диск І зникає, диск А зберігає свій розмір, завдяки тому, що актинові нитки ковзають вздовж міозинових.

Хімічний склад м'язів

На 72-80% м'язи складаються з води, 20-28% - сухий залишок.

Білки м'язів. Білки складають приблизно 17-21% маси м'язів. Вони поділяються на 3 групи: а) міофібрилярні (скоротливі) білки; б) білки саркоплазми; в) білки строми.

Міофібрилярні (скоротливі) білки

1. Міозин - основа товстих (міозинових) ниток. Молекула міозину складається з двох важких та чотирьох легких поліпептидних ланцюгів. Важкі поліпептидні ланцюги на більшій своїй довжині мають форму α -спіралі та скручені один з одним, а в ділянці N-кінців кожен має по одній глобулярній голівці, до яких приєднуються нековалентно по 2 легких ланцюги.



Важкі поліпептидні ланцюги на більшій своїй довжині мають форму α -спіралі та скручені один з одним, а в ділянці N-кінців кожен має по одній глобулярній голівці, до яких приєднуються нековалентно по 2 легких ланцюги.

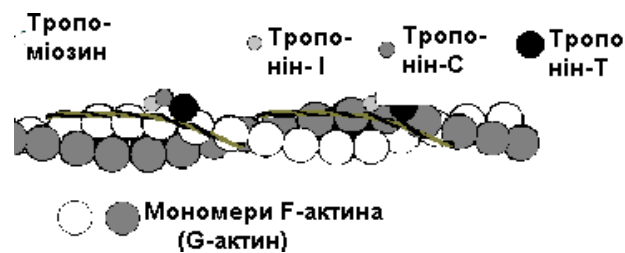
ланцюги.

Функції міозину: 1. структурна - близько 400 молекул міозину з'єднані «хвіст» в «хвіст» і утворюють міозинову нитку; 2. каталітична - головка міозину має АТФ-азний центр, який здатний приєднувати та розщеплювати АТФ; 3. контактна - головка міозину має центр для з'єднання з актином.



2. Актин - білок тонких (актинових) ниток. Форма молекул - куляста, тому він і називається G-актин (від англ. globular). Молекули G-актину з'єднуються між собою і утворюють F-актин (фібрилярний) у вигляді подвійної спіралі.

3. Тропоміозин - білок тонких ниток. Складається з двох спіралей у формі палички. Розташовується в борозенках, між двома ланцюгами F-актину.



4. Тропоніни - білок тонких ниток, складається з трьох субодиниць:

TnC - зв'язується з іонами кальцію; TnI - блокує зв'язування актину з голівкою міозину; TnT - необхідний для зв'язування з тропоміозином.

5. α -актинін – компонент Z-ліній саркомерів.

Білки саркоплазми: міоглобін, міоальбумін, міогени (ферменти гліколізу, глікогенолізу, аденілаткіназа, креатинфосфокіназа), глобулін Х, кальмодулін, кальсеквестрин, кальцій-зв'язуючий білок – парвальбумін, який виявляється в м'язах, що швидко скорочуються.

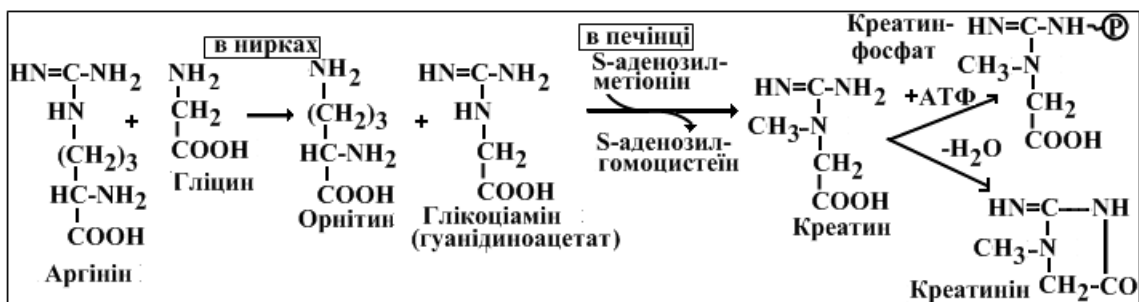
Білки строми: колаген, еластин та нейрокератин.

Небілкові азотисті (екстрактивні) речовини

1. Аденілові (АТФ, АДФ, АМФ) та неаденілові (ГТФ, ЦТФ, УТФ та ін.) нуклеотиди.
2. Креатин, креатинфосфат (КФ), креатинін.

Шлях утворення креатиніну:

В нирках аргінін сполучається з гліцином з утворенням орнітину та гуанідинацетату. Останній в печінці метилюється за участю S-аденозилметіоніну з утворенням креатину, який в м'язах фосфорилується за участю АТФ до креатинфосфату. Утворений креатинфосфат, переважно в м'язах, спонтанно дефосфорилується з утворенням спочатку креатину, який після дегідратації і циклізації перетворюється в креатинін, що виводиться з сечею.



У здорової людини з сечею виділяється **креатинін** (креатинінурія). В той же час креатинурія (виділення з сечею креатину) є патологічною ознакою. Але існують випадки фізіологічної креатинурії (в період росту дітей, у вагітних, при тривалій важкій фізичній роботі).

3. Карнозин і ансерин – дипептиди, які збільшують амплітуду м'язового скорочення, активують роботу іонних насосів, стимулюють АТФ-азну активність міозину, нейтралізують молочну кислоту, володіють антиоксидантною активністю, інгібують NO-залежну гуанілатциклазу.

До **азотовмісних сполук** м'язів відносять: карнітин, сечовина, сечова кислота, глутамат, глутамін та ін.

Безазотисті сполуки. До них належать глікоген, тріозо- та гексозофосфати, лактат, піруват, нейтральні жири, холестерол, солі натрію, калію, кальцію, магнію, цинку та ін.

Енергетика м'язової роботи

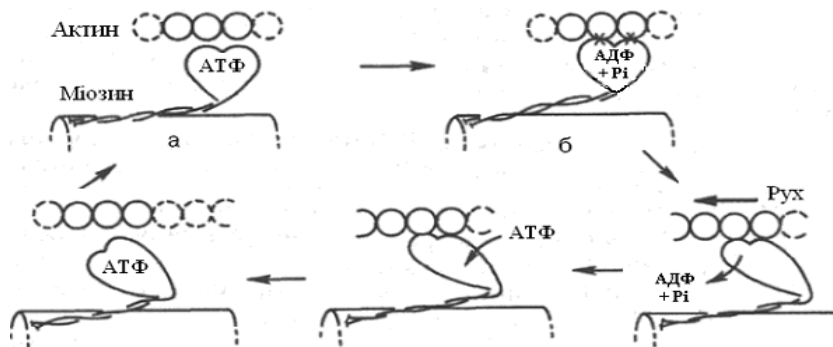
Джерелами енергії для роботи м'язів є глікоген, глюкоза та жирні кислоти. **Енергопостачаючі процеси:** креатинфосфокіназна реакція, анаеробні та аеробні глікогеноліз та гліколіз, міокіназна реакція, окислення жирних кислот.

Послідовність включення енергопостачаючих процесів при м'язовій роботі

1. В перші 2-3 сек. роботи м'язів використовуються клітинні запаси АТФ.
2. Від 3 до 20 сек. роботи, коли рівень АТФ стає меншим ніж рівень креатинфосфату, енергія постачається креатинфосфокінасною реакцією, в якій з молекули креатинфосфату на АДФ переноситься неорганічний фосфат з утворенням АТФ. Це система швидкого реагування: вона включається першою при недостатці АТФ в м'язах. Крім того креатинфосфат здатен проникати з мітохондрій в саркоплазму та навпаки і забезпечувати перенесення макроергічних фосфатних груп, що є досить важливим оскільки мембрани мітохондрій непроникні для АТФ.
3. Після 20 сек. за умов короткотривалої роботи основним джерелом енергії стає анаеробний гліколіз (реакції субстратного фосфорилування).
4. При роботі помірної тривалості основним джерелом енергії стає аеробний гліколіз (реакції окисного фосфорилування).
5. При тривалій роботі потреба в енергії задовольняється за рахунок окислення жирних кислот.
6. В "екстремальних" умовах включається міокіназний шлях: $2 \text{ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{AMF}$

Молекулярні механізми скорочення поперечно-посмугованих м'язів

Ініціація м'язового скорочення. Під впливом нервового імпульсу вивільнюється ацетилхолін, який підвищує проникність мембрани м'язового волокна для натрію і розвиток деполаризації. Виникає потенціал дії, що сприяє виходу кальцію з цистерн ендоплазматичного ретикулула в саркоплазму. Рівень кальцію зростає з 10^{-8} (в стані спокою) до 10^{-5} моль/л. Останній приєднується до тропоніну С і обумовлює зміну конформації тропонінового комплексу (він відхиляється на 20°). Це приводить до звільнення ділянок взаємодії між актином та голівкою міозину.



Виникає потенціал дії, що сприяє виходу кальцію з цистерн ендоплазматичного ретикулула в саркоплазму. Рівень кальцію зростає з 10^{-8} (в стані спокою) до 10^{-5} моль/л. Останній приєднується до тропоніну С і обумовлює зміну конформації тропонінового комплексу (він відхиляється на 20°). Це приводить до звільнення ділянок взаємодії між актином та голівкою міозину.

Виникає потенціал дії, що сприяє виходу кальцію з цистерн ендоплазматичного ретикулула в саркоплазму. Рівень кальцію зростає з 10^{-8} (в стані спокою) до 10^{-5} моль/л. Останній приєднується до тропоніну С і обумовлює зміну конформації тропонінового комплексу (він відхиляється на 20°). Це приводить до звільнення ділянок взаємодії між актином та голівкою міозину.

Крім того кальцій нейтралізує заряд АТФ і зближує її з АТФазою головки міозину. Внаслідок чого АТФ розщеплюється на АДФ + Фн, але ці продукти не можуть самостійно відщеплюватись від голівки міозину, тому залишаються з нею з'єднаними.

Етапи м'язового скорочення

1. Сполучення актину з голівкою міозину з утворенням «поперечного містка». Це стимулює відщеплення АДФ і Фн від голівки міозину.
2. Вивільнення АДФ і Фн сприяє нахилу голівки міозину відносно актинової нитки на 45°.
3. Потім до голівки міозину приєднується нова молекула АТФ.
4. Комплекс АТФ-міозин має низьку спорідненість з актином, що сприяє відщепленню міозина від актину, – відбувається ковзання ниток актину і міозину одна відносно іншої (на «один крок»).
5. Водночас інша голівка міозину приєднується до наступного актинового центру.

За нестачі АТФ місток між актином і міозином не розщеплюється, що приводить до розвитку контрактури. Цим пояснюється розвиток трупного залякання після смерті.

Етапи розслаблення. Розслаблення виникає після закінчення дії нервового імпульсу. При цьому кальцій відкачується назад в цистерни і трубочки за рахунок роботи кальцієвого насосу (на транспорт одного іону Ca^{2+} витрачається 2 молекули АТФ). Внаслідок цього тропоніновий комплекс займає своє початкове положення, закриваються ділянки взаємодії між актином та міозином, тому розривається актино-міозинний місток.

Червоні та білі м'язи.

Червоні м'язи містять багато міоглобіну, який надає їм червоний колір та багато мітохондрій, АТФазна активність міоглобіну невисока. Для червоних волокон характерним є аеробне окислення субстратів, вони скорочуються повільно, але довго і без ознак втоми. **Білі м'язи** в порівнянні з червоними містять менше міоглобіну та мітохондрій, але більше глікогену та гліколітичних ферментів. Тому для них більш характерне анаеробне окислення субстратів, вони скорочуються швидко, але і швидко втомлюються.

М'язи містять і білі, і червоні м'язові волокна, їх відносний вміст в різних м'язах неоднаковий. Існують також й індивідуальні відмінності. Більш перспективними спринтерами вважаються люди, в м'язах яких багато білих волокон.

Особливості гладеньких м'язів

1. Гладенькі м'язи — повільні, швидкість скорочення в 100-1000 разів менша ніж у поперечно-посмугованих, але здатні тривало підтримувати напруженість.

2. Потенціал дії, який виникає на мембранах гладеньких м'язів викликає вхід кальцію через потенціалзалежні Са-канали з міжклітинного простору в саркоплазму. Кальцій зв'язується з кальмодуліном (аналог тропоніну С поперечно-посмугованих м'язів) і утворюється комплекс Са-кальмодулін. Останній сприяє активації ферменту кінрази міозину, яка каталізує фосфорилування його легких ланцюгів, що сприяє взаємодію актину з голівкою міозину.

Особливості серцевого м'язу

- За структурою міокард подібний до червоних поперечно-посмугованих м'язових волокон. Серцевий м'яз за добу скорочується більше 100 тисяч разів, перекачує приблизно 7200 л крові.

- Для серця важливою є креатинфосфокіназна реакція, яка забезпечує швидке реагування на нестачу АТФ. За рахунок креатинфосфату переноситься енергія з мітохондрій до міофібрил.

- Основним енергопостачаючим процесом є окисне фосфорилування.

- Головним субстратом окислення в міокарді є жирні кислоти. Після прийому їжі зростає використання глюкози і зменшується споживання жирних кислот. При фізичній роботі зростає частка молочної кислоти в забезпеченні серця енергією. Це можливо оскільки в серці переважає ЛДГ₁, яка сприяє перетворенню лактату в піруват, що зазнає окислювального декарбоксілування з утворенням ацетил-КоА, який утилізується в ЦТК з утворенням АТФ.

- Основним джерелом кальцію для скорочення міокарду є екстрацелюлярний простір.

Біохімія тренування

За умов тренування підвищується активність ферментів ЦТК, трансамінування, окислення жирних кислот, кількість глікогену, АТФ, карнозину, анзерину, білків, посилюється газообмін.

1. При тренуваннях з короткочасним навантаженням (спринтер, штангіст) посилюється активність ферментів анаеробного гліколізу, зростають запаси АТФ, креатинфосфату, глікогену.

2. Під час тренування на тривалі навантаження (марафон та ін.) посилюється активність ферментів аеробного окислення, збільшуються запаси АТФ, креатинфосфату, глікогену.

Біохімія гіпокінезії та втоми

При гіподинамії відмічаються наступні зміни: 1. атрофія м'язів (зменшення їх маси); 2. посилення розпаду білків та розвиток негативного азотистого балансу; 3. зменшення використання кисню; 4. зниження синтезу АТФ; 5. підвищення інтенсивності анаеробного гліколізу; 6. збільшення рівня лактату; 7. посилення ліпогенезу.

При втомі відбувається: 1. зниження запасів АТФ, глікогену, креатинфосфату; 2. падіння чутливості мембран до ацетилхоліну; 3. підвищення активності ЛДГ₅ і рівня молочної кислоти.

Біохімічні зміни в м'язах при патології

В числі захворювань **скелетних м'язів** розрізняють м'язові дистрофії, метаболічні міопатії (пов'язані з порушенням обміну в м'язах білків, жирів, вуглеводів та ін.) та атрофії (обумовлені денервацією, авітамінозами, запаленням та ін.).

Біохімічні ознаки захворювань скелетних м'язів:

1. Зменшення в м'язах вмісту міофібрилярних білків.
2. Підвищення вмісту білків строми та саркоплазматичних білків в м'язах.
3. Падіння АТФ-азної активності міозину та самого вмісту АТФ.
4. Порушення захвату м'язами креатину та його фосфорилювання, що супроводжується креатинемією та креатинурією.
5. Пошкодження скелетних м'язів супроводжується підвищенням активності їх ферментів скелетних м'язів в крові, особливо ММ-ізоформи креатинфосфокінази (ММ КФК), ЛДГ₄ та ЛДГ₅.

Останні дві біохімічні ознаки (4,5 пункти) являються водночас діагностичними при різноманітних захворюваннях скелетних м'язів.

II. В числі захворювань **серцевого м'язу** розрізняють гостру (інфаркт міокарда) та хронічну (стенокардія) ішемічну хворобу серця, міокардити, метаболічні (пов'язані з порушенням обміну в м'язах білків, жирів, вуглеводів та ін.) та інші кардіоміопатії.

Біохімічні ознаки захворювань серцевого м'язу:

1. Зменшення в кардіоміоцитах вмісту міофібрилярних білків.
2. Підвищення вмісту білків строми та саркоплазматичних білків.
3. Перехід міокарду на анаеробний шлях отримання енергії, що супроводжується накопиченням лактату, відповідно ацидозом та зниженням утворення АТФ.
4. Ацидоз та зниження АТФ викликають порушення роботи: а) кальцієвих насосів, що викликає затримку кальцію в кардіоміоцитах і їх пошкодження; б) Na⁺-K⁺насосів, що веде до надходження в кардіоміоцити іонів натрію, виходу іонів калію, набухання кардіоміоцитів;
5. Зниження АТФазної активності міозину, викликане ацидозом, разом з електролітними зрушеннями сприяють зниженню скоротливості міокарду.
6. Пошкодження клітин викликає вихід з них ферментів та білків в сироватку крові, де їх рівень зростає. Для діагностики захворювань серця і особливо інфаркту міокарда досить важливим є виявлення високої активності ферментів: МВ - ізоформи креатинфосфокінази (МВ КФК), ЛДГ₁ та ЛДГ₂, АСТ та підвищеного рівня білків: міоглобіну, тропонінів I та T.

БІОХІМІЯ НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ

Особливості хімічного складу нервової тканини

У сірій речовині мозку вміст води складає 84%, а сухого залишку – 16%. В сухому залишку половина припадає на білки і третина на ліпіди. В білій речовині мозку міститься значно менше води (70%), а сухого залишку більше - 30%. Порівняно з іншими тканинами хімічний склад мозку відрізняється, що пояснюється наявністю гематоенцефалічного бар'єру, який володіє вибірковою проникністю для різних метаболітів.

Співвідношення основних компонентів мозку

Вміст в %	Сіра речовина	Біла речовина
Вода	84	70
Сухий залишок	16	30
Білки	8	9
Ліпіди	5	17
Мінеральні речовини	1	3

1. Ліпіди. Функції ліпідів в нервовій тканині:

- Структурна. Входять до складу клітинних мембран нейронів.
- Функція діелектриків (електрична ізоляція) забезпечується переважно мієліном (білково-ліпідний комплекс, який на 90% складається з фосфогліцеридів, холестерину та цереброзидів).
- Регуляторна. Інозитфосфати та інші фосфоліпіди є попередниками біологічно активних речовин (інозиттрифосфату, диацилгліцеролу, ейкозаноїдів і т.д.).

У нервовій тканині порівняно з іншими тканинами вміст ліпідів дуже високий. Особливістю ліпідного спектру мозку є відсутність нейтральних жирів, низький вміст жирних кислот, високий вміст складних ліпідів (фосфо- та гліколіпідів). Ефіри холестерину зустрічаються лише в ділянках активної мієлінізації. Сам холестерин синтезується інтенсивно тільки в мозку, що розвивається.

2. Білки. До простих білків нервової тканини відносяться: нейроальбуміни, нейроглобуліни, гістони та нейросклеропротеїни (структурно-опорні білки). До останніх належать нейроколагени, нейроеластини, нейростроміни. Складні білки представлені нуклеопротеїнами, ліпопротеїнами, протеоліпідами, фосфопротеїнами та глікопротеїнами. Специфічними білками нервової тканини є:

1) Білок S-100 (білок Мура), відноситься до білків типу кальмодуліну, який зв'язує кальцій, стимулює фосфорилування білків і тим самим впливає на ядерно-цитоплазматичний транспорт речовин. Переважно розташований в нейроглії.

2) Білок 10-B бере участь в процесі пам'яті.

3) Білки мембран синаптичних міхурців (синапсин I, синаптин, синаптофізин та ін.) приймають участь у зв'язуванні з поверхнею міхурців компонентів цитосклету, в регуляції вивільнення нейромедіаторів в синаптичну мембрану.

3. Ферменти. До нейроспецифічних ферментів належать: енолаза (білок 14-3-2), ВВ ізофермент креатинфосфокінази (КФК ВВ), глутаматдекарбоксілаза, аргіназа, лейцинамінотрипсидаза, ацетилхолінестераза.

4. Вуглеводи. Відносний вміст вуглеводів в мозку досить низький в порівнянні з іншими органічними компонентами. Вуглеводи представлені глюкозою, глікогеном та продуктами їх катаболізму (тріозофосфати, лактат, піруват).

5. Мінеральні речовини. Іони натрію, калію, кальцію, міді, заліза, магнію, марганцю приблизно однаково розподілені між білою і сірою речовинами мозку. Фосфору більше в білій.

Особливості метаболічних процесів у мозку

1. Киснєве та енергетичне забезпечення нервової тканини. Нервова тканина, яка складає лише 2% від маси тіла людини, поглинає 20% кисню, що потрапляє в організм (у дітей до 4 років близько 30-40 %). Газообмін в сірій речовині більш інтенсивний ніж у білій. Дихальний коефіцієнт (CO_2/O_2) дорівнює 1. Мозок винятково чутливий до кисневого голодування: відсутність кисню протягом 5 хв викликає незворотні зміни в мозку.

Основний шлях отримання енергії - **аеробний розпад глюкози**. Глюкоза є майже єдиним енергетичним субстратом для мозку. Проникнення глюкози в мозок не залежить від інсуліну.

Безперервне постачання глюкози з крові є абсолютно необхідним, оскільки вміст глікогену в мозку невеликий (0,1 % від маси мозку) і його вистачає на дуже короткий строк. Альтернативним джерелом енергії є кетонів тіла, в нервовій тканині є ферменти для їх окислення. Утилізація кетонів тіл починається лише на 3-4 добу голодування.

2. Метаболізм вуглеводів. Крім енергії, глюкоза забезпечує субстратами процеси біосинтезу медіаторів, амінокислот, ліпідів, нуклеїнових кислот. Такими субстратами є проміжні продукти гліколізу, ацетил-КоА (продукт окисного декарбоксилування пірувату), α -кетокислоти циклу Кребса, метаболіти пентозофосфатного циклу (рибоза-5-фосфат і НАДФН₂).

3. Метаболізм ліпідів. У нервовій тканині йде інтенсивний синтез жирних кислот, складних ліпідів (гліцерофосфоліпідів, сфінгомеліну, гліколіпідів), холестерину. Синтез цереброзидів і сульфатидів більш активний в період мієлінації, а синтез гангліозидів – під час диференціації нейронів. Порушення процесів розпаду складних ліпідів веде до їх накопичення в мозку та розвитку дегенеративних змін в нервовій тканині.

4. Метаболізм амінокислот і білків. В мозку інтенсивно проходить обмін амінокислот, концентрація їх в 5-10 разів вища ніж в крові, зокрема глутамату та глутаміну.

Функції глутамату в мозку наступні: а) енергетична; б) тимчасове знешкодження аміаку, який утворюється в реакціях дезамінування; в) є збуджуючим (ексцитативним) медіатором, збільшення позаклітинної концентрації глутамату веде до пошкодження мозку (ексайтотоксичність); г) глутамат попередник гальмівного медіатора ГАМК та антиоксиданта глутатіону.

Спино-мозкова рідина (СМР)

Об'єм цереброспінальної рідини у дорослої людини складає 125-150 мл, кожні 3-4 години рідина оновлюється. Її склад суттєво відрізняється від складу плазми крові, що пояснюється вибірковою проникністю гемато-лікворного бар'єру.

Особливості хімічного складу СМР

- Вміст білка незначний (0,15-0,40 г/л), співвідношення альбуміни/глобуліни = 4.
- Порівняно з плазмою крові у СМР ліпідів в сотні разів менше, а низькомолекулярних азотовмісних сполук в 2-3 рази менше, вільних амінокислот в кілька разів більше.
- Рівень глюкози складає 2,5- 4,2 ммоль/л, але змінюється в залежності від рівня її в крові.
- Вміст натрію і калію приблизно такий же як і в крові, кальцію вдвічі більше, хлору менше.

Зміна хімічного складу СМР при патології

- При гострому гнійному менінгіті – різко підвищується рівень білка (до 20 г/л), знижується рівень глюкози (гіпоглікорахія) та хлору.
- При енцефалітах та цукровому діабеті відмічається гіперглікорахія та зростання рівня хлору.
- При інсультах, пухлинах, травмах мозку зростає активність ферментів АСТ, ЛДГ та ін.

Хімічні основи виникнення та проведення нервових імпульсів

1. Потенціал спокою. У нейронах у спокої між зовнішньою і внутрішньою поверхнею мембрани існує різниця зарядів - мембранний потенціал спокою (МПС). У стані спокою внутрішня поверхня мембрани заряджена електронегативно (-60 мВ) відносно зовнішньої поверхні мембрани (позитивно зарядженої). Пов'язано це з різною концентрацією іонів всередині та зовні клітини (всередині більше K^+ , зовні - Na^+), напівпроникністю мембрани (у спокої мембрана більше проникна для K^+). При виході K^+ з клітини відбувається розділення зарядів – всередині клітини залишаються негативно заряджені аніони, а позитивно заряджений калій виходить з клітини. Різниця концентрацій іонів всередині й поза клітиною створюється $Na^+ - K^+$ -насосом, який з використанням енергії АТФ (активний транспорт) викачує із клітини іони Na^+ і закачує в клітину іони K^+ .

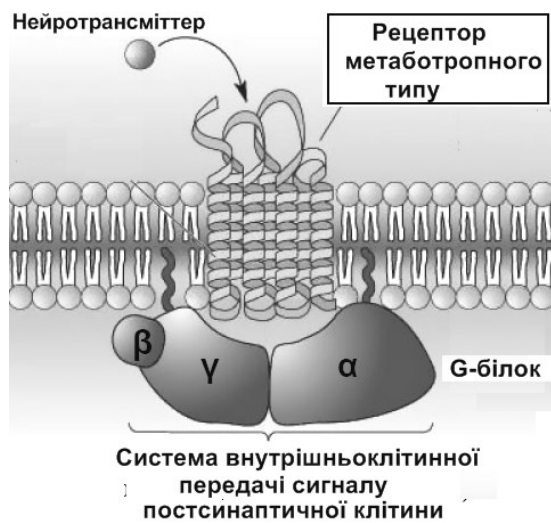
2. Потенціал дії. При збудженні в нейроні змінюється проникність плазматичної мембрани для іонів, що викликає розвиток фаз потенціалу дії (ПД).

- Фаза деполяризації – пов'язана переважно з входом іонів натрію в клітину через відповідні канали, що приводить до перезарядки мембрани.
- Фаза реполяризації – обумовлена розвитком натрієвої інактивації та виходом іонів калію з клітини через відповідні канали і супроводжується відновленням МПС.

- Фаза слідової деполяризації - на фоні виходу іонів калію із клітини виникає незначний вхід натрію в клітину через натрієві канали.
- Фаза слідової гіперполяризації - пов'язана з подальшим виходом калію з клітини через калієві канали. В кінці фази починає працювати $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ насос, який відновлює вихідні концентрації калію і натрію. Тепер клітина готова для отримання нового імпульсу збудження.

Проведення нервових імпульсів в безмієлінових нервових волокнах. Іони натрію, що заходять в клітину під час деполяризації, дифундують до сусідніх ділянок мембрани, де знижують ПС до порогового рівня. Це викликає відкриття в цих ділянках натрієвих каналів, вхід натрію і виникнення вже в цих ділянках деполяризації.

Проведення нервових імпульсів в мієлінових нервових волокнах. ПД виникає лише в перетяжках Ранв'є, оскільки лише в цих місцях багато натрієвих каналів. Деполяризація однієї із перетяжки викликає зміну заряду в ній, у всіх інших перетяжках заряд залишається протилежним. Таким чином між цією перетяжкою та сусідньою виникає різниця зарядів, що сприяє виникненню іонних струмів, які направляються до сусідньої перетяжки і викликають розвиток в ній ПД.



Будова та функціонування синапсів

Синапс - це функціональний контакт спеціалізованих ділянок плазматичних мембран двох збудливих клітин. Синапс складається з: а) пресинаптичної мембрани (містить пухирці з медіатором); б) синаптичної щілини; в) постсинаптичної мембрани (має рецептори для медіатора).

Етапи синаптичної передачі нервового імпульсу

1. Нервовий імпульс (ПД) досягає нервового закінчення викликає деполяризацію його мембрани. Це приводить до проходження іонів Ca^{2+} через потенціалзалежні канали в нервове закінчення. Підвищення концентрації Ca^{2+} усередині нервового закінчення викликає злиття 200-300 везикул, які містять медіатор, з плазматичною мембраною.

2. Вихід медіатора через пресинаптичну мембрану в синаптичну щілину.

3. Зв'язування медіатора з рецепторами на постсинаптичній клітині, зокрема:

➤ з *іонотропними рецепторами* на постсинаптичній мембрані підвищує проникність останньої для натрію і кальцію, що веде до деполяризації і збудження нейрону; а підвищення проникності для калію чи хлору, наслідком є гіперполяризація та гальмування нейрону;

➤ з *метаботропними рецепторами* на постсинаптичній мембрані приводить до активації ферментів, відповідальних за синтез вторинних месенджерів (цАМФ, цГМФ, диацилгліцеролу, інозитолтрифосфату та ін.).

4. Відщеплення медіатора від рецептора на постсинаптичній мембрані та його **інактивація** за участю специфічних ферментів (окислювальне дезамінування моноаміноксидазами, метилювання і т.д.), або його повторний захват пресинаптичними мембранами - *реаптейк*.

Поняття про нейромедіатори та нейромулятори

Нейромедіатори (нейротрансмітери) - це речовини, які безпосередньо передають нервовий імпульс через синапс. Характеризуються наступними ознаками:

- Накопичуються в пресинаптичній структурі в достатній концентрації.
- Звільняються при передачі імпульсу.
- Викликають після зв'язування з постсинаптичною мембраною зміну швидкості метаболічних процесів і виникнення електричного імпульсу.
- Мають систему для інактивації або транспортну систему для видалення з синапсу.

Виділяють *нейромулятори* – речовини, які посилюють або послаблюють передачу нервового імпульсу нейромедіаторами. Вони самостійно в передачі сигналів через синапс участі не беруть.

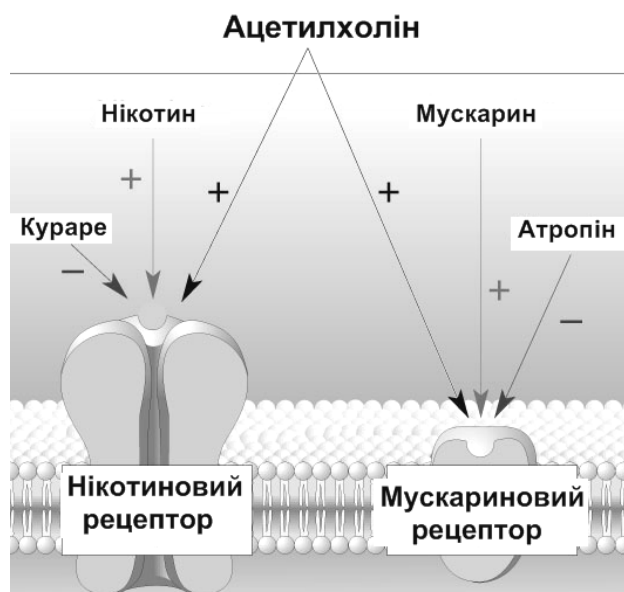
Речовини, що імітують дію медіатора називаються **агоністами або міметиками**, а ті що блокують приєднання медіатора до рецептора – **антагоністами, літиками або блокаторами**.

Характеристика основних нейромедіаторів

Розрізняють збуджувальні, гальмівні та змішані нейромедіатори.

Змішані нейромедіатори

1. Ацетилхолін – продукт взаємодії ацетил-КоА та холіну за участю холінацетилтрансферази. Інактивується ацетилхолінестеразою та шляхом реаптейку. Взаємодіє зі спеціальним рецептором (холінорецептором) на постсинаптичній мембрані клітини-мішені. Холінорецептор нервово-м'язових синапсів включає 5 білкових субодиниць (дві α та β , γ , δ), які оточують іонний (натрієвий) канал. Дві молекули ацетилхоліну взаємодіють з двома α -субодиницями, що веде до відкриття іонного каналу і деполяризації постсинаптичної мембрани. Холінорецептори різної локалізації виявляють неоднакову чутливість до фармакологічних речовин. Розрізняють:



• **Н-холінорецептори** (іонотропні, вибірково збуджуються алкалоїдом тютюну – нікотином).

Ефекти ацетилхоліну, що обумовлені Н-холінорецепторами: стимуляція дихального центру, секреції адреналіну та антидіуретичного гормону, підвищення тону скелетних м'язів.

• **М-холінорецептори** (метаботропні, вибірково збуджуються токсином мухоморів – мускарином).

Ефекти ацетилхоліну, що обумовлені М-холінорецепторами: стимуляція дихального центру, секреції адреналіну та антидіуретичного гормону, підвищення тону скелетних м'язів.

У відповідь на взаємодію з ними ацетилхоліну в постсинаптичній клітині активується фосфоліпаза С і стимулюється утворення фосфоінозитидних месенджерів.

Ефекти ацетилхоліну, що обумовлені М-холінорецепторами: **1. Гальмівний ефект ацетилхоліну** - розширення судин, ослаблення серцевих скорочень; **2. Збуджуючий ефект ацетилхоліну** а) очі - звуження зіниць та зниження внутрішньоочного тиску, б) бронхи, матка, сечовий міхур - скорочення, в) ШКТ - посилення перистальтики та секреції травних соків, г) посилення секреції слинних, слізних, потових, бронхіальних та підшлункової залоз.

Агоністи та антагоністи ацетилхоліну

Агоністи: а) **М-холіноміметики** – пілокарпін, використовується для зниження внутрішньоочного тиску; б) **Н-холіноміметики** – теофедрін, застосовується для стимуляції дихального центру.

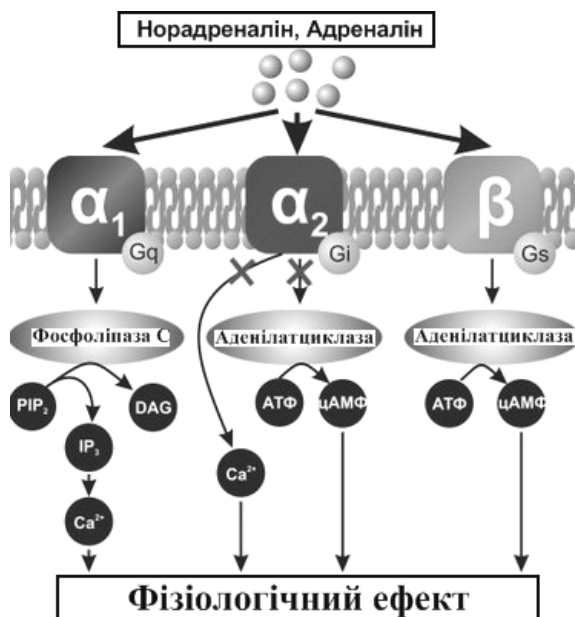
Антагоністи: а) **М-холінолітики** – атропін, розширює зіниці ока, застосовується при брадикардії та блокаді серця, спастичних станах гладком'язових органів (бронхи, матка, жовчний та сечовий міхур), для зниження пітливості, слиновиділення та шлункової секреції; б) **Н-холінолітики** поділяють на: гангліоблокатори – бензогексоній - лікування гіпертонічних кризів; міорелаксанти – дитілін, застосовують для розслаблення скелетних м'язів під час вправлення вивихів, репозиції кісткових відламків та підключення хворих на штучне (апаратне) дихання.

Антихоліністеразні засоби. Вони гальмують ацетилхолінестеразу і підвищують рівень ацетилхоліну в синапсах. Розрізняють: а) **зворотні інгібітори** – прозерин, використовується при парезах, паралічах, атонії сечового міхура та кишечника, глаукомі; б) **незворотні інгібітори** ацетилхолінестерази - фосфорорганічні сполуки (утворюють ковалентні зв'язки з ОН-групами залишків серину в активному центрі фермента), поділяються на інсектициди (хлорофос) та бойові отрути нервово-паралітичної дії (зарін, заман). В якості антитоду до них використовують атропін.

2. Норадреналін - похідне амінокислоти тирозину, разом з дофаміном належить до катехоламінів. Синтез їх здійснюється за схемою: **Тирозин** → **ДОФА** → **Дофамін** → **Норадреналін** → **Адреналін**

Існує два типи рецепторів для норадреналіну – альфа- та бета-рецептори, які ділять ще і на підтипи.

Зокрема α_1 - і α_2 -адренорецептори - переважають в периферичних судинах, судинах шкіри та слизових оболонках, β_1 -адренорецептори - містяться в основному в серці, печінці, скелетних м'язах та жировій тканині, а β_2 -адренорецептори - зосереджені переважно в бронхах та матці. Всі норадреналінові рецептори є метаботропними. При взаємодії норадреналіну з α_1 та β_1 виникає збудження постсинаптичної клітини, а при зв'язуванні з α_2 і β_2 рецепторами – її гальмування.



– активація розпаду глікогену (глікогеноліз) та жирів (ліполіз).

Порушення функціонування адренорецепторів є елементом патогенезу багатьох патологічних станів – гіпертонії та гіпотонії, серцевих аритмій, бронхоспастичних станів. Вважається, що в основі психічної депресії лежить дефіцит норадреналіну чи серотоніну чи їх обох в певних структурах мозку, внаслідок недостатнього утворення цих медіаторів, чи їх швидкого руйнування. Навпаки надмірне утворення норадреналіну викликає стан маніакального збудження.

Агоністи: **1.** α -адреноміметики – *мезатон*, застосовують для підвищення артеріального тиску при колапсі та гіпотонії. **2.** β -адреноміметики – *сальбутамол*, застосовується для розширення бронхів при їх спазмі.

Антагоністи: **1.** α -адреноблокатори – *доксазозин*, показаний для лікування гіпертонічної хвороби та аденоми простати. **2.** β -адреноноблокатори – *анаприлін* та інші препарати (метопролол, атенолол, карведілол) для лікування серцевих аритмій та гіпертонічної хвороби.

Інгібування моноаміноксидази веде до підвищення концентрації норадреналіну та серотоніну і стимуляції адренорецепторів. Інгібітори моноаміноксидази (іпроніазид та інші) та інгібітори реаптейку норадреналіну і серотоніну застосовуються як антидепресанти.

3. Дофамін - похідне амінокислоти тирозину. Виконує функцію нейромедіатора в аксонах деяких периферичних нервів і багатьох нейронів чорної речовини, середнього мозку та гіпоталамусу. Дофамін взаємодіє з постсинаптичними дофаміновими рецепторами, яких відомо 5 типів. Це рецептори метаботропного типу і через посередництво відповідних G-білків, або стимулюють аденілатциклазу (рецептори D_1 та D_5), або гальмують цей фермент (рецептори D_2 , D_3 та D_4). Інактивація дофаміну відбувається за участю моноаміноксидази або шляхом реаптейку.

Біологічні ефекти: а) регулює складні рухи. Зокрема через активацію рецепторів в екстрапірамідній системі зростає рухова активність, знижується гіпертонус м'язів; б) приймає участь у формуванні емоцій; в) має симпатоміметичну дію: підвищує артеріальний тиск і роботу серця, але на відміну від адреналіну і норадреналіну, розширює судини нирок і посилює натрійурез.

Порушення дофамінової системи (поряд з порушеннями обміну інших медіаторів) є елементом патогенезу деяких патологічних станів. Зокрема при шизофренії зниження рівня дофаміну в мезокортикальному шляху пов'язано з когнітивними порушеннями, а підвищення вмісту дофаміну в мезолімбичному шляху пов'язано з маячінням, галюцинаціями. Паркінсонізм

пов'язують зі зниженням рівня дофаміну в нігостріатному шляху. З порушенням дофамінергічної системи пов'язують діскінезії, депресії, патологічну агресивність і т.д.

Збуджувальні нейромедіатори

1. Серотонін (5-гідрокситриптамін, 5-НТ) - медіатор багатьох центральних нейронів (ядра шва, нейрони висхідної ретикулярної активуючої системи). Утворюється з триптофану шляхом гідроксилування триптофангідроксилазою до 5-гідрокситриптофану та декарбоксилуванням останнього до 5-гідрокситриптаміну. Інактивується моноамінооксидазою та шляхом реаптейку.

Серотонін є лігандом кількох типів серотонінових рецепторів, серед яких 5-НТ₃-рецептори іонотропного типу, а інші 6 типів рецепторів – метаботропного типу, зчіплені з G-білками. Серед останніх 5-НТ₄- та 5-НТ₇-рецептори активують аденілатциклазу, а 5-НТ₁- та 5-НТ₅-рецептори – гальмують фермент. Рецептори 5-НТ₂-рецептори – активують фосфоліпазу С і утворення інозитолтрифосфату.

Біологічні ефекти серотоніну: а) регулює тривалість сну та температуру тіла; б) бере участь в формуванні емоцій; в) є медіатором алергії та запалення; г) викликає скорочення бронхів, посилює перистальтику кишечника; д) підвищує артеріальний тиск; е) індуктор агрегації тромбоцитів.

При гіпофункції серотонінергічних нейронів може виникати депресія, а при гіперфункції – галюцинації, шизофренія, маніакальний синдром. Споживання продуктів бідних на триптофан, зокрема кукурудзи, веде до порушення утворення серотоніну. Вважають, що канібалізм, що був поширений у ацтеків (а кукурудза у них була основним продуктом харчування), пов'язаний з потребою в компенсації дефіциту триптофану та серотоніну. Зауважимо, що триптофану багато в бананах а особливо в шоколаді. Вживати ці продукти рекомендують при депресіях.

Агоністами серотоніну є галюциногени буфотенін, мескалін, псилоцибін (токсичні субстанції деяких грибів).

До **антагоністів** належить ЛСД (діетиламід лізергінової кислоти) - галюциноген, подібний за будовою з серотоніном, тому конкурує з останнім. ЛСД є одним з алкалоїдів грибової плісняви, що паразитує на злакових культурах. Вперше дуже потужну дію ЛСД помітив швейцарський хімік Альберт Хофман. Під час роботи частина препарату ЛСД випадково потрапила на його пальці і проникла в організм, викликавши психічні розлади. Потім він вже свідомо прийняв більшу дозу препарату і зафіксував появу яскравих різнокольорових образів, посилення всіх відчуттів, відкритість до сприйняття незвичайного, посилення розумових процесів. Деякі вчені визнали, що свої відкриття вони зробили під впливом ЛСД (Френсіс Крік – подвійна спіраль ДНК, Кері Мулліс – відкриття способу візуалізації ланцюгової полімеразної реакції). Однак виявилось, що тривале вживання ЛСД веде до руйнування психіки і цей препарат був заборонений.

2. Гістамін – утворюється при декарбоксилуванні гістидину і слугує лігандом трьох типів гістамінових рецепторів (H₁, H₂ та H₃). Збудження H₁-рецепторів веде до спастичних скорочень бронхів, м'язів кишечника, матки, підвищення проникності капілярів. Збудження H₂-рецепторів веде до стимулювання секреції кислоти в шлунку, зниженню тонуусу гладеньких м'язів матки, судин. H₃-рецептори разом з H₁-рецепторами приймають участь в медіації збудження мозку і блокують вивільнення ацетилхоліну, серотоніну та норадреналіну. При взаємодії гістаміну з H₁ рецепторами активується фосфоліпаза С і синтез інозиттрифосфату, а з H₂-рецепторами – аденілатциклаза. Інактивується гістамін ферментом гістаміназою.

Біологічні ефекти гістаміну: а) регулює тривалість сну та температуру тіла; б) ослабляє сприйняття болю; в) є медіатором алергії та запалення; г) викликає скорочення бронхів; д) знижує артеріальний тиск; е) стимулює секрецію кислоти в шлунку.

В клініці широко використовуються блокатори H₁-рецепторів (дімедрол, лоратадин та інші) для лікування алергічних станів та блокатори H₂-рецепторів (циметидин, фамотидин) для блокування секреції кислоти в шлунку.

3. Глутамінова кислота. Зв'язування глутамату зі специфічними рецепторами приводить до збудження нейронів. Існують іонотропні та метаботропні глутаматні рецептори. Іонотропних рецепторів є три типи: N-метил-D-аспартатні (NMDA), АМРА- та кайнатні рецептори рецептори. Іонотропний **NMDA-рецептор** являє собою тетрамер з двох типів субодиниць. В неак-

тивній формі канал рецептора закритий іоном магнію, який видаляється при деполяризації постсинаптичної мембрани. Одночасно з цим в синаптичну щілину поступає глутамат, який зв'язується з однією з субодиниць рецептора і викликає відкриття каналу. Іони натрію та кальцію по каналу входять в постсинаптичну клітину, а калій покидає її. Іони кальцію які увійшли в клітину активують кальцій-кальмодулін-залежну протеїнкіназу, яка викликає фосфорилування низки білків постсинаптичного нейрону. Глутаматний рецептор має сайт для зв'язування гліцину, у відсутності гліцину рецептор не активується.

Метаботропні глутаматні рецептори (їх в мозку не менше 8), на відміну від іонотропних, забезпечують повільну реакцію на глутаматергічні сигнали. Їх дія супряжена з активацією G-білків і системи внутрішньоклітинної передачі сигналу, пов'язаною з цАМФ чи цГМФ

Біологічні ефекти: а) глутамат є основним збуджуючи медіатором в нервовій системі; б) забезпечує процеси пам'яті, навчання, становлення індивідуальних форм поведінки, сприйняття болю; в) висока концентрація глутамату в синапсах може перезбудити нейрони і навіть їх убити. Це явище називається ексайтотоксичність. Для уникнення таких наслідків гліальні клітини поглинають надлишок глутамату. Ексайтотоксичність є елементом патогенезу токсичних і травматичних пошкоджень мозку, інсультів, нейродегенеративних захворювань мозку, епілепсії.

Можливо, що через вплив на глутаматні рецептори реалізується нейромодуляторна роль таких газотрансмітерів, як монооксид азоту та гідроген сульфід.

4. Аспарагінова кислота. Взаємодіє з тими ж рецепторами, що і глутамат. *Біологічні ефекти:* сприяє здійсненню спинномозкових рефлексів.

Гальмівні нейромедіатори

1. ГАМК (γ-аміномасляна кислота) – продукт α-декарбоксилування глутамату, який утворюється з альфа-кетоглутарату. Руйнування відпрацьованої ГАМК здійснюється шляхом переамінування до напівальдегіду сукцинату і подальшого окислення його до сукцинату. ГАМК є лігандом двох іонотропних та одного метаботропного рецепторів. Приєднання ГАМК до іонотропного рецептора викликає відкриття хлорних каналів та розвиток процесу гальмування.

Біологічні ефекти: а) головний гальмівний медіатор в мозку; б) бере участь в регуляції рухів, запам'ятовуванні, навчанні, формуванні емоцій; в) порушення функціонування ГАМК-ергічної системи є елементом патогенезу епілепсії.

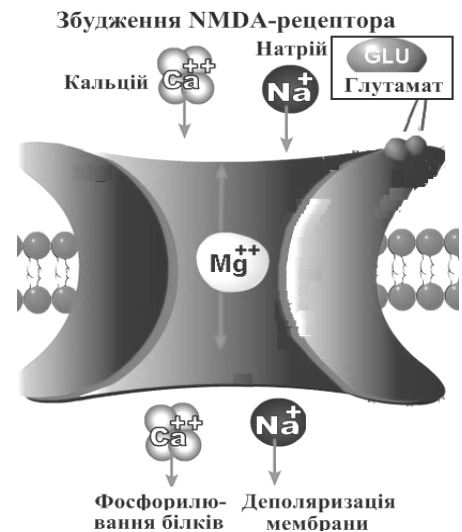
Агоністами ГАМК-рецепторів є снодійні засоби (барбітурати), транквілізатори (діазепам та інші), етанол, валеріана, **антагоністами** є речовини які викликають збудження нейронів і епілептичні судоми (пікротоксин, бікукулін). Інгібітори ГАМК-трансамінази, які гальмують руйнування ГАМК, належать до ефективних протиепілептичних засобів – вальпроат, фенелзин.

2. Гліцин. Є гальмівним медіатором переважно для спинного мозку, стовбуру мозку та сітківки ока. Гліциновий рецептор належить до іонотропного типу і подібний до ГАМК рецепторів. Стимулювання рецептора викликає відкриття Cl⁻ (хлорного) каналу і виникнення інгібіторного постсинаптичного потенціалу.

Біологічні ефекти: викликає гальмування мотонейронів головного та довгастого мозку. З порушенням функції гліцинових рецепторів пов'язані підвищена судомна активність, психічні розлади при шизофренії та психозах. Антагоністом гліцинових рецепторів є алкалоїд стрихнін. При отруєнні стрихніном розвиваються тетанічні судоми.

3. Таурин (H₂OS-CH₂-CH₂-NH₂) – похідне цистеїну. Утворюється при поступовому окисленні HS-групи цистеїну до сульфатної групи та його декарбоксілюванні. Гальмівний медіатор в мозку, сітківці ока, серці. Рецептори для таурину іонотропного типу. *Біологічні ефекти:* бере участь у зоровому сприйнятті, має протисудомну та кардіопротективну дію.

4. Аденозин – нуклеозид є нейротрансмітером гальмівного типу. Є лігандом 4-х типів метаботропних пуринових рецепторів (рецептори блокуються кофеїном та теофіліном). Вважають,



що аденозин відіграє роль в регуляції сну, його концентрація значно падає під час сну. Має вазодилатуючу, протиаритмічну та протизапальну дію.

5. Нейропептиди. Мають в своєму складі від трьох до декількох десятків амінокислотних залишків. Функціонують лише у вищих відділах нервової системи. Ці пептиди, як і катехоламіни, виконують функцію не лише нейромедіаторів, але й гормонів. До них відносяться:

- гіпоталамічні гормони (ліберини і статини);
- нейрогіпофізарні гормони (вазопресин, окситоцин);
- гастроінтестинальні пептиди (гастрин, холецистокінін та ін.);
- опіатопоподобні пептиди (або пептиди знеболення: ендорфіни та енкефаліни);
- нейротензин (знеболююча, гіпотермічна та гіпотензивна дії);
- пептид сну;
- пептиди - компоненти ренін-ангіотензинової системи;
- кініни;
- натрійуретичний пептид.

Розглянемо **опіатопоподобні пептиди**. В 1973 році в мозку були знайдені рецептори для морфіну і інших морфінопоподобних наркотичних речовин. Виникло питання, які речовини є ендогенними лігандами цих рецепторів. Після пошуків було встановлено, що з опіатними рецепторами взаємодіють пептиди, які були названі опіоїдними (опіатними). До них належать: енкефаліни (лейциненкефалін, метіоніненкефалін), ендорфіни (α -, β -, та γ -ендорфіни), динорфіни (А та В) та неоендорфіни. Вони є похідними β -ліпотропного гормону гіпофізу та проенкефаліну В. Ці пептиди є лігандами кількох типів (μ , δ та κ) опіоїдних рецепторів, які експресуються як в мозку, так і інших органах. Всі опіоїдні рецептори є метаботропного типу. Лігандами мю-рецепторів є морфін, фентаніл та бета-ендорфін; дельта-рецепторів – енкефаліни, каппа-рецепторів – динорфіни та кетоциклазоцин. Вважається, що знеболююча дія опіатних пептидів пов'язана з гальмуванням адренергічних синапсів нейронів, що входять до больових шляхів.

На сьогодні доведено, що ендогенні опіати причетні до формування таких фізіологічних реакцій, як знеболювання, кататонія, судоми, регуляція температури тіла, зниження артеріального тиску, розмноження та сексуальної поведінки, пам'яті, імунної відповіді. Опіоїдні пептиди регулюють всмоктування в ШКТ, гальмують секрецію панкреатичного соку і соляної кислоти в шлунку. Збільшення синтезу ендорфінів та інших опіатних пептидів, крім знеболювання, викликає відчуття ейфорії. Тому їх ще називають гормонами радості (переживання стану любові, щастя, творчої вдачі, слави пов'язано зі підвищенням рівня ендорфінів в мозку). Механізми наркоманії включають конкурентне зв'язування наркотичних речовин з опіатними рецепторами (просторова структура морфіну та інших наркотичних анальгетиків нагадує таку в ендогенних опіоїдних пептидів – молекулярна мімікрія). Антагоністи опіоїдних пептидів налоксон та налтрексон використовуються для лікування наркоманій.

Лікарські препарати, що впливають на нервову систему

1. Нейролептики – група препаратів, які знімають збудження, галюцинації та маячню у психічно хворих осіб. Механізм дії: викликають блокування адрено- та дофамінорецепторів. Препарати: похідні фенотіазину (аміназин та ін.) і бутирофенону (галоперидол, дроперидол та ін.).

2. Транквілізатори - група препаратів, які знімають емоційну напруженість, тривогу, страх у психічно здорових осіб. Механізм дії: підвищують чутливість ГАМК рецепторів до γ -аміномасляної кислоти, що посилює гальмівну дію ГАМК. Препарати: сибазон, феназепам та ін.

3. Антидепресанти - група препаратів, які знімають симптоми депресії. За механізмом дії поділяються на дві групи: а) інгібітори реаптейку моноамінів (норадреналіну, дофаміну та серотоніну) – іміпрамін, амітриптілін; б) інгібітори моноамінооксидази (ферменту, що інактивує норадреналін, дофамін та серотонін) – новазід, піразидол.

БІОХІМІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Сполучна тканина (СТ) складає до 50 % маси людського організму. Це сполучна ланка між всіма тканинами організму. До сполучнотканинних утворень відносять шкіру, підшкірну жирову клітковину, кістки, зуби, фасції, нейроглию, стінки великих судин та ін.

Види сполучної тканини. 1. власне сполучна тканина, яка є у всіх органах та тканинах (шкіра, м'язи, підшкірна жирова клітковина); 2. хрящова тканина. 3. кісткова тканина. 4. кров.

В залежності від особливостей структурної організації та функцій, виділяють також окремо **типи СТ**: пухку та щільну волокнисті СТ, скелетні СТ (суглобові та кісткові), СТ із спеціальними властивостями.

Функції сполучної тканини

1. Структурна (опорна) функція. Входить до складу кісток, хрящів, також є каркасом органів.

2. Бар'єрна (захисна) функція. Слугує бар'єром між зовнішнім та внутрішнім середовищем організму, між кров'ю та клітинами органів. Клітинні елементи забезпечують імунний захист.

3. Трофічна (метаболічна) функція. Забезпечує тканини поживними речовинами та виведення кінцевих продуктів метаболізму.

4. Депонуюча функція. Клітини сполучної тканини можуть депонувати нейтральні жири (підшкірна жирова тканина в підшкірній клітковині; депонування гормонів, вітамінів, пігментів (меланіни, гемосидерин, порфірини).

5. Пластична функція. а) структуроутворююча функція. Структурні компоненти сполучної тканини регулюють розмноження сполучнотканинних, м'язових і епітеліальних клітин; б) репаративна функція. Після пошкодження органів сполучна тканина здатна утворювати рубцеву тканину, яка заміщує дефекти (в печінці, легенях, м'язах, шкірі та ін.).

Усі різновиди сполучної тканини містять відносно невелику кількість клітинних елементів та значні кількості волокнистих структур (колагенові та еластинові волокна) і міжклітинну речовину (екстрацелюлярного матриксу).

Клітинні елементи сполучної тканини

Фібробласти забезпечують синтез і секрецію колагенових та еластичних волокон, глікопротеїнів, протеогліканів. Фібробласти містять ферменти розпаду структурних компонентів сполучної тканини (колагеназа, еластаза, протейнази). Поверхня цих клітин багата на фібронектин.

Макрофаги виконують захисну функцію: а) забезпечують природній імунітет проти бактерій, вірусів і ракових клітин; б) секретують лізоцим, інтерферон, простагландини; в) виділяють ряд факторів, які індукують ріст фібробластів; г) приймають участь у формуванні специфічної імунної відповіді (взаємодіють з популяціями Т- і В-клітин).

Опасисті клітини продукують гіалуронову кислоту, γ -глобуліни, гістамін, серотонін та ін.

Ретикулярні клітини синтезують білок ретикулін та тонкі колагенові волокна, а також фагоцитують антигенні білки.

Плазмоцити продукують імуноглобуліни різних класів.

Міжклітинна (основна) речовина

Основна речовина - це сильно гідратований гель, який утворений на 30% високомолекулярними сполуками та на 70% - з води. Високомолекулярні компоненти представлені вуглеводами і білками.

I. Вуглеводи за своєю будовою є гетерополісахаридами - глікозоаміноглікани (ГАГ). Ці гетерополісахариди побудовані з дисахаридних одиниць.

Структура глікозаміногліканів:

Тип ГАГ	Мономер I	Мономер II	Зв'язок в дисахаридній одиниці	Зв'язок між дисахаридними одиницями
Гіалуронова кислота	Глюкуронова к-та	N-ацетилглюкозамін	$\beta(1-3)$	$\beta(1-4)$
Хондроїтин-4-сульфат	Глюкуронова к-та	N-ацетилгалактозамін-4-сульфат	$\beta(1-3)$	$\beta(1-4)$

Хондроїтин-6-сульфат	Глюкуронова к-та	N-ацетилгалактозамін-6-сульфат	$\beta(1-3)$	$\beta(1-4)$
Дерматансульфат	Ідуронова к-та	N-ацетилгалактозамін-4-сульфат	$\alpha(1-3)$	$\beta(1-4)$
Кератансульфат	Галактоза	N-ацетилглюкозамін-6-сульфат	$\beta(1-4)$	$\beta(1-3)$
Гепарансульфат	Глюкуроніл-2-сульфат (чи ідуроніл-2-сульфат)	N-ацетилглюкозамін-6-сульфат	$\alpha(1-4)$	$\beta(1-4)$
Гепарин	Глюкуроніл-2-сульфат (чи ідуроніл-2-сульфат)	N-ацетилглюкозамін-6-сульфат	$\alpha(1-4)$	$\beta(1-4)$

Загальні функції глікозаміногліканів

1. Входять до складу міжклітинного матриксу сполучної тканини.
2. Гідрофільні властивості та негативний заряд ГАГ (наявність великої кількості гідроксильних, карбоксильних і сульфатних груп) сприяє приєднанню до них води, катіонів калія, натрію, кальцію, магнію. Завдяки цьому ГАГ підтримують тургор тканин.
3. Макромолекулярні сітчасті структури ГАГ виконують роль молекулярного сита в процесі транспорту різних речовин і метаболітів в міжклітинному матриксі.

Спеціалізовані функції глікозаміногліканів

1. Гіалууронова кислота створює простір для міграції клітин під час морфогенезу, загоєння ран. В суглобовій рідині виконує функцію мастила, яке знижує тертя суглобових поверхонь.
2. Кератансульфат та дерматансульфат забезпечують прозорість рогівки.
3. Хондроїтинсульфат переважно входить до складу хрящів.
4. Гепарин є антикоагулянт (посилює дію антитромбіну III, зв'язує фактори IX та XI). Активує ліпопротеїназу, яка гідролізує тригліцериди у складі хіломікронів та ЛПДНЩ. Гепарансульфат виконує функцію рецептора на мембрані клітин і тому бере участь в міжклітинних контактах та клітинній адгезії.

II. Білки. Представлені переважно складними білками: протеогліканами та глікопротеїнами.

1. Протеоглікани (ПГ) – складні білки, які на 5% складаються з білкової частини, решта представлена глікозамінгліканами (95%). Протеоглікани забезпечують пружність та еластичність органів, тургор тканин за рахунок зв'язування значних кількостей води. Розрізняють: агрікани – великі агреговані ПГ (містять хондроїтинсульфати) та малі неагреговані (декорін, біглікан, люмікан).

2. Глікопротеїни - складні білки, які містять біля 60% білків та біля 40% вуглеводів (переважно олігосахаридні ланцюжки). До глікопротеїнів сполучної тканини відносяться: а) адгезивні білки: фібронектин, ламінін; б) колаген та еластин.

Фібронектин. Розрізняють дві фракції цього білка: 1) плазменний (**розчинний**) фібронектин – циркулює в плазмі крові, необхідний для фагоцитозу, згортання крові, розпізнає та зв'язує фібрин, денатурований колаген; 2) клітинний (**нерозчинний**) фібронектин – зв'язаний з мембраною клітин, бере участь в міжклітинній адгезії та взаємодії клітин з колагеном, протеогліканами, гліколіпідами клітинних мембран. Тому фібронектин називають "молекулярним клеєм". В процесі пухлинного росту кількість фібронектину падає, що сприяє швидкому метастазуванню пухлин.

Ламінін. Взаємодіє з компонентами базальних мембран та клітинами.

Катаболізм протеогліканів. Відбувається в лізосомах. Білкова частина розщеплюється катепсинами, а вуглеводна – специфічними ферментами класу гідролаз:

- **Ендоглікозидази** - відщеплюють залишки моносахаридів, які розташовуються в середині олігосахариду. Наприклад, глікозидаза – відщеплює залишки глюкози.
- **Екзоглікозидази** - відщеплюють кінцеві залишки моносахаридів або їх похідних. Наприклад, нейрамінідаза – відщеплює кінцевий залишок нейрамінової кислоти.
- **Сульфатази** – відщеплюють залишки сірчаної кислоти.

Хвороби, пов'язані з порушенням катаболізму протеогліканів (мукополісахаридози)

В основі мукополісахаридозів лежить недостатність ферментів (лізосомальних гідролаз), які розщеплюють ГАГ. Виникає аномальне накопичення в лізосомах ГАГ та/або проміжних продуктів їх розпаду (лізосомальні хвороби), підвищується екскреція ГАГ з сечею. Відомо понад 8 типів мукополісахаридозів з різними проявами (деформації скелету, малорухомі суглоби, низький зріст, мутна рогівка ока, тощо). Діагностика ґрунтується на ідентифікації метаболітів ГАГ в сечі та виявленні дефектів ферментів у культурі фібробластів, а під час вагітності – в амніотичній рідині.

Колагенові волокна

Колаген це глікопротеїн колагенових волокон. **Особливості будови колагену:**

1. Молекула колагену (тропоколагену) складається з 3 поліпептидних ланцюгів. Кожний ланцюг утворює лівозакручену спіраль (3 амінокислотних залишки на 1 виток). Три лівозакручених ланцюги скручуються у правозакручену спіраль.

2. Головні типи ланцюгів колагену - альфа-1 та альфа-2. У них є підвиди – $\alpha 1$ (I), $\alpha 1$ (II), $\alpha 1$ (III), $\alpha 1$ (IV), $\alpha 2$ (I), $\alpha 2$ (IX) та інші. Для різних колагенів характерний свій набір ланцюгів.

3. В колагені – 33% гліцину, 21% проліну та окипроліну, багато лізину та оксилізину, аланіну (майже немає триптофану, тирозину, метіоніну).

4. В кожному з положенні ланцюга міститься гліцин, виявляються часті повтори трипептидів: гліцин-Х-пролін; гліцин-Х-окипролін; гліцин-пролін-окипролін (Х - інша амінокислота).

5. До частини залишків оксилізину О-глікозидним зв'язком приєднуються вуглеводи – галактоза та дисахаридний фрагмент галактозил-глюкоза.

6. Стабілізують молекулу колагену водневі зв'язки, а також “піридинові зшивки” – ковалентні зв'язки між залишками лізину та оксилізину.

Типи колагену (ізоколагени). Існує 19 генетично детермінованих типів колагену.

I тип – зустрічається найчастіше. Знаходиться в шкірі, кістках, рогівці ока, сухожиллі (забезпечує супротив їх розтягненню).

II тип – в хрящевій тканині (попереджує стиснення).

III тип – в аорті, кишечнику, гладеньких м'язах. Добре розтягується і складає основу сполучнотканинної строми паренхіматозних органів.

IV тип – в базальних мембранах, забезпечує їх головну функцію – проникність.

Типи колагенів

Тип колагену	Довжина волокна	Склад ланцюгів	Виділений з
Тип I	300 нм	$[\alpha(I)]_2\alpha(I)$	Кісток, рогівки, дентину, клапанів серця
Тип II	300 нм	$[\alpha(II)]_3$	Гіалінового хряща, скловидного тіла
Тип III	300 нм	$[\alpha(III)]_3$	Дерми, клапанів серця
Тип IV	390 нм	$[\alpha(IV)]_3$	Базальних мембран клітин
Тип V	300 нм	$[\alpha(V)]_2 \alpha_2(V)$	Кісток, рогівки, великих судин, клапанів
Тип VI	105 нм	$\alpha_1(VI) \alpha_2(VI)$	Судин
Тип VII	450 нм	$\alpha_1(VII)$	Ендотелію судин
Тип VIII	150 нм	$\alpha_1(VIII)$	Ендотелію судин
Тип IX	200 нм	$\alpha_1(IX) \alpha_2(IX)$	Хрящів
Тип X	150 нм	$\alpha_1(X)$	Хрящів

Етапи синтезу колагену

I. В клітині:	II. В матриці (дозрівання):
1. На рибосомах – синтез проколагену (до N- та C-кінців проколагену приєднані пропептиди, багаті цистеїном). Ці пропептиди заважають передчасному утворенню фібрил в клітині).	1. Протеолітичні ферменти (проколаген-пептидази) відщеплюють з N- та C-кінців пропептиди. 2. Утворення поперечних ковалентних зв'язків - “зшивок” під дією ферменту лізілоксидази (міс-

2. Гідроксилування проліну та лізину проліл- та лізилгідроксилазами за участю кисню, аскорбінової кислоти, заліза (II), α -кетоглутарату.	тять мідь, кофермент – <i>піридоксальфосфат</i> - В ₆).
3. Приєднання галактози та глюкози до оксилізіну <i>глікозилтрансферазами</i> .	3. Утворення фібрил колагену.
4. Утворення 3-х-ланцюгової спіралі проколагену, яка стабілізується водневими та дисульфідними зв'язками.	4. Приєднання до фібрили колагену 2-5 ланцюгів протеогліканів, які забезпечують захист від дії колагеназ та протеаз. “Молодий колаген” має мало поперечних зшивок, розчиняється в сольових розчинах. “Старий колаген” має багато зшивок, не розчиняється в сольових розчинах.

Особливості синтезу колагену:

1. Різні типи колагенів кодуються різними генами.
2. Головними клітинами, що синтезують колаген є фібробласти.
3. Після завершення синтезу колагену на рибосомах йде складний процес збирання його молекули (тропоколагену) та її дозрівання (процесінгу) в екстрацелюлярному матриксі.

Катаболізм колагену та його порушення

Розпад колагену забезпечують специфічні ферменти: колагенази, стромелізени та желатинази, які відносяться до групи металопротеїназ. Активуються плазміном, калікреїном та катепсином В. Порушення катаболізму колагену лежить в основі розвитку фіброзу органів та тканин.

Посилення катаболізму колагену має місце при колагенозах (захворюваннях сполучної тканини - ревматоїдний артрит, червоний вовчак, склеродермія та інші). Це захворювання при яких утворюються аутоантитіла, які пошкоджують клітинні елементи та протеоглікани сполучної тканини. Характеризуються посиленням активності матриксних металопротеїназ і розпаду колагену. Для більшості колагенозів характерно ураження суглобів (поліартрит), серозних оболонок (полісерозити), судин (синдром Рейно), шкіри та внутрішніх органів.

Відомо більш ніж 400 мутацій по генам колагенових білків. Мутації по генам колагену I типу ведуть до розвитку дефектів кісток та споріднених тканин (від летальних форм до остеопорозу). Мутації по колагену II типу приводять до захворювань хрящів - хондродисплазії, остеоартрозу. Мутації по X типу (особливо в поєднанні з мутаціями по II типу колагену) ведуть до хондродисплазій. Мутації по гену колагену III типу – дефекти будови кровоносних судин та інших тканин від важких форм синдрому Елерса-Данлоса до аневризми аорти. Мутації за колагеном IV типу (в базальній мембрані) – захворювання нирок (синдром Алпорта), який може асоціюватись з дифузним лейоміоматозом стравоходу. Мутації по колагену VII, який утворює якірні фібрили в базальних мембранах, викликає утворення пухирів та рубців на шкірі.

Приклади захворювань, пов'язаних з порушенням процесінгу колагену

Захворювання	Дефект обміну	Клінічні прояви
Незавершений остеогенез	Дефекти генів, які кодують утворення $\alpha 1(I)$ -ланцюга. Зниження кількості колагену I типу.	Голубі склери, підвищення ламкість та деформація кісток
Синдром Елерс-Данлоса (тип IV)	Дефекти генів, що кодують $\alpha 1(III)$ -ланцюги), порушення структури кінця ланцюгу колагену	Спонтанні розриви артерій, матки, шкіра, що легко травмується
Синдром Елерс-Данлоса (тип V)	Зменшення поперечових зшивок, відсутність лізілоксидази	Надмірна рухливість суглобів
Синдром Елерс-Данлоса (тип VI)	Недостатність лізілгідроксилази, зменшення кількості оксилізіну	Порушення росту, ламкість капілярів
Синдром Елерс-Данлоса (тип VII)	Недостатність амінопроколагенпептидази	Надмірна рухливість суглобів, погане загоєння ран
Хвороба Менке	Недостатність лізілгідроксилази та міді	Кучеряве волосся. затримка росту
Синдром Марфана	Дефект гену, що кодує синтез фібриліну. Зменшення поперечових зшивок в колагені	Аневризми аорти, деформації скелета (розхитаність суглобів), ектопія кришталику

Цинга	Зниження кількості гідроксипроліну	Підвищена ламкість капілярів, погане загоєння ран
-------	------------------------------------	---

Еластичні волокна

Еластин – білок еластинових волокон, які входять до складу зв'язок, стінок крупних артерій, легень. В ньому міститься до 90% гідрофобних амінокислот, багато лізину та проліну. До



сить мало міститься гідроксипроліну. Не містить оксипроліну, оксилізину та вуглеводів. За рахунок залишків лізину утворюються поперечні зв'язки між волокнами еластину. Відбувається це за участю лізілоксидази, яка окислює по одному залишку лізину кожної з 3-х молекул еластину з утворенням альдегідних груп, що конденсуються з 4-им залишком лізину. При цьому утворюється гетероцикл – десмозин, який стягує волокна еластину між собою.

Така структура еластину, здатна зворотно розтягуватись у всіх напрямках, що надає тканинам міцності та пружності.

Катаболізм еластину та його порушення

Катаболізм еластину відбувається за участю еластази нейтрофілів. Це протеаза, яка виділяється в позаклітинний простір нейтрофілами і руйнує еластин та інші структурні білки. Особливе значення це має для легень. Оскільки легенева тканина не регенерує, посилений катаболізм еластину в альвеолярних стінках веде до втрати еластичних властивостей, руйнування альвеол і розвитку емфіземи легенів (розтягування легенів).

У нормі цього не відбувається, оскільки еластазу нейтрофілів інгібується білком $\alpha 1$ -антитрипсином ($\alpha 1$ -АТ). Основна кількість $\alpha 1$ -АТ синтезується печінкою і знаходиться в крові. У легенях $\alpha 1$ -АТ синтезується альвеолярними макрофагами, що і забезпечує захист альвеол від дії еластази. При дефіциті $\alpha 1$ -АТ, який може бути наслідком різних мутацій в гені цього білка, підвищується ризик розвитку емфіземи легенів. В даний час цей стан підлягає профілактиці і лікуванню щотижневим внутрішньовенним введенням $\alpha 1$ -АТ.

Біохімічні ознаки вікових змін сполучної тканини

З віком змінюється співвідношення типів колагенів в тканинах, збільшується число поперечних зшивок, лабільні зшивки змінюються стабільними, що робить колагенові фібрили жорсткішими і крихкішими. Причиною вікових структурних змін колагену, вірогідно, є зміни вмісту ферментів, необхідних для синтезу поліпептидних ланцюгів, їх модифікації, утворення поперечних зв'язків. Структурні зміни колагену призводять до зменшення еластичності шкіри, кровоносних судин, збільшення ламкості кісток, погіршення механічних властивостей сухожилків і хрящів. З часом у хрящовій тканині знижується кількість протеогліканів, зростає вміст колагенових волокон, які можуть затримувати солі кальцію і звапнуватися. Усі ці зміни викликають зменшення ступеня гідратації протеогліканів і втрату пружності хрящової тканини.

Регуляція метаболізму сполучної тканини

А. Місцеві медіатори: 1. Катаболічні фактори (посилюють розпад та гальмують синтез макромолекул сполучної тканини) – прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини, інтерлейкін-6), оксид азоту, активні форми кисню, які активують утворення матриксних металопротеїназ клітинами сполучної тканини (фібробластами, хондроцитами).

Матриксні металопротеїнази (ММП, матриксини) – ключові ферменти обміну білків екстрацелюлярного матриксу. Особливості: 1) до складу активного центру входить цинк; 2) секретуються у вигляді проферментів (про-ММП); 3) є мембранозалежними ферментами; 4) гальмуються специфічними тканинними інгібіторами.

Основні класи ММП: 1) колагенази (I типу) – руйнують колагени I-III типу, агрікан; 2) желатинази (колагенази IV типу) – руйнують колагени I-V, VII, IX типів, ламінін, фібронектин, агрікан, еластин, 3) стромелізини – руйнують протеоглікани, ламінін, фібронектин, деякі колагени, 4) некласифіковані ММП (металоеластаза, матрилізин). Розпад макромолекул сполучної тканини також відбувається під дією лізосомальних глікозидаз, сульфатаз, протеїназ.

2. Анаболічні фактори (гальмують розпад та активують синтез макромолекул сполучної тканини) – протизапальні цитокіни (інтерлейкін-4, інтерлейкін-10, інтерлейкін-13), ростові фа-

ктори - інсуліно-подібний фактор росту 1 (ІФР-1), трансформуючий фактор росту бета, тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ.

Б.Гормональна регуляція:

Гормон росту (соматотропін) стимулює синтез протеогліканів та колагену (опосередковано через соматомедіни - інсуліноподібні фактори росту), стимулює проліферацію фібробластів.

Інсулін – стимулює синтез білків (в т.ч. протеогліканів та колагену в сполучній тканині). При недостатності інсуліну знижується синтез ГАГ.

Глюкокортикоїди – пригнічують синтез протеогліканів та колагену у сполучній тканині, кістках, шкірі, підвищують катаболізм білків у цих тканинах. При гіперфункції кори наднирників – потоншення шкіри та кровоносних судин, остеопороз. Гальмують проліферацію фібробластів.

Естрогени – гальмують резорбцію кісткової тканини.

Андрогени – затримують кальцій, фосфор, азот в організмі, сприяють росту скелета.

Гормони щитоподібної залози – при недостатності сповільнюється обмін протеогліканів та глікопротеїнів сполучної тканини, що сприяє затримці води (слизовий набряк).

Паратгормон – підвищує вміст іонів кальцію в плазмі крові. Активує резорбцію кісткової тканини остеокластами, гальмує синтез колагену в остеобластах, активує руйнацію органічного матриксу. Стимулює реабсорбцію кальцію в нирках, гальмує реабсорбцію фосфатів. Стимулює синтез активної форми вітаміну D (1,25-(ОН)₂D₃).

1,25-(ОН)₂D₃ (1,25-дигідрохолекальциферол) – індукує синтез кальцій-зв'язуючого білку в клітинах тонкого кишечника, підвищує всмоктування кальцію та фосфатів.

Кальцитонін – гальмує резорбцію кісткової тканини остеокластами та остеоцитами, знижує вміст в плазмі крові кальцію і фосфатів.

Для дозрівання колагену необхідні вітаміни С, В6, РР, іони міді та заліза.

БІОХІМІЯ ТКАНИН ЗУБА

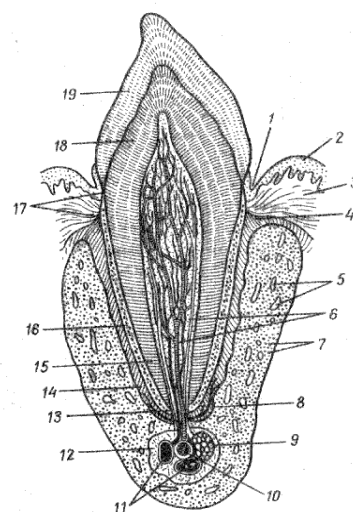
Зуб побудований з трьох шарів кальцифікованої тканини: *емалі, дентину та цементу*. Порожнина зуба заповнена *пульпою*. Пульпа оточена дентином – основною кальцифікованою тканиною. На виступаючій частині зуба дентин покритий емаллю. Запурені в щелепу корені зубів покриті цементом.

Рис. 1. Поздовжній розріз зуба (схема)

1 – фізіологічна ясенна кишеня; 2 – епітелій; 3 – сполучнотканинна підкладка ясен; 4 – кругова зв'язка зуба; 5 – простори для кісткового мозку; 6 – пульпа з судинами та нервами; 7 – кісткова тканина щелепи; 8 – зв'язок з судинами періодонта; 9 – нерв; 10 – артерія; 11 – вени; 12 – нижньощелепний канал; 13 – апікальний отвір; 14 – періодонт; 15,18 – дентин; 16 – цемент; 17 – кругова зв'язка; 19 – емаль.

Таблиця. Біохімічний склад тканин зуба.

Складові	пульпа	дентин	емаль	цемент
	в г на 100 г тканини			
Вода	30 - 40	13	2,5	3,2
Органічні	40	20	4	25
Неорганічні	20 - 30	69	96	70
	в г на 100 г золи			
Ca	30	35	36	35,5
Mg	0,8	1,2	0,5	0,9
Na	0,2	1,2	0,2	1,1
K	0,1	0,1	0,3	0,1
P	17,0	17,4	17,3	17,1
F	0,02	0,02	0,02	0,02
цитрат	-	1,0	0,3	-



Ц

і складові частини зуба відрізняються між собою за хімічним складом, особливостями обміну речовин і, відповідно, функціональним призначенням. Основними компонентами тканин є вода, органічні сполуки, неорганічні сполуки та мінеральні компоненти.

Органічні компоненти зуба

Органічні компоненти зуба – це білки, вуглеводи, ліпіди, нуклеїнові кислоти, вітаміни, ферменти, гормони, органічні кислоти.

Основу органічних сполук зуба, безсумнівно, складають білки, які поділяються на розчинні та нерозчинні білки.

Розчинні білки тканин зуба: альбуміни, глобуліни, глікопротеїни, протеоглікани, ферменти, фосфопроїєїни. Розчинні (неколагенові) білки характеризуються високою метаболічною активністю, виконують ферментну (каталітичну), захисну, транспортну та ряд інших функцій. Найвищий вміст альбумінів і глобулінів - в пульпі. Пульпа є багатою на ферменти гліколізу, циклу трикарбонових кислот, дихального ланцюга, пептозофосфатного шляху розщеплення вуглеводів, біосинтезу білка і нуклеїнових кислот. До розчинних білків-ферментів належать два важливих ферменти пульпи – лужна та кисла фосфатаза, які приймають безпосередню участь в мінеральному обміні тканин зуба.

Лужна фосфатаза – каталізує перенесення залишків фосфорної кислоти (фосфат-аніонів) від фосфорних ефірів глюкози на органічний матрикс. Тобто, фермент приймає участь в утворенні ядер кристалізації і, тим самим, сприяє мінералізації тканин зуба.

Кисла фосфатаза – має протилежний, демінералізуючий ефект. Вона належить до лізосомальних кислих гідролаз, які посилюють розчинення (“розсмоктування”) як мінеральних так і органічних структур тканин зуба. Часткова резорбція тканин зуба є нормальним фізіологічним процесом, але особливо вона зростає при патологічних процесах.

Важливу групу розчинних білків складають *глікопротеїни*. Глікопротеїни є білково-вуглеводними комплексами, які містять від 3-5 до декількох сотень моносахаридних залишків та можуть формувати від 1 до 10-15 олігосахаридних ланцюгів. Звичайно вміст вуглеводних компонентів в молекулі глікопротеїнів рідко перевищує 30% маси всієї молекули. До складу глікопротеїнів входить: глюкоза, галактоза, маноза, фукоза, N-ацетил-глюкозамін, N-ацетилнейрамінова (сіалова) кислота, які не мають регулярного повтору (дисахаридних одиниць). Сіалові кислоти є специфічним компонентом групи глікопротеїнів – сіалопротеїнів, вміст яких є особливо високим в дентині.

Одним з важливих глікопротеїнів тканин зуба та кісткової тканини є *фібронектин*. Фібронектин синтезується клітинами та секретується в міжклітинний простір. Він має властивості “липкого” білка. Зв’язуючись з вуглеводними групами сіалогліколіпідів на поверхні плазматичних мембран, він забезпечує взаємодію клітин між собою та компонентами міжклітинного матриксу. Взаємодіючи з колагеновими фібрилами, фібронектин забезпечує утворення перичелюлярного матриксу. Для кожної сполуки, з якою він зв’язується, фібронектин має свій, специфічний центр зв’язування.

Вміст розчинних білків в тканинах зуба є меншим у порівнянні з вмістом нерозчинних білків. Однак тканини зуба є виключно чутливими до зменшення вмісту саме розчинних білків. Зокрема, при карієсі, в першу чергу порушується обмін неколагенових білків.

Нерозчинні білки тканин зуба представлені переважно двома білками – це колаген та специфічний білок емалі, який не розчиняється в ЕДТА (етилендіамінотетраоцтовій кислоті) та HCl (соляній кислоті). Завдяки надзвичайно високій стійкості, цей білок емалі виконує роль скелета всієї структури емалі, утворюючи каркас – “корону” на поверхні зуба.

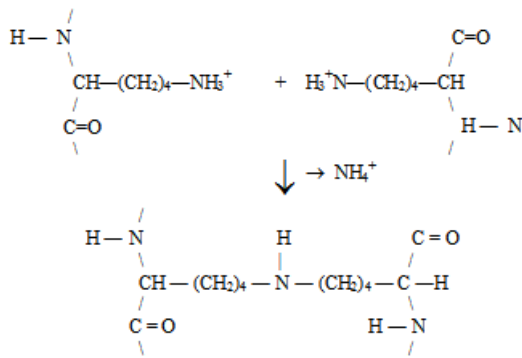
Колаген – особливості будови, роль в мінералізації зуба

Колаген є основним фібрилярним білком сполучної тканини та головним нерозчинним білком в тканинах зуба. Його вміст складає біля третини всіх білків організму. Найбільше колагену в сухожиллях, зв’язках, шкірі (видублена шкіра одягу – це практично 100% колаген), хрящах, кістковій тканині та тканинах зуба.

Колаген має унікальну структуру, що отримала назву колагенова спіраль – вона є лівозакрученою спіраллю, яка суттєво відрізняється від структури α -спіралі білків. На один виток колагенової спіралі припадає 3 амінокислотних залишки (а не 3,6 - як в α -спіралі), але крок спіралі є значно більшим (0,9 нм), ніж в α -спіралі (0,54 нм). Тобто, первинна колагенова спіраль є більш витягнутою та менш закрученою. Така структура зумовлюється специфічною амінокислотною послідовністю. Кожна третя амінокислота в ланцюгу є гліцином (його вміст складає 33-35%), 11% складає вміст аланіну.

Найбільш характерним для колагену є надзвичайно високий вміст проліну та гідроксипроліну – 20-21%. Високий вміст проліну та гідроксипроліну – амінокислот, які перешкоджають (переривають) утворенню класичної α -спіралі, надають ланцюгу колагену жорстку, вигнуту

конформацію. Три спіральні поліпептидні ланцюги щільно обвиваються один навколо другого і утворюють правозакручений шнур – структурну одиницю, що отримала назву- *тропоколаген*. Стрижневі молекули тропоколагену мають довжину 300 нм та діаметр 1,5 нм. Міцність з'єднання поліпептидних ланцюгів в структурі тропоколагену зумовлюється надзвичайно великою кількістю міжланцюгових водневих зв'язків між $-C=O \cdots H-N-$ групами та ковалентних зв'язків незвичайного типу, які утворюються між двома залишками лізину сусідніх ланцюгів згідно реакції:



Стрижневі молекули тропоколагену укладаються в мікрофібрили. Мікрофібрили формують фібрили, з яких утворюються волокна та пучки волокон колагену. Структурною особливістю колагенового волокна є те, що молекули тропоколагену, які укладаються вздовж колагенової фібрили у вигляді колагенових пучків, не зв'язуються між собою у тяжі за принципом “голова-хвіст”. Між кінцем однієї молекули та початком наступної є проміжок з періодом 64 нм. Вважається, що проміжки відіграють важливу роль в процесі мінералізації, вони є первинними центрами відкладання мінеральних сполук. Утворені первинні кристали стають ядрами мінералізації та відкладання гідроксиапатиту.

ту.

Структура колагену обумовлює його надзвичайну міцність на розрив - він практично не розтягується. Колагеновий пучок діаметром 1 мм² здатен витримувати навантаження – 100Н (10кг). Стальний дріт такого ж діаметру може витримати навантаження – 93 Н (ньютон).

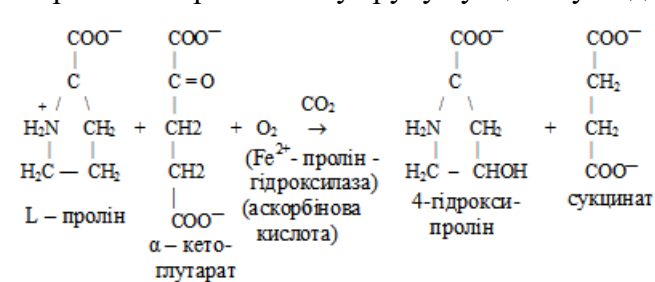
Особливості біосинтезу та дозрівання колагену

Колаген синтезується фібробластами у вигляді високомолекулярного, функціонально неактивного попередника – проколагену. Біосинтез та дозрівання колагену (перетворення проколагену в колаген) включає наступні стадії:

- стадія трансляції - синтез поліпептидного ланцюга проколагену;
- внутрішньоклітинна посттрансляційна модифікація поліпептидних ланцюгів;
- трансмембранне перенесення колагену в міжклітинний простір;
- позаклітинна модифікація, яка завершує утворення колагенових волокон.

Стадія трансляції, синтез поліпептидного ланцюга проколагену. Пептидні ланцюги проколагену синтезуються на полірибосомах, зв'язаних з мембранами гранулярного ендоплазматичного ретикулу. Вже в процесі трансляції кожного окремого поліпептидного ланцюга відбувається модифікація – гідроксилювання бічних груп пролінових та лізинових амінокислотних залишків. Спеціальні ферменти-гідроксилази (монооксигенази), які знаходяться в міхурцях ендоплазматичного ретикулу, каталізують перетворення проліну в 4-гідроксипролін та лізину в δ(дельта)-гідроксилізін.

Гідроксилази (монооксигенази) каталізують включення в молекулу, що окислюється, лише одного атома кисню з молекули O₂. Другий атом переходить в склад води. Тому характерною особливістю монооксигеназ є потреба в присутності додаткового відновленого субстрату (ко-субстрату), який відновлює другий атом кисню в H₂O. Залізовмісні ферменти (Fe²⁺) пролін- та лізин-гідроксилази в якості ко-субстрату використовують α-кетоглутарат, який при цьому декарбоксилується, а атом кисню приєднується до карбонільної групи α-кетоглутарату та перетворює її в карбоксильну групу сукцинату згідно рівнянню реакції:



В процесі гідроксилювання атом заліза (Fe²⁺) в активному центрі ферменту віддає електрон й окислюється в Fe³⁺. Агентом, який забезпечує відновлення заліза до Fe²⁺ в активному центрі, є аскорбінова кислота. Тому недостатність вітаміну С гальмує синтез колагену на стадії гідроксилювання і перешкоджає утворенню повноцінних молекул

тропоколагену, оскільки саме гідроксильовані похідні проліну та лізину забезпечують правильну зборку та формування тримірної структури колагенових волокон.

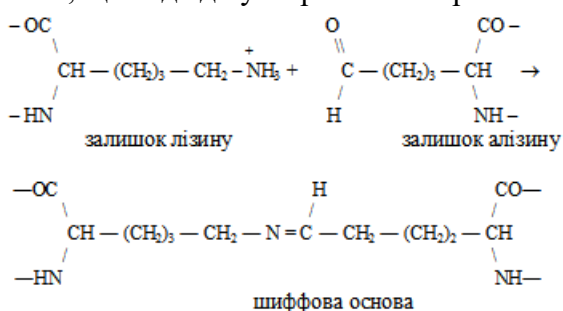
Як відомо, зуби в лунках альвеолярного відростка фіксуються *періодонтальною зв'язкою*, утвореною колагеновими волокнами. При скорбуті (цинга), що виникає при недостатності вітаміну С, кровоносні судини стають ламкими, виникають множинні точкові крововиливи (петехії). Порушення структури колагену зменшує біомеханічні властивості періодонтальної зв'язки та інших навкол зубних тканин, як наслідок розхитуються і випадають зуби. Власне кровоточивість ясен є раннім проявом цинги, а порушення в структурі та функції колагену є першопричиною розвитку патологічних процесів сполучної, кісткової, м'язової та інших тканин.

Гідроксильовання залишків проліну та лізину продовжується і на інших етапах дозрівання колагену і завершується лише після формування повноцінних триланцюгових молекул тропоколагену.

Внутрішньоклітинна посттрансляційна модифікація поліпептидних ланцюгів. Новосинтезовані молекули проколагену, завдяки наявності на їхніх N-кінцях спеціальних сигнальних гідрофобних послідовностей з 20-30 амінокислотних залишків, проникають через мембрану всередину ендоплазматичного ретикулу (ЕПР). В мембранах ЕПР відбувається глікозилювання проколагену, тобто приєднання залишків галактози або галактози-глюкози до гідроксильних груп гідроксилізу з утворенням O-глікозидних зв'язків. Каталізують ці реакції специфічні ферменти - нуклеотидмоно(ди)сахаридглікозилтрансферази: глікозилтрансферази та галактозилтрансферази.

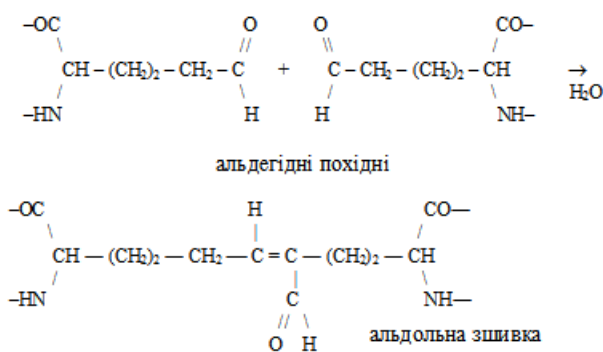
Трансмембранне перенесення колагену в міжклітинний простір. Часково модифіковані молекули проколагену переміщуються з ЕПР в апарат Гольджі, де включаються до складу секреторних гранул і шляхом екзоцитозу вивільнюються в позаклітинний простір.

Позаклітинна модифікація, яка завершує утворення колагенових волокон. В позаклітинному матриці проходять завершальні стадії позаклітинної модифікації молекул проколагену, які включають наступні послідовно протікаючі процеси. Зокрема, відщеплення N- та C-кінцевих компонентів від молекули проколагену під дією специфічних ферментів аміно- та карбокси-проколаген-пептидаз. Укорочені з N- та C-кінця молекули власне і є тропоколагеном, який здатен до полімерізації та агрегації у фібрили з утворенням функціонально активного колагену. При формуванні фібрил колагену, молекули тропоколагену з'єднуються між собою шляхом утворення поперечних ковалентних зв'язків незвичного типу, які відсутні у інших білках. Процес утворення поперечних зв'язків ініціюється окисленням залишків лізину та гідроксилізу в різних ланцюгах до альдегідних груп, що викликає перетворення залишків лізину в алізін, а залишків гідроксилізу в гідроксиалізін. Реакції каталізуються мідьвмісним ферментом- *лізілоксидазою*. Утворенні альдегідні групи можуть вступати в реакції декількох типів, що веде до утворення поперечних зв'язків:



1) Утворення шиффових основ між аміногрупою немодифікованого залишку лізину та альдегідною групою алізину, або гідроксиалізину.

2) Альдольна конденсація двох альдегідів з відщепленням молекули води.



3) Продукт альдольної конденсації же реагувати далі: імідазольна група бічланцюга гістидину може приєднуватись подвійному (вуглець-вуглецевому) зв'язку, а аміногрупа бічного ланцюга лізину може утворювати шиффову основільним альдегідом, утворюючи продукт гістидин-оксимеродесмозин, в якому з'єднані 4 бічні групи різних амінокислот.

МО-
НОГО
ПО
ВУ 3
—

Завдяки надзвичайно великій кількості поперечних зв'язків, розгалужені і переплетені волокна колагену утворюють тримірну сітку, яка заповнюється іншими речовинами міжклітинного матриксу і надає міцності тканинам.

Посттрансляційні модифікації колагену є виключно важливими для процесу мінералізації. Відкладання мінеральних сполук на матриці колагену можливе лише в тому випадку, якщо колаген набуває певної структури та з'являються реакційноздатні групи, які можуть виступати центрами кристалізації.

Вуглеводи органічного матриксу зуба

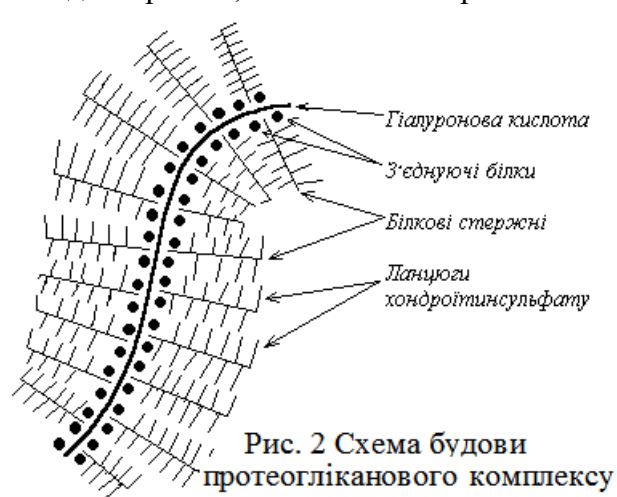
До складу органічного матриксу зуба входять різні вуглеводи: моносахариди, дисахариди та полісахариди. В тканинах зуба виявлено моносахариди: глюкозу, галактозу, мальтозу, фруктозу, ксилозу та дисахарид – сахарозу. Надзвичайно важливими вуглеводними компонентами органічного матриксу є гомо- та гетерополісахариди: глікоген, глікозаміноглікани (гіалуринова кислота, хондроїтинсульфати) та їх комплекси з білками: протеоглікани та глікопротеїни.

Гомополісахарид – глікоген виконує три основних функції в тканинах зуба. По перше, він є основним джерелом енергії для процесів формування ядер кристалізації і локалізується в місцях утворення центрів кристалізації. Вміст глікогену в тканині є прямо пропорційним до інтенсивності процесів мінералізації, оскільки характерною особливістю тканин зуба є переважання анаеробних процесів енергоутворення – глікогенолізу та гліколізу. Навіть за умови достатньої забезпеченості киснем, 80% енергетичних потреб тканин зуба покривається за рахунок анаеробного гліколізу, а відповідно і розщеплення глікогену.

По друге, глікоген є джерелом фосфорних ефірів глюкози – субстратів лужної фосфатази, ферменту, який відщеплює іони фосфорної кислоти (фосфат-іони) від глюкозомонофосфатів і переносить їх на білкові матриці, тобто ініціює утворення неорганічної матриці зуба.

Крім того, глікоген також є джерелом глюкози, яка перетворюється в N- ацетилглюкозамін, N-ацетилгалактозамін, глюкуронову кислоту та інші похідні, які беруть участь в синтезі гетерополісахаридів – активних компонентів та регуляторів мінерального обміну в тканинах зуба.

Гетерополісахариди органічного матриксу представлені глікозаміногліканами (мукополісахаридами): гіалуриновою кислотою та хондроїтин-6-сульфатом. Переважна кількість глікозаміногліканів знаходиться в зв'язаному з білками стані, утворюючи комплекси різного ступеня складності, які суттєво різняться за вмістом білка та полісахаридів. Розрізняють два види таких комплексів – глікопротеїни (в комплексі значно переважає білковий компонент) і протеоглікани, які містять 5-10% білка і 90-95% полісахаридів. Протеоглікани утворюють більш складні агрегати, схематичне зображення яких представлено на рис. 2.

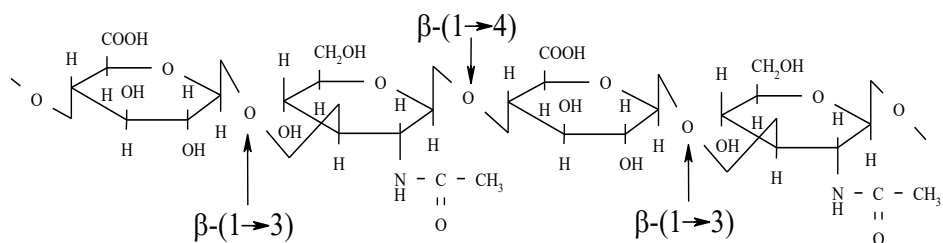


Мономери протеогліканів (складаються з стержнів серцевинного білка та великої кількості ланцюгів хондроїтинсульфату і кератансульфату) розміщуються з регулярними інтервалами по обидва боки центрального ланцюга гіалуринової кислоти. Послідовність приєднання мономерів до гіалуринової кислоти та правильність формування агрегатів забезпечується зв'язуючими білками.

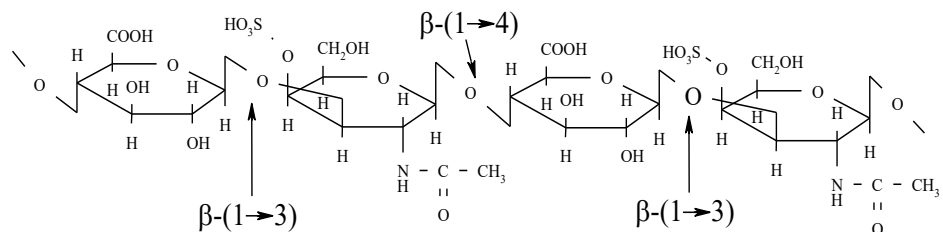
Глікозаміноглікани є гетерополісахаридами, побудованими з дисахаридних одиниць. Дисахарид гіалуринової кислоти включає глюкуронову кислоту та N-ацетилглюкозамін, з'єднані $\beta(1\rightarrow3)$ -глікозидним зв'язком. Між собою диса-

хариди сполучені $\beta(1\rightarrow4)$ -глікозидними зв'язками.

Дисахаридні одиниці хондроїтинсульфатів (ХС-4) та (ХС-6) побудовані з глюкурової кислоти та N-ацетилгалактозаміну, з'єднаних $\beta(1\rightarrow3)$ -глікозидним зв'язком. Між собою дисахариди з'єднуються $\beta(1\rightarrow4)$ -глікозидними зв'язками.



гіалууронова кислота



хондроїтин-4-сульфат

Функціональне значення протеогліканів визначається властивостями глікозаміногліканів, які входять до їх складу. Глікозаміноглікани містять велику кількість гетероатомів, карбоксильних та сульфатних груп, завдяки високій реакційній здатності яких вони можуть взаємодіяти з іншими макромолекулами і, тим самим, приймати участь в структурній організації тканин зуба та виконувати певні специфічні функції.

Протеоглікани регулюють процеси агрегації (ріст та орієнтацію) колагенових фібрил, а також стабілізують структуру колагенових волокон. Завдяки високій гідрофільності протеоглікани відіграють роль пластифікаторів колагенової сітки, підвищуючи її здатність до розтягування та набухання. Наявність великої кількості кислотних залишків (іонізованих карбоксильних та сульфатних груп) в молекулах глікозаміногліканів, обумовлює поліаніонний характер протеогліканів, високу здатність зв'язувати катіони і, тим самим, приймати участь в утворенні ядер (центрів) мінералізації.

Обов'язковим компонентом тканин зуба є **цитрат** (лимонна кислота). Вміст цитрату в слині складає 0,2% , а в дентині та емалі – до 1,0%. Цитрат, завдяки високій здатності до комплексоутворення, зв'язує іони Ca^{2+} , утворюючи розчинну транспортну форму кальцію. Крім тканин зуба він забезпечує оптимальний вміст кальцію в сироватці крові та слині, тим самим регулюючи швидкість процесів мінералізації та демінералізації. Вміст цитрату, як і вміст кальцію, в крові і тканинах регулюється гормонами паращитовидної залози. Введення паратгормону збільшує як вміст кальцію так і вміст цитрату. Механізм підвищення вмісту цитрату може полягати в інгібуванні ізоцитратдегідрогенази в циклі трикарбонових кислот та зменшеному його використанні клітинами.

Вміст ліпідів в тканинах зуба коливається в межах 0,2 - 0,6%. Фосfolіпіди, які несуть негативний заряд, можуть зв'язувати іони Ca^{2+} та інші катіони, і, таким чином, приймати участь в утворенні ядер кристалізації. Ліпіди можуть виконувати роль стабілізатора аморфного фосфату кальцію.

Нуклеїнові кислоти містяться переважно в пульпі зуба. Значне збільшення вмісту нуклеїнових кислот і, зокрема, РНК спостерігається в остеобластах та одонтобластах в період мінералізації та ремінералізації зуба і пов'язано з підвищенням синтезу білків цими клітинами.

Таблиця. Склад апатитів тканин зуба

Апатит (назва)	Формула
Гідроксиapatит	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$
Восьмикальцієвий фосфат	$Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$
Карбонатний апатит	$Ca_{10}(PO_4)_6CO_3$ або $Ca_{10}(PO_4)_5CO_3(OH)_2$
Хлорний апатит	$Ca_{10}(PO_4)_6Cl$
Стронцієвий апатит	$SrCa_9(PO_4)_6(OH)_2$
Фторapatит	$Ca_{10}(PO_4)_6F_2$

Характеристика мінерального матрикса зуба

Мінеральну основу тканин зуба складають кристали різних **apatitів**. Основним є гідроксиapatит $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ та восьми-

мінеральних апатитів. Основним є гідроксиapatит $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ та восьми-

кальцієвий фосфат $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Інші види апатитів, що присутні в тканинах зуба наведені в таблиці:

Схематична будова (архітектоніка) основного гідроксиapatиту представлена на рис. 3.

Окремі види апатиту розрізняються за хімічними та фізичними властивостями – міцністю, здатністю розчинятися (руйнуватися) під дією органічних кислот, а їх співвідношення в тканинах зуба обумовлюється характером харчування, забезпеченістю організму мікроелементами та ін.

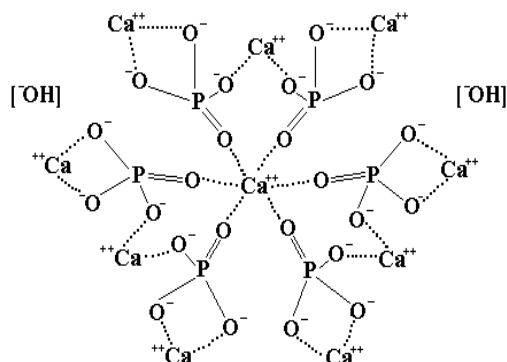


Рис. 3 Архітектоніка будови гідроксиapatиту.

Хімічні та фізичні властивості апатитів суттєво змінюються при включенні до їхнього складу таких елементів як Sr^{2+} та F_2 . Зокрема, стронцій активно конкурує з кальцієм за місце зв'язування в кристалічній решітці гідроксиapatиту. Хоча Ca^{2+} і Sr^{2+} мають подібні хімічні властивості, заміна кальцію на стронцій змінює архітектоніку гідроксиapatиту. Стронцієвий апатит є менш стійким і легше руйнується під дією органічних кислот, що веде до підвищення ламкості зуба. Підвищений вміст стронцію в харчових продуктах сприяє збільшенню вмісту стронцієвого апатиту та підвищує ступінь ризику розвитку карієсу. Особливо небезпечним є надходження в організм радіоактивного стронцію, який, включаючись в структуру апатитів, може викликати локальне променеве ураження тканин.

Стронцій можна витіснити зі складу апатитів великою кількістю кальцію. Встановлено, що п'ятикратне збільшення кальцію в дієті веде до зменшення включення стронцію на 50%. Тому у випадках попадання радіоактивного стронцію в організм доцільно вживати їжу, збагачену кальцієм.

Карбонатний апатит, як і стронцієвий, має більш високу розчинність в кислому середовищі у порівнянні з гідроксиapatитом. Посиленому утворенню карбонатного апатиту сприяють вуглеводні харчові продукти, особливо при їх тривалому перебуванні в ротовій порожнині. Крім того, з вуглеводних продуктів утворюється велика кількість органічних кислот, під дією цих кислот карбонатний апатит легко руйнується.

Серед всіх апатитів найвищу стійкість має фторапатит. Утворення фторапатиту підвищує міцність емалі, знижує її проникність та підвищує резистентність до карієсогенних факторів. Фторапатит в 10 разів гірше розчиняється в кислотах, ніж гідроксиapatит. При достатній забезпеченості фтору різко (в 4 рази) зменшується кількість випадків захворювання карієсу.

Процеси мінералізації-демінералізації – основа мінерального обміну тканин зуба

Основу мінерального обміну тканин зуба складають три взаємозумовлених процеси, які постійно протікають в тканинах зуба: мінералізація, демінералізація та ремінералізація.

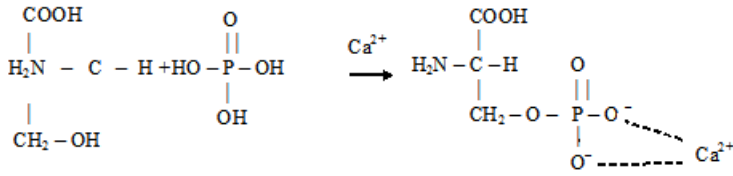
Мінералізація тканин зуба – це процес утворення органічної основи, перш за все колагену, та насичення її солями кальцію. Мінералізація є особливо інтенсивною в період прорізування зубів та формування твердих тканин зуба. Зуб прорізується з немінералізованою емаллю. Розрізняють дві основні стадії мінералізації.

Перша стадія – утворення органічної білкової матриці. Провідну роль на цій стадії відіграє пульпа. В клітинах пульпи - одонтобластах та фібробластах синтезуються та вивільняються в міжклітинний матрикс фібрили колагену, неколагенові білки-протеоглікани (остеокальцин) та глікозаміноглікани. Колаген, протеоглікани та глікозаміноглікани утворюють поверхню, на якій буде формуватись кристалічна решітка. В цьому процесі протеоглікани відіграють роль пластифікаторів колагену, тобто підвищують його здатність до набухання та збільшують загальну поверхню. Під дією лізосомальних ферментів, що вивільняються в матрикс, гетерополісахариди протеогліканів розщеплюються з утворенням високореактивних аніонів, які здатні зв'язувати іони Ca^{2+} та інші катіони.

Друга стадія – кальцифікація, відкладання апатитів на матриці. Орієнтований ріст кристалів розпочинається в точках кристалізації або в точках нуклеації – ділянках з високою концентрацією іонів кальцію та фосфатів. Локально висока концентрація цих іонів забезпечується здатністю всіх компонентів органічної матриці зв'язувати кальцій і фосфати. Зокрема: в кола-

гені гідроксигрупи залишків серину, треоніну, тирозину, гідроксипроліну та гідроксилізіну зв'язують фосфат іони; вільні карбоксильні групи залишків дикарбонових кислот в колагені, протеогліканах та глікопротеїнах зв'язують іони Ca^{2+} , залишки γ -карбоксиглутамінової кислоти кальційзв'язуючого білка – остеокальцину (кальпротеїну) зв'язують іони Ca^{2+} (остеокальцин – білок з масою 6500 Да містить 4 залишки γ -карбокси-глутамінової кислоти). Іони кальцію і фосфату концентруються довкола ядер кристалізації і утворюють перші мікрокристали.

Існують дві теорії ініціації процесу мінералізації тканин зуба. Згідно першої – процес кристалізації розпочинається приєднанням



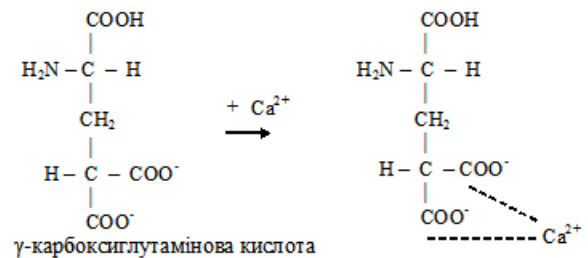
фосфат-аніону до гідроксильних груп серину та гідроксилізіну в молекулі колагену. Далі до фосфат-аніону приєднується Ca^{2+} .

Відповідно до другої теорії, ініціатором

процесу мінералізації є зв'язування Ca^{2+} з залишками γ -карбоксиглутамінової кислоти в молекулах остеокальцину.

Скоріш за все, ці два процеси доповнюють один інший, що робить ініціацію кристалізації швидким та ефективним процесом.

Оптимальне для мінералізації співвідношення Ca^{2+}/P в слині складає 1,67. Такі елементи як Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , кремній (Si^{2+}) посилюють процес мінералізації. Селен (Se^{4+}) – навпаки, сповільнює мінералізацію тканин зуба.



Демінералізація є фізіологічно зворотним процесом, який в нормі урівноважується мінералізацією. В процесі обміну речовин в тканинах зуба має місце врівноважений процес кристалізації та декристалізації гідроксиапатиту, утворюються та розриваються зв'язки з молекулами органічної субстанції. Зрозуміло, що процес демінералізації посилюється при порушеннях синтезу колагену та неколагенових білків, зниженні вмісту Ca^{2+} в слині та збільшенні кислотних продуктів обміну. Чутливим показником переходу демінералізації як фізіологічного процесу в патологічний процес є зниження в емалі зуба коефіцієнта Ca^{2+}/P нижче за 1,3.

Ремінералізація – включає два важливих процеси: 1) процес відновлення ушкоджених ділянок зуба; 2) іонне заміщення гідроксиапатиту в залежності від характеру харчування і стану обмінних процесів в тканинах зуба. Зокрема, надлишкове поступання фтору та стронцію призводитиме до заміни гідроксиапатиту на фторапатит та стронцієвий апатит, оскільки гідроксильні групи апатиту заміщуються на F, а кальцій заміщується на стронцій.

Емаль – особливості біохімічного складу та обміну речовин в емалі

Емаль – найбільш тверда, стійка до зношування мінералізована тканина, яка зовні покриває коронку зуба. Емаль розміщується поверх дентину і тісно з ним зв'язана, як структурно так і функціонально. Емаль складає 20-25% зубної тканини, товщина її шару є максимальною в ділянці жувальних горбиків, де вона досягає 2,3-3,5 мм, а на латеральних поверхнях складає 1,0-1,3 мм.

Висока твердість емалі (витримує тиск до 30 кг) зумовлюється високим ступенем мінералізації тканини. Емаль містить 96% мінеральних речовин, 1,2% органічних сполук та 2,3% води. Частина води знаходиться в зв'язаній формі, формуючи гідратну оболонку кристалів, а частина - у формі вільної води - заповнює мікропростори.

Основним структурним компонентом емалі є емалеві призми діаметром 4-6 мкм. Емалеві призми концентруються у пучки і утворюють S-подібні вигини. Загальна кількість призм в емалі коливається від 5 до 12 млн. залежно від розміру зуба. Емалеві призми складаються із щільно упакованих кристалів, переважно, гідроксиапатиту $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Інші види апатитів представлені незначно: кристали гідроксиапатиту в зрілій емалі приблизно в 10 разів більші кристалів в дентині, цементі та кістковій тканині.

В складі мінеральних речовин емалі кальцій складає 37%, а фосфор – 17%. Властивості емалі значною мірою залежать від співвідношення Ca/P , яке змінюється з віком та залежать від

ряду факторів. В емалі зубів дорослих осіб співвідношення Ca/P складає 1,67. В емалі дітей це співвідношення є нижчим. Даний показник також зменшується при демінералізації емалі.

Органічні речовини емалі представлені білками, вуглеводами та ліпідами. Серед білків емалі важливе місце посідають колаген та фібрилярний кислоторозчинний кальційзв'язуючий білок – кальпротейн. Білки емалі відіграють важливу роль в упорядкованому розташуванні кристалічної фази та ініціації мінералізації.

Обмін речовин емалі

Емаль є аваскулярною тканиною, секреторним продуктом клітин – амелобластів. Амелогенез включає 3 стадії.

1. Стадія секреції та первинної мінералізації емалі. Амелобласти виділяють органічну основу, яка відразу зазнає первинної мінералізації. Утворена таким чином эмаль є порівняно м'якою тканиною і містить багато органічних сполук.

2. Стадія дозрівання (вторинної мінералізації) емалі. Протягом другої стадії проходить подальша мінералізація (зв'язування) шляхом додаткового включення до складу емалі мінеральних солей, а також шляхом видалення більшої частини органічного матриксу.

3. Стадія остаточного дозрівання (третинної мінералізації) емалі. Ця стадія здійснюється після прорізування зубів, особливо інтенсивно протягом першого року. Основним джерелом іонів неорганічних речовин, які надходять в эмаль, є ротова рідина – слина. Раніше вважали, що всі речовини в эмаль поступають згідно наступної послідовності: пульпа → дентин → эмаль. На даний час є незаперечні докази того, що основним джерелом неорганічних сполук, які поступають в эмаль, є слина, а з дентину поступає лише їх незначна частина. У зв'язку з цим особливе значення для мінералізації емалі має мінеральний склад слини, тобто наявність у ній необхідної кількості іонів кальцію, фосфатів і фтору. Останні включаючись в кристали гідроксиапатиту, підвищують їхню стійкість до дії кислоти.

Проникність емалі зубів забезпечується наявністю мікропросторів між кристалами гідроксиапатиту, які заповнені емалевою рідиною, що є транспортним середовищем для іонів та невеликих молекул. Емалева рідина за складом суттєво відрізняється від дентинової рідини. Мікропори емалі мають малі розміри і не пропускають макромолекули, яких є багато в дентиновій рідині. З ротової рідини в эмаль поступають як неорганічні, так і органічні сполуки. Швидкість їх поступання є різною, зокрема, легко проникають в эмаль: глюкоза, лимонна кислота, нікотинамід та інші вітаміни. Одновалентні іони мають вищу проникність, ніж двовалентні.

Проникність емалі знижується з віком, при дії лужного середовища ротової рідини і паратгормону. Підвищують проникність емалі – гормон кальцитонін, кальцитріол, фермент гіалуронідаза, каротин, низькі значення рН (кисле середовище), ультразвук, електрофорез. Іони фтору після аплікації фториду натрію швидко проникають в эмаль і різко знижують проникність емалі. Це явище необхідно врахувати в клініці при проведенні ремінералізації зубів.

Дентин – особливості біохімічного складу та обміну речовин

Дентин – мінералізована, безклітинна, безсудинна (зв'язана) тканина зуба, яка утворює основну його масу і за будовою займає проміжне положення між кістковою тканиною та емаллю. Він міцніший від кістки та цементу, але в 4-5 разів м'якший від емалі. Зрілий дентин містить 69% неорганічних речовин, 18% органічних та 13% води (що відповідно в 10 та в 5 разів більше ніж в емалі). Дентин побудований з мінералізованої міжклітинної речовини пронизаної чисельними дентиновими каналцями.

Органічний матрикс дентину становить біля 20% загальної маси і за складом є близьким до органічного матриксу кісткової тканини. Мінеральну основу дентину складають кристали апатитів, які відкладаються у вигляді зерен, брилок та кулястих утворів – калькосферитів. Кристали відкладаються між колагеновими фібрилами, на їх поверхні та всередині самих фібрил.

Розрізняють: первинний дентин, який утворюється в період формування та прорізування зубів, відкладається одонтобластами і є основою цієї тканини; вторинний дентин – регулярний або фізіологічний вторинний дентин, утворюється в сформованому зубі після прорізування і є продовженням первинного; третинний дентин – іррегулярний, репаративний, замісний дентин, який утворюється у відповідь на дію патогенних чинників і формується локально в певних ділянках зуба.

Крім того розрізняють перитубулярний дентин та інтратубулярний дентин. Перитубулярний – шар дентину, що оточує кожен дентинний трубочку і утворює її стінку. Він має більш високий вміст мінеральних речовин, ніж інтратубулярний.

Дентинні каналці (трубочки) – їх кількість коливається від 30 до 75 тисяч на 1 мм дентину. В просвіті дентинних каналців розташовані відростки одонтобластів периферійного шару пульпи. В дентинних каналцях циркулює дентинна рідина, що містить органічні та неорганічні сполуки, які приймають участь у оновленні дентину. Рідина являє собою трансудат периферійних капілярів пульпи і за білковим складом є схожою з плазмою крові. Отже, поступання поживних речовин в дентин здійснюється через судини пульпи. Зсередини стінка дентинного каналця покрита тонкою плівкою органічної речовини (мембраною Неймана), яка містить високі концентрації глікозаміногліканів.

Завдяки надзвичайно великій кількості дентинних каналців дентин, не зважаючи на високу міцність, має дуже високу проникність. Це визначає швидку реакцію пульпи на ушкодження дентину. При розвитку карієсу дентинні каналці служать шляхами розповсюдження мікроорганізмів та запального процесу. Обмін речовин в дентині протікає в 15-20 разів інтенсивніше, ніж в емалі, але повільніше, ніж в кістковій тканині.

Пульпа – особливості біохімічного складу та обміну

Пульпа зуба – це сильно васкуляризована та іннервована спеціалізована пухка волокниста сполучна тканина, яка заповнює пульпову камеру коронки та каналу кореня. Вона складається з клітин (одонтобластів, фібробластів, макрофагів, дендритних клітин, лімфоцитів, тучних клітин) та міжклітинної речовини, а також містить волокнисті структури.

Функція клітинних елементів пульпи – одонтобластів та фібробластів – полягає в утворенні основної міжклітинної речовини та синтезі колагенових фібрил. Тому клітини мають потужний білок-синтезуючий апарат і синтезують велику кількість колагену, протеогліканів, глікопротеїнів та інших водорозчинних білків, зокрема, альбумінів, глобулінів, ферментів. В пульпі зуба виявлена висока активність ферментів вуглеводного обміну, циклу трикарбонових кислот, дихальних ферментів, лужної та кислої фосфатази, тощо. Активність ферментів пентозофосфатного циклу є особливо високою в період активної продукції дентину одонтобластами.

Пульпа як сполучна тканина виконує наступні функції:

- 1) пластична функція – участь в утворенні дентину;
- 2) трофічна функція – добре розвинута кровоносна та лімфатична системи забезпечують трофіку дентину коронки і кореня зуба;
- 3) сенсорна функція – за рахунок наявності в пульпі великої кількості нервових закінчень сенсорні рецептори отримують і передають інформацію в центральну нервову систему.

Вітаміни в регуляції процесів мінералізації тканин зуба

На метаболізм тканин зуба та процеси мінералізації значний вплив мають вітаміни, зокрема А, С, К, D, Е.

Вітамін А приймає участь в наступних процесах.

1. Активує синтез білків – глікопротеїнів та протеогліканів, оскільки є кофактором глікозилтрансфераз – ферментів, які переносять вуглеводні залишки від нуклеозидмоносахаридів (УДФ-глюкоза, УДФ-галактоза, УДФ-N-ацетилгалактозамін) на гідроксильні (-ОН) групи серину та треоніну під час синтезу олігосахаридних ланцюгів глікопротеїнів. Активуючи синтез протеогліканів та глікопротеїнів, вітамін А забезпечує ефективне протікання процесу мінералізації тканин зуба.

2. Забезпечує утворення активної форми сульфатів – фосфоаденозин-фосфосульфату (ФАФС), який є джерелом сульфату для синтезу сульфатованих глікозаміногліканів – хондроїтин-4-сульфату та хондроїтин-6-сульфату, що беруть участь в процесі формування протеогліканових комплексів.

3. Глікопротеїни та протеоглікани є основними структурними компонентами муцинів – білків слизових утворень, які вкривають епітеліальні тканини (в тому числі порожнини рота), забезпечуючи їх бар'єрну функцію.

При недостатності вітаміну А мають місце наступні порушення:

- пригнічується активність одонтобластів та фібробластів;
- порушується кальцифікація емалі й дентину;

- затримується прорізування зубів у дітей, неправильне їх розміщення та розвиток;
- характерною ознакою гіповітамінозу А є сухість слизових оболонок рота, шкіри, тріщини та ерозії в куточках губ. Як наслідок втрачаються бар'єрні, захисні функції слизових оболонок рота, зростає інфекційна ураженість.

Вітамін А широко використовується в стоматологічній практиці як засіб, що прискорює епітелізацію ерозій, нормалізує обмінні процеси в епітелії, відновлює слизові покриви ротової порожнини.

Вітамін С (аскорбінова кислота) є необхідним фактором в процесах гідроксилування, що каталізуються ферментами гідроксилазами (монооксигеназами). Реакції гідроксилування залучені в фундаментальні процеси, які протікають в тканинах зуба.

Перш за все, аскорбінова кислота забезпечує гідроксилування проліну в гідроксипролін та лізину в гідроксилізін в складі білка-колагену. Колаген стає функціонально активним лише після гідроксилування, тому гіповітаміноз С викликає гальмування синтезу колагену (утворений колаген має меншу стабільність та міцність), порушує формування кристалів гідроксиапатиту, гальмує процеси мінералізації та посилює демінералізацію тканин зуба: емалі та дентину.

Крім того, зуби в лунках альвеолярного відростка фіксуються періодонтальною зв'язкою, яка утворена колагеновими волокнами. При скорбуті (цинга) зниження біомеханічних властивостей періодонтальної зв'язки та інших навколорізубних тканин веде до розхитування та випадіння зубів.

Паралельно, внаслідок посилення проникності та ламкості капілярів розвиваються клінічні симптоми гіповітамінозу – множинні точкові крововиливи (петехії), розвиваються запальні процеси ясен. Прогресуючі зміни в тканинах порожнини рота при довготривалому гіповітамінозі викликають розвиток виразкового гінгівіту.

Вітамін D. Біологічно активною формою є вітамін D₃ – 1,25- дигідроксихолекальциферол (кальцитріол). Фізіологічна дія вітаміну D₃ полягає в посиленні всмоктування Ca²⁺ в кишечнику шляхом стимуляції синтезу високоспецифічного Ca²⁺-зв'язуючого та Ca²⁺-транспортуючого білка. Отже, кальцитріол регулює процеси кальцифікації тканин зуба за механізмом, подібним до дії стероїдних гормонів.

Гіповітаміноз D у дітей в період формування тканин зуба зумовлює неповноцінну мінералізацію, гіпопластичні дефекти і карієс молочних зубів. На стан постійних зубів у дорослих вітамін D має менший вплив, однак наслідки гіповітамінозу в дитячому віці проявляються у дорослих у вигляді гіпоплазії емалі, порушенні процесів мінералізації тканин зуба, що сприяє розвитку карієсу.

Вітамін К. Хоча вітамін К більш відомий як фактор згортання крові, він бере безпосередню (пряму) участь в процесах мінералізації тканин зуба. Первинними центрами зв'язування Ca²⁺ з білками (колагеном, протеогліканами, кальцій-зв'язуючим білком – кальпротейном, або остеокальцином) є дві карбоксильні групи залишків γ-карбоксиглутамінової кислоти. γ-Карбоксиглутамінова кислота утворюється шляхом карбоксилування глутамінової кислоти в γ-положенні під дією ферменту – γ-глутаміл-карбоксилази. Показано, що кофактором ферменту є вітамін К.

Недостатність вітаміну К гальмує утворення γ-карбоксиглутамінової кислоти в молекулах кальпротейну, а отже знижує його здатність зв'язувати іони Ca²⁺ в точках нуклеації, що в цілому гальмує мінералізацію тканин зуба.

Вітамін Е. Біологічна дія вітаміну Е пов'язана з його антиоксидантними властивостями. Він інгібує вільнорадикальні реакції, гальмує перекисне окислення вищих ненасичених жирних кислот – структурних компонентів біологічних мембран і, тим самим, стабілізує структуру та забезпечує нормальне функціонування біологічних мембран клітин.

Недостатність вітаміну Е викликає депігментацію емалі, зменшує стійкість тканин зуба, підвищує проникність капілярів ясен.

Вітамін Е використовують в лікуванні парадонтозу в формі внутрішньом'язевих ін'єкцій, введення в парадонтальні кишені а також для аплікацій на ерозії виразок при захворюваннях слизової оболонки ротової порожнини.

Гормональна регуляція гомеостазу кальцію

Іони Ca^{2+} є інтегральними компонентами багатьох біоструктур та еволюційно прадавніми внутрішньоклітинними месенджерами, що регулюють множинні метаболічні процеси і фізіологічні функції.

Шляхом зміни своєї внутрішньоклітинної концентрації кальцій контролює перебіг життєво важливих біохімічних реакцій і бере участь у реалізації ефектів більшості фізіологічно активних сполук, які спричиняють активацію фізіологічних функцій різноманітних клітин, що дозволило назвати цей макроелемент “королем месенджерів” (H.Rasmussen, B.Goodman, 1977).

Розподіл кальцію в організмі. Загальна кількість кальцію в тілі дорослої людини досягає 1кг, близько 99% якого локалізовано в кістках, де кальцій разом із фосфатами утворює кристали *гідроксиапатиту*, що складають основу неорганічної структури скелету. Зовнішньоклітинна концентрація іонів кальцію (Ca^{2+}) є величиною порядку 10^{-3}M , внутрішньоклітинна - 10^{-6} – 10^{-8}M . В середині клітин кальцій локалізований переважно в мітохондріях та структурах ендоплазматичного (саркоплазматичного) ретикулума. Біологічно активні сполуки (гормони, медіатори, лікарські засоби) спричиняють зростання концентрації іонів в цитозолі за рахунок його входу ззовні через канали плазматичних мембран та вивільнення Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо (мобілізація внутрішньоклітинного кальцію).

Концентрація кальцію в плазмі крові є однією з гомеостатичних констант організму людини і складає в нормі 2,25-2,85 ммоль/л. Кальцій у плазмі крові знаходиться у вигляді трьох молекулярних форм:

- в іонізованому стані (1,05-1,20 ммоль/л) – як найбільш біологічно активний кальцій;
- у вигляді кальцію, зв’язаного з білками, переважно з сироватковим альбуміном (приблизно половина всього кальцію плазми);
- у вигляді слабо дисоціюючих солей з аніонами органічних та неорганічних кислот, зокрема, цитратом, фосфатом тощо (близько 6% загального кальцію в плазмі).

Гомеостаз кальцію

Як загальна кількість кальцію в організмі, так і концентрація його іонізованої форми в екстрацелюлярних просторах та в середині клітин, тобто гомеостаз кальцію визначається функціонуванням наступних анатомо-фізіологічних систем.

1. Кістки скелету – резервуар кальцію. Клітини кісткової тканини не тільки забезпечують власне утворення кісток, але й виконують важливу функцію контролю кальцієвого гомеостазу в організмі:

- остеобласти забезпечують як біосинтез компонентів остеоїду - органічного матриксу кісткової тканини (містить колаген, глікопротеїни та протеоглікани), так і відкладання вздовж колагенових фібрил кристалів гідроксиапатиту кальцію, тобто мінералізацію остеоїду;
- остеокласти (похідні моноцитів) здійснюють резорбцію кісткової тканини та звільнення кальцію, що зв’язаний з органічним матриксом кісток, а також вихід Ca^{2+} в кров.

2. Кишечник, у верхніх відділах якого здійснюється всмоктування (абсорбція та реабсорбція) кальцію і фосфатів, які споживаються у складі продуктів харчування або надходять у порожнину кишечника в наслідок вивільнення цих іонів у процесі метаболізму.

3. Нирки, уздовж каналців яких відбувається реабсорбція іонів кальцію та фосфатів.

У свою чергу, ефекторна функція кісток, кишечника та нирок відносно гомеостазу кальцію є об’єктом гуморального контролю за участю трьох фізіологічно активних сполук: паратгормону, кальцитріолу (вітаміну D_3) та кальцитоніну.

Паратгормон (паратиреоїдний гормон) – сполука, що синтезується в головних і ацидофільних клітинах паращитовидних залоз.

За хімічною природою є простим білком, який має один поліпептидний ланцюг, що складається з 84 амінокислотних залишків. Паратгормон синтезується на рибосомах у формі пропаратгормону (115 амінокислотних залишків), який підлягає процесингу в ендоплазматичному ретикулумі та апараті Гольджі з утворенням спочатку пропаратгормону (90 амінокислотних залишків), а потім – паратгормону.

Паратгормон має *гіперкальціємічний* ефект, водночас зменшуючи концентрацію в крові фосфатів, що є результатом його впливу на такі процеси:

- у кістковій тканині паратгормон стимулює функціональну активність остеокластів, що призводить до резорбції як органічного матриксу, так і неорганічних структур кістки із вивільненням кальцію та фосфатів і виходом їх у екстрацелюлярний простір та кров. Внутрішньоклітинними посередниками дії паратгормону на остеокласти виступають іони кальцію, які надходять у клітини внаслідок взаємодії гормону з мембранними рецепторами і, після з'єднання з кальмодуліном, спричиняють активацію синтезу ферментів, що беруть участь у резорбції кісткової тканини;

- в нирках паратгормон збільшує реабсорбцію Ca^{2+} в дистальних відділах каналців та пригнічує реабсорбцію фосфатів, що може призводити (при аномальному зростанні кількості гормону в організмі) до фосфатурії та гіпофосфатемії;

- в кишечнику дія паратгормону призводить до стимуляції всмоктування Ca^{2+} в кров через апікальні мембрани ентероцитів. Цей ефект гормону посилюється кальцитріолом, який є справжнім активатором абсорбції кальцію в кишечнику.

Аналогічну дію до паратгормону має **соматотропний гормон**, який посилює всмоктування кальцію та фосфатів в кишечнику.

Кальцитріол (1,25-дигідроксихолекальциферол). Кальцитріол – сполука гормонального типу дії, що утворюється в організмі з біологічного попередника, яким в організмі людини та вищих тварин є жиророзчинний вітамін D_3 (холекальциферол).

Біологічна функція кальцитріолу полягає в стимуляції всмоктування Ca^{2+} та фосфатів в кишечнику. Кальцитріол є єдиною природною фізіологічно активною сполукою, ефект якої полягає в транспортуванні Ca^{2+} проти концентраційного градієнта, що існує на мембрані ентероцитів; тим самим кальцитріол підтримує фізіологічні концентрації кальцію і фосфатів у плазмі крові, що забезпечує умови для нормальної побудови кісткової тканини та тканин зуба.

Молекулярні механізми дії кальцитріолу принципово подібні до інших стероїдних гормонів: в цитозолі клітин кишечника гормон зв'язується з білковим рецептором і у вигляді білок-гормонального комплексу транслокується в ядро. В ядрі комплекс, взаємодіючи з ядерним хроматином та регуляторними ділянками ДНК, активує експресію генів, що контролюють синтез Ca -зв'язуючих білків. Кальцитріолзалежні Ca -зв'язуючі білки ентероцитів і є біохімічними ефекторами, необхідними для транспорту кальцію в кишечнику через апікальні мембрани ентероцитів. В умовах D -авітамінозу (клінічно проявляється, як рахіт) Ca -зв'язуючі білки в клітинах кишечника відсутні, що визначає комплекс біохімічних та патофізіологічних змін, властивих цій патології.

Кальцитонін- гормон, який синтезується в парафолікулярних (С-клітинах) щитовидної залози. Це поліпептид, що складається з 32 амінокислотних залишків і синтезується у вигляді препрокальцитоніну, який у результаті посттрансляційного процесингу послідовно перетворюється на прокальцитонін і кальцитонін.

На відміну від паратгормону та кальцитріолу, кальцитонін є гормоном **гіпокальціємії** дії, що зменшує концентрацію в плазмі крові Ca^{2+} та неорганічних фосфатів. Механізм дії кальцитоніну полягає в пригніченні функцій остеокластів та сповільненні їх утворення з клітин попередників. У результаті цих клітинних ефектів резорбція як органічної, так і неорганічної складової кісткового матриксу гальмується, що призводить до зменшення надходження в кров кальцію та фосфатів. Фізіологічним стимулятором секреції кальцитоніну є зростання концентрації Ca^{2+} в плазмі крові.

Порушення кальцієвого гомеостазу

Найбільш поширеними клінічно окресленими порушеннями гомеостазу кальцію є патологічні синдроми, пов'язані з дефіцитом вітаміну D_3 (які проявляються як рахіт у дітей і різні форми остеопорозу в дорослому та похилому віці) та захворювання, спричинені первинною патологією паращитовидних залоз – гіпер- та гіпопаратиреоз.

Рахіт – захворювання дитячого віку, яке спричиняється зменшеним надходженням та синтезом в організмі вітаміну D_3 . Вірогідність захворювання значно зростає в умовах недостатнього опромінення шкіри дитини сонячним світлом, що є необхідним для утворення вітаміну D_3 з 7-дегідрохолестеролу. Основними проявами рахіту є гіпокальціємія та гіпофосфатемія, які призводять до глибоких порушень кальцифікації кісткової тканини та специфічних змін скелету.

Гіперпаратиреоз – група захворювань, розвиток яких пов'язаний із надлишковою секрецією паратгормону, аномальним збільшенням внаслідок цього концентрації кальцію в сироватці крові і гіпофосфатемією. Первинний гіперпаратиреоз – патологія, що спричиняється наявністю в паращитовидних залозах гормонально активних пухлин – аденоми, карциноми або гіперплазією залози. Провідними симптомами захворювань цієї групи є ураження кісткової системи (проявляється демінералізацією кісток – остеопорозом) та нирок із розвитком сечокам'яної хвороби (внаслідок відкладання солей та утворення каменів, що складаються з оксалату та фосфату кальцію) і нефрокальцинозу.

Біохімічні зміни в тканинах зуба при патологіях

Карієс зубів. Одним з самих поширених захворювань зубів є карієс. Карієс зубів (Caries dentis) – це процес руйнування твердих тканин зубів, в основі якого лежить демінералізація та їх розм'якшення з подальшим утворенням дефекту в вигляді порожнини. В економічно розвинутих країнах ураженість населення карієсом складає 95-98%. Карієс, як патологічний процес, є незворотнім. Зруйновані емаль та дентин не відновлюються.

Процес демінералізації емалі супроводжується зміною форми, розміру та просторової організації кристалів гідроксиапатиту. До певного моменту втрата Ca^{2+} не супроводжується руйнуванням кристалічної решітки гідроксиапатиту. Але в подальшому поряд з Ca^{2+} втрачаються фосфати і кристалогідрати руйнуються. В ділянках карієсного ураження понижується вміст кальцію, фосфору, фтору та інших елементів.

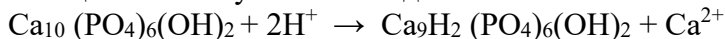
Існує багато теорій, які пояснюють виникнення та розвиток цього патологічного процесу, оскільки карієс обумовлюється комплексом ендогенних та екзогенних факторів, зокрема:

- типом харчування;
- спадковими факторами (структура та склад тканин зуба);
- дією екстремальних чинників (впливів) на організм;
- порушеннями складу і властивостей ротової рідини, тощо.

Провідним фактором, згідно сучасних поглядів, є зниження рН та посилене утворення органічних кислот в ротовій рідині, що веде до прогресуючої демінералізації тканин зуба. Органічні кислоти утворюються внаслідок ферментативного розщеплення вуглеводів під дією мікрофлори порожнини рота. Продуктами анаеробного бродіння є органічні кислоти: молочна, піровиноградна, мурашина, масляна, пропінова та інші. При надлишку вуглеводів в дієті активність ферментів мікрофлори зростає та підвищується утворення органічних кислот. Отже вуглеводна дієта є карієсогенним фактором. Причому не стільки кількість вуглеводів, як довгий час перебування солодких продуктів в порожнині рота є карієсогенним чинником.

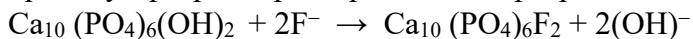
Тому у робітників кондитерських виробництв, які тривалий час вдихають вуглеводний пил з повітрям, вуглеводи осідають на слизових оболонках рота та піддаються бродінню з утворенням органічних кислот, що різко підвищує ступінь ризику розвитку карієсу.

Механізм декальцифікації апатитів під дією органічних кислот полягає в витісненні Ca^{2+} з гідроксиапатиту іонами водню, концентрація яких різко зростає при закисленні середовища. Реакція має наступний вигляд:



Вивільнений Ca^{2+} буде використовуватись для нейтралізації кислих продуктів, зв'язуватись з ними і виводитись з тканин. Але при цьому буде понижуватись співвідношення Ca/P, а процеси демінералізації будуть переважати над процесами мінералізації. Кислотний некроз є професійним захворюванням у робітників хімічних підприємств.

В лікуванні карієсу широко використовують гліцерофосфат та глюконат кальцію, як засіб ремінералізуючої терапії та фторування, як спосіб підвищення стійкості (резистентності) емалі. Відомо, що фторапатит є найміцнішим серед всіх видів апатитів емалі і гірше розчиняється в органічних кислотах. При оптимальному поступанні фтору в тканини зуба гідроксиапатит приєднує фтор і перетворюється на фторапатит:



З метою профілактики карієсу використовують різні шляхи введення фтору:

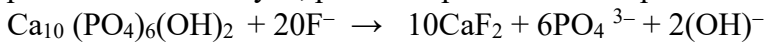
- штучне фторування питної води. Слід пам'ятати, що оптимальна для здоров'я кількість фтору в питній воді повинна складати 0,5-1,2 мг/л;
- фторування кухонної солі;

- фторування молока;
- фторування зубних паст;
- аплікації та полоскання зубів розчином фториду натрію (NaF).

Доросла людина на добу повинна отримувати 0,5-1,1 мг фтору з харчовими продуктами та 2,2-2,5 мг фтору з питною водою, бо саме з питної води фтор засвоюється краще.

Надмірне надходження в організм фтору призводить до розвитку **флюорозу** зубів. Підвищений вміст фтору у питній воді понад 1,5 мг/л приводить до розвитку епідемічного флюорозу. При вмісті фтору понад 5 мг/л флюороз зубів розвивається у 100% населення. Спостерігається п'ятниста "крапчата" емаль у дітей та пористість зубів у дорослих.

Біохімічний механізм дії надлишку фтору полягає в утворенні з іонами Ca^{2+} комплексу фториду кальцію – CaF_2 , який виводиться з тканин. В результаті спостерігається демінералізація тканин зуба, реакція протікає згідно рівняння:



Недостатнє надходження кальцію за цих умов посилює токсичність фтору, а надходження підвищених кількостей Ca^{2+} – нейтралізує токсичність фтору.

Гіперплазія – надлишкове утворення тканин зуба, зокрема емалі спостерігається при недостатньому поступанні Ca^{2+} та надлишковому надходженні фтору в тканини зуба.

Гіпоплазія – недорозвиток зуба та його тканин. Це захворювання пов'язане з порушенням кальцій-фосфорного обміну. Причиною є гіпофункція паращитовидної залози, рахіт в дитячому віці та недостатня забезпеченість вітаміном D, який регулює всмоктування Ca^{2+} в кишківнику.

Кислотний некроз – професійне захворювання, яке виникає у працівників хімічних підприємств. Його причиною є постійне вдихання парів кислот, що викликає зниження рН слини та посилює кислотну демінералізацію тканин зуба.

БІОХІМІЯ СЛИНИ

Слина є секретом слинних залоз та важливим біологічним середовищем порожнини рота, а тому її властивості і хімічний склад суттєво впливають на стан зубів та слизової оболонки порожнини рота.

Слину виділяють три великі парні залози: **привушні, під'язичні, підщелепні та дрібні** слинні залози порожнини рота. Секрет кожної залози має свій особливий склад та властивості:

- **Привушні** залози – виділяють секрет серозного, білкового типу (від лат. serum – сироватка).
- **Підщелепні** залози – виділяють секрет серозно-слизового типу.
- **Під'язикові** залози – виділяють секрет слизового типу.

В порожнині рота слина змішується і перетворюється на ротову рідину, в якій крім власне слини, як секрету слинних залоз, містяться також злуцнені епітеліальні клітини, лейкоцити, бактерії, залишки їжі, тощо. Дрібні слинні та під'язичні залози постійно утворюють водянисту рідину. Привушні та підщелепні залози секретують слину лише при їхньому збудженні.

За добу в середньому виділяється 1,5-2,0 л слини при загальній масі всіх залоз - 5-6 г. Найбільшу кількість – 71% виділяють підщелепні залози, 25% - привушні, 3-4% - під'язичні, 1% - дрібні слинні залози. Швидкість секреції нестимульованої слини складає 0,25-0,45 мл/хв. Стимульована слина, що утворюється при дії подразника, виділяється зі швидкістю – 1,5-2,3 мл/хв.

Склад і властивості ротової рідини визначаються функціонуванням слинних залоз, індивідуальними особливостями, віком, характером харчування, станом органів порожнини рота та гігієнічним доглядом за нею, а також загальним станом здоров'я.

Функції слини

1. Травна функція. Слина є першим травним соком на шляху перетравлення харчових продуктів. Слина зволожує, розм'якшує їжу та формує первинну харчову грудку. Процес перетравлення їжі супроводжується механічним подрібненням та насиченням муцином і гідролітичними ферментами: α -амілазою, мальтазою, трипсиноподібними ферментами, пепсиногеном, нуклеазами, калікреїнподібними ліпазами. Тому їжа починає перетравлюватись вже в ротовій порожнині, а розчинені в слині сполуки впливають на смакові рецептори та стимулюють функцію шлунково-кишкового тракту.

2. Мінералізуюча функція – участь в утворенні та підтриманні складу твердих апатитів тканин зуба і, перш за все, емалі. Постачання емалі поживними сполуками здійснюється переважно за рахунок компонентів слини. В слині містяться всі необхідні фактори мінералізації – неорганічні та органічні сполуки, а також гормони та вітаміни, які регулюють цей процес.

Зміни біохімічного складу слини є основною причиною захворювань зубів. Зокрема, при гіпосалівації і, особливо, **ксеростомії** (відсутність слини) швидко розвиваються захворювання слизової оболонки рота, а через 3-5 місяців настає множинне ураження зубів карієсом.

3. Захисна функція. Слина є першим бар'єром на шляху проникнення в організм шкідливих чинників, а тому містить потужну ферментативну та імунну систему захисту. Слина містить захисний фермент лізоцим та інші біохімічні компоненти антимікробного захисту. Важливу роль в реалізації захисної функції відіграють інгібітори протеїназ, фактори згортання крові, компоненти фібринолітичної системи, муцин, секреторний імуноглобулін А та лейкоцити.

4. Буферна функція. Слинні властива буферна ємність – здатність до нейтралізації кислот і лугів. В слині містяться бікарбонатна, фосфатна та білково-буферна системи. На буферну ємність впливає характер харчування: високобілкова дієта її підвищує, вуглеводна дієта знижує. Захворюваність на карієс є меншою в осіб з високою буферною ємністю. Слина підтримує слаболужну реакцію в ротовій рідині, що є виключно важливим для оптимального протікання процесів мінералізації та ремінералізації емалі. Слаболужна буферна система слини дозволяє успішно протидіяти демінералізуючому впливу органічних кислот (звісно в певних межах).

5. Видільна функція. Із слиною виділяються кінцеві продукти азотистого обміну, метаболіти гормонів, мінеральні солі, продукти перетворення ліків, токсинів. Сечовина та інші кінцеві продукти азотистого обміну виділяються великими слинними залозами. Вміст сечовини в слині суттєво зростає при хронічній нирковій недостатності. Важливою функцією слини є виведення з організму роданідів ($KSCN$, NH_4SCN) – продуктів знезараження (детоксикації) ціанідів в тканинах (вміст в слині 0,02-0,03 г/л). Особливо високим вміст роданідів є в слині курців (0,06-0,12 г/л). Завдяки наявності роданідів слина має дезінфікуючу дію.

6. Регуляторна функція – це здатність слини підтримувати гомеостаз порожнини рота. В складі слини виділяються гормони (кортизол, естрогени, прогестерон, тестостерон, паротин) та регуляторні пептиди (фактор росту епітелію, фактор росту нервів, білки з високою спорідненістю до Ca^{2+}), що мають високу біологічну активність.

Біохімічний склад слини відображає стан обміну речовин в організмі, впливає на рецептори слизової оболонки ротової порожнини та регулює функцію травного тракту, серцево-судинної та інших систем організму.

Фізико-хімічні властивості слини

Змішана слина – це в'язка рідина з питомою вагою 0,001-0,017. В'язкість слини залежить від вмісту муцину, який є основою слизових утворень і запобігає ушкодженню слизової оболонки рота і стравоходу, формує захисне покриття зубної пелікули. При низькій швидкості секреції слина є гіпотонічною: її осмотичний тиск збільшується з підвищенням швидкості слиновиділення, слина може ставати майже ізотонічною відносно плазми. Встановлено, що в осіб з підвищеною в'язкістю слини зуби інтенсивно уражуються карієсом.

В нормі рН слини коливається від 6,4 до 7,8 залежно від гігієни ротової порожнини, характеру харчування, індивідуальних особливостей метаболізму. В стані спокою та при низькій швидкості секреції рН слини становить 6,4-6,9, а при стимуляції зростає до 7,8. Зсув рН слини в кислий бік (<6,2) призводить до демінералізації емалі та розвитку карієсу. Такі умови спричиняються, зокрема, надмірним розвитком ацидофільних бактерій, що утворюють велику кількість органічних кислот, та рядом захворювань, які супроводжуються розвитком тканинної гіпоксії, – цукровий діабет, різного роду гемофілії, ацидурії. При рН вище 7,0 створюються умови для надходження іонів кальцію і фосфору у мінералізовані тканини, лужна реакція слини призводить до утворення зубного каменю. Оптимальним для процесів мінералізації та ремінералізації тканин зуба є слаболужне значення рН слини – 7,2-7,8.

Хімічний склад слини

Слина є складним секретом, в якому міститься 99% води та 1% розчинених органічних та неорганічних сполук.

Органічні компоненти слини.

Таблиця 1. Білки слини

Компоненти	Вміст, г/л
Загальний білок	4,5-5,0
Муцин	2,0-3,0
α -Амілаза	0,2-0,5
Глікопротеїни	2,0-2,5
Серомукоїди	0,29-0,35
Лізоцим	0,15-0,25
Імуноглобулін А	0,25-0,35

Серед органічних компонентів найважливішими є білки, вміст яких складає 2,0 – 5,0 г/л. Зокрема: муцин, глікопротеїни, протеоглікани, альбуміни, α -глобуліни, β -глобуліни, γ -глобуліни, а також ферменти: лізоцим, амілаза, кисла та лужна фосфатаза, пероксидаза, амінотрансферази, лактадегідрогеназа, тощо. Крім того, в слині містяться вуглеводи (моно -, ди-

сахариди, глікозаміноглікани), ліпіди (вільні жирні кислоти, фосфоацилгліцероли, холестерол та його ефіри), небілкові азотисті сполуки, вітаміни, гормони та низькомолекулярні органічні компоненти.

Більшу частину білків – 2-3 г/л - складає глікопротеїн **муцин**, який синтезується переважно в підщелепних залозах і, завдяки наявності в його складі до 60% вуглеводів, надає слині густого слизового характеру. Муцини є кислими білками, оскільки несуть негативний заряд, який надає їм сильно вираженого аніонного характеру. Кислотні властивості муцинів обумовлює наявність у їхньому складі дикарбонових амінокислот, сіалових кислот і сульфату. Олігосахариди муцину, компонентами яких є глюкуронова кислота, N-ацетилглюкозамін, N-ацетилгалактозамін, сіалові кислоти, галактоза та фруктоза, утворюють O-глікозидні зв'язки із залишками серину та треоніну в білкових молекулах. Видалення сіалових кислот значно знижує в'язкість розчинів муцину. Агрегати муцину утворюють надмолекулярні комплекси великих розмірів, вони зв'язують і утримують воду, завдяки чому мають високу в'язкість. Зволоження та покриття шаром слизу (муцину) ротової порожнини запобігає її висиханню, утворенню тріщин та впливу механічних подразників.

Негативний, поліаніонний заряд вуглеводних компонентів в муцинах обумовлює їх здатність адсорбуватись на поверхні гідроксиапатитів зубної емалі й захищати емаль від впливу негативних чинників, зокрема, органічних кислот.

В слині міститься велика кількість (до 10% загального вмісту білка) ферменту **α -амілази** (0,2- 0,5 г/л). 70% α -амілази продукується привушними слинними залозами, решта 30% підщелепними залозами. α -Амілаза каталізує гідроліз полісахаридів – глікогену та крохмалю до дисахаридів (мальтози) та залишкових олігосахаридів і декстринів. α -Амілаза слини за властивостями подібна до α -амілази підшлункової залози. Активність α -амілази змішаної слини в нормі складає 623 ± 20 міжнародних одиниць.

Лізоцим (мурамідаза) слини – фермент, вміст якого складає 0,15-0,25 г/л, тобто біля 5% всіх білків слини. Основним джерелом є секрет підщелепних залоз, в привушних залозах його вміст менший. Лізоцим має високі антибактеріальні властивості, оскільки руйнує клітинну стінку бактерій. Клітини бактерій вкриті жорсткою пористою оболонкою пептидогліканової природи – муреїном. Муреїн побудований з довгих ланцюгів (ниток) полісахаридів, що складаються з N-ацетилглюкозаміну та N-ацетилмурамової кислоти. Полісахаридні ланцюги зшиті між собою білковими (пента- та тетра-пептидними) олігопептидами. Клітинна стінка (муреїн) - це гігантська мішковидна молекула пептидоглікану, що охоплює всю клітину. Лізоцим розщеплює глікозидні зв'язки між N-ацетилглюкозаміном та N-ацетил-мурамовою кислотою в полісахаридах, і клітина гине. Фермент був виявлений Флемінгом у 1922 році у слині людини, задовго до характеристики його будови та механізму дії. Це був один з перших білків, для якого було встановлено просторову структуру.

Серед захисних ферментів слини слід відзначити **пероксидазу** і **каталазу**. Розрізняють лактопероксидазу і мієлопероксидазу, які продукуються відповідно залозами або лейкоцитами. Лактопероксидаза слини за своїми властивостями подібна до пероксидази молока. Мієлопероксидаза продукується лейкоцитами. Обидва ферменти інгібують процеси перекисного окислен-

ня ліпідів, перериваючи вільнорадикальні реакції, оскільки видаляють гідроперекиси з ланцюгового процесу.

Ферменти: *лужна фосфатаза*, яка посилює процеси ремінералізації та *кисла фосфатаза*, яка має демінералізуючу дію, утворюються слинними залозами, мікроорганізмами та лейкоцитами. Вони проникають в емаль зуба і суттєво впливають на процеси мінералізації – демінералізації.

Активність *протеолітичних* ферментів у слині є низькою внаслідок високого вмісту інгібіторів протеїназ у слині. Зокрема:

- а) залози продукують кислотостабільні інгібітори трипсиноподібних протеїназ (КСІ);
- б) з плазми надходять: α -антитрипсин та α_2 -макроглобулін;
- в) лейкоцити і мікроорганізми продукують ряд інгібіторів.

Внаслідок великої кількості інгібіторів протеїназ слинні залози великої рогатої худоби використовується для одержання складного білка тразілола, який застосовується для лікування панкреатиту. Оскільки джерелом надходження надлишку протеїназ у слину є лейкоцити і мікроорганізми, то при запальних процесах органів порожнини рота активність протеолітичних ферментів у ротовій рідині значно підвищується, що має негативний вплив на тканини.

У змішаній слині визначають активність більше 100 ферментів. Крім зазначених, в слині присутні: гіалуронідаза, нуклеаза, уреаза, ферменти гліколізу, трансамінування, декарбоксілювання, циклу трикарбонових кислот, тканинного дихання, супероксиддисмутаза, нейрамінідаза, холінестераза та інші. Є дані про те, що слинні залози виділяють активну форму протеїнази-калікреїн (саліваїн). Він регулює утворення активних пептидів-кінінів (брадикініну, калідину) шляхом часткового протеолізу їх неактивних попередників. Кініни регулюють гемодинаміку (гіпотензивна дія), збільшують проникність судин, міграцію лейкоцитів в осередок запалення. Концентрація кінінів у слині корелює з тяжкістю запалення. Також є дані про остеотропний вплив калікреїну. Його секреція збільшується при пародонтиті, тоді як вміст інгібіторів протеїназ в яснах зменшується. Тразілол використовується для лікування пародонтиту, оскільки гальмує запальний процес. Дослідження порушень ферментативної активності слини знаходять все ширше застосування в ензимодіагностиці патологічних процесів при ряді захворювань.

Особливу групу білків слини представляють *імуноглобуліни*. Порожнина рота має імунітет певною мірою незалежний від загальної імунної системи організму. Відомо 5 класів імуноглобулінів крові: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. В сироватці основним класом імуноглобулінів є IgG, в слині переважає секреторний IgA, який відрізняється від IgA плазми крові. Основну масу його вмісту (до 90%) продукують привушні залози.

Дві 4-ланцюгові молекули IgA з'єднуються в димер за допомогою поліпептиду, так званого секреторного компонента (S), і утворюють функціонально-активну форму – sIgA. Повний комплекс sIgA має ряд властивостей, які визначають його здатність захищати слизові оболонки від чужорідних агентів з антигенною природою, а саме:

- високу стійкість до дії протеїназ;
- нездатність зв'язувати компоненти комплексу, що обумовлює відсутність пошкоджуючої дії на слизові оболонки;
- здатність перешкоджати адгезії мікроорганізмів та їх токсинів, а також алергенів на епітелії й слизових оболонках, що блокує їх проникнення у внутрішнє середовище організму.

Антиадгезивні властивості sIgA обумовлюють його антибактеріальні, антивірусні та антиалергічні властивості. Один з важливих механізмів антибактеріального захисту ротової порожнини полягає у запобіганні за допомогою IgA налипанню бактерій до поверхні клітин слизових оболонок та емалі зуба. Важливою є також його здатність активувати систему клітинного комплексу.

Слинні залози синтезують специфічний гормон – *паротин*. Він знижує рівень Ca^{2+} крові та посилює його надходження в тканини, тим самим сприяє мінералізації зубів та кісткової тканини. Крім паротину слинні залози виділяють фактор росту нервів (ФРН) і фактор росту епідермісу (ФРЕ), а також інсуліноподібний гормон, еритропоетин, ренін, тимоцитотрансформуючий фактор.

Фактор росту нервів – поліпептид схожий з проінсуліном, його молекулярна маса – 13000 Да. Пептид впливає на розвиток симпатичної нервової системи та метаболізм її нейронів.

Фактор росту епідермісу – поліпептид із молекулярною масою 6500 Да. Він здатний стимулювати регенерацію і загоювання ушкоджень епітелію. Йому властиві також гіпотензивна дія, активація секреції АКТГ.

Слина містить ряд білкових факторів згортання крові та фібринолізу. В слині виявлено сполуки, які мають тромбoplastичну та антигепаринову активність, а також природні антикоагулянти – плазміноген і його активатори. У змішаній слині активність факторів згортання крові та фібринолізу більша у порівнянні з слиною проток, що свідчить про взаємний активуючий вплив всіх компонентів змішаної слини.

За нормальних фізіологічних умов активність прокоагулянтів вища, ніж антикоагулянтів. При ушкодженнях тканин ротової порожнини суттєво підвищується активність фібринолітичних ферментів. Це сприяє очищенню слизових оболонок від фібринозного нальоту і продуктів розпаду (автолізу) білків.

Низькомолекулярні органічні компоненти слини включають: сечовину (кінцевий продукт обміну амінокислот і білків), вільні амінокислоти, глюкозу, лактат, піруват, цитрат, нейрамінову кислоту, роданіди (продукти виведення ціанідів з організму), холестерол, вміст яких наведено в таблиці 2. Залишковий азот слини складає 7,7-14,7 ммоль/л і є близьким до його вмісту в сироватці крові. В слині знайдено вітаміни В, С, РР, А, D.

Особливу групу сполук слини складають стероїдні гормони. Зі слиною в ротову порожнину виділяються: глюкокортикоїди, статеві, тиреоїдні гормони, тощо. Слина містить приблизно 10-15% гормонів від їх концентрації у крові. Тому визначення вмісту гормонів у слині є інформативним показником стану наднирників, статевих залоз та гонадотропної функції гіпофіза.

Мінеральні компоненти слини (табл. 3). Особливістю слини є переважання вмісту K^+ (в 4-5 разів) та нижчий вміст Na^+ (в 5-10 разів) в порівнянні з їх вмістом в плазмі крові. Вміст Ca^{2+} в змішаній слині такий саме як у крові – біля 1 ммоль/л. Слина відрізняється високим вмістом фосфату, який в 2 рази перевищує його вміст у крові й складає 3 ммоль/л.

Надзвичайно важливою є роль слини в підтриманні розчинних форм кальцій-фосфатних солей в точках кристалізації. Спеціальні пролінзбагачені білки слини забезпечують існування кальцій-фосфатів у колоїдному стані в розчинах, перенасичених гідроксиапатитом. Вони утримують іони Ca^{2+} і перешкоджають неконтрольованому осадженню кальцію з перенасичених розчинів. Саме завдяки таким білкам слини, які багаті на пролін, тирозин та гістидин і мають високу спорідненість до гідроксиапатитів, процес формування кристалів носить упорядкований характер.

Мікроелементи слини, такі як цинк, мідь та магній є активаторами ферментів білкового, вуглеводного, ліпідного обміну в органах порожнини рота, а фтор, стронцій та ін. беруть участь у процесах мінералізації твердих тканин зубів.

Таблиця 2. Вміст низькомолекулярних органічних речовин у змішаній слині людини та сироватці крові

Компоненти	Вміст	
	Слина	Сироватка крові
Залишковий азот	7,7-14,7 ммоль/л	14,3-28,5 ммоль/л
Сечовина	1,5-2,0 ммоль/л	2,5-8,3 ммоль/л
Вільні амінокислоти	1,5-2,2 ммоль/л	3,5-7,1 мкмоль/л
Глюкоза	0,05-0,10 ммоль/л	3,3-5,5 ммоль/л
Піруват	22,0-45,0 мкмоль/л	34,07-102,2 мкмоль/л
Лактат	0,21-0,44 ммоль/л	0,5-2,2 ммоль/л
Цитрат	10-104 мкмоль/л	88,5-156,1 мкмоль/л
Сіалові кислоти	0,3-0,4 ммоль/л	2,0-2,4 ммоль/л
Холестерол	65-133 мкмоль/л	3,9-6,5 ммоль/л
Ліпідний фосфор	0,4-0,9 ммоль/л	2,26-3,55 ммоль/л
17-оксикортикостероїди	0,03-0,04 мкмоль/л	0,2-0,5 мкмоль/л
Роданіди	0,35-0,50 ммоль/л	-----

Таблиця 3. Вміст мінеральних елементів у змішаній слині людини

Компоненти	Вміст	
	Слина	Сироватка крові
Калій	12,8-18,9 ммоль/л	3,4-5,3 ммоль/л
Натрій	15-20 ммоль/л	130-157 ммоль/л
Кальцій	1-3 ммоль/л	2,3-2,75 ммоль/л
Магній	1,5-2,5 ммоль/л	0,7-1,7 ммоль/л
Фосфор	3,23-5,07 ммоль/л	1-2 ммоль/л
Хлор	8,4 ммоль/л	98-106 ммоль/л
Фтор	0,0024-0,012 ммоль/л	-----
Мідь	0,3-1,1 мкмоль/л	11-24,4 мкмоль/л
Залізо	9 мкмоль/л	12- 32 мкмоль/л
Цинк	8,5-9,5 мкмоль/л	11,5-18,5 мкмоль/л
Літій	1,23-4,04 ммоль/л	0,49-2,02 ммоль/л

Хімічний склад слини відображає загальний стан обміну речовин в організмі. Тому системні та стоматологічні захворювання часто супроводжуються змінами вмісту в слині білків, ферментів, різних метаболітів та мінеральних речовин. Визначення їхнього вмісту в слині використовують для діагностики запальних захворювань та інших хвороб органів порожнини рота. Наприклад, у хворих на цукровий діабет концентрація глюкози в слині підвищена порівняно з нормальною. При цьому ступінь зростання цього показника корелює з важкістю захворювання. Надмірна концентрація глюкози в ротовій рідині при діабеті призводить до розвитку множинного карієсу та пародонтиту.

Важливе значення має метод одержання слини. В умовах спокою виділення слини може коливатись від 0,25 до 0,45 мл/хв (слина стану спокою). При дії зовнішнього подразника виділяється так звана стимульована слина (1,5-2,3 мл/хв), тому необхідно дотримуватись стандартних умов та контролювати можливий вплив зовнішніх та внутрішніх факторів при заборі слини. З метою стимуляції виділення слини найчастіше використовують смакові подразники: лимонну кислоту, аскорбінову кислоту, тощо.

Будова слинних залоз та регуляція слиновиділення

Слинні залози. У ссавців та людини наявні численні дрібні слинні залози у слизовій оболонці губ, щік, твердого та м'якого піднебіння, язика та глотки. Крім того, в них вперше виникли великі парні слинні залози – привушні, підщелепні та під'язичні.

За характеристикою секрету, що виділяється, слинні залози можна поділити на три групи: серозні, або білкові (привушні), слизові (під'язичні) та змішані, або білково-слизові (підщелепні).

Усі слинні залози розвиваються з багатошарового плоского епітелію, який вкриває ротову порожнину ембріона. Великі слинні залози відносяться до розгалужених альвеолярних або альвеолярно-трубчастих, малі - до альвеолярно-трубчастих. Великі залози включають кінцеві секреторні відділи – ацинуси і вивідні протоки (вставні, посмуговані або стріальні, міжчасточкові і загальні). Дрібні залози містять лише кінцеві відділи та вивідні протоки.

До складу кожного ацинуса входять 10-20 секреторних клітин. Ацинуси мають альвеолярну або трубчасто-альвеолярну форму. Серед секреторних клітин розрізняють білкові (сероцити), слизові (мукоцити) та змішані (серомукоцити). Сероцити секретують білки-ферменти, мукоцити – білки-муцини і протеоглікани, серомукоцити – ферменти і муцини. Сероцити формують альвеолярні ацинуси, мукоцити – трубчасті.

Вставні протоки з'єднують декілька ацинусів з посмугованими протоками. Посмуговані протоки збирають секрет з декількох вставних проток, а міжчасточкові – з декількох посмугованих. Міжчасточкові протоки виводять слину до загальної вивідної протоки. Вставні протоки складаються з одного шару плоских або кубічних епітеліальних клітин, посмуговані – з високих призматичних клітин. Міжчасточкові протоки утворюються двошаровим призматичним епітелієм. Загальна вивідна протока складається з багатошарового неороговілого епітелію. Довкола епітеліоцитів ацинусів, вставних і посмугованих проток локалізується міоепітеліальні (кошикові) клітини, які здатні до скорочення.

Ацинуси і протоки оточені ззовні базальною мембраною, яка відділяє їх від сполучної тканини. З зовнішнього боку базальної мембрани розташовані безм'якотні постгангліонарні нервові волокна, які розміщуються групами або поодиноці, зазвичай біля кровоносних судин. Нервові одиночні волокна заходять в проміжки між ацинарними клітинами і інколи містять скупчення синаптичних міхурців. Вважається, що ці міжклітинні волокна являють собою кінцеві, що іннервують гілочки.

Слинні залози містять велику кількість кровоносних судин – сильно васкуляризовані. Завдяки крові, що притікає, секреторні клітини отримують воду, органічні та неорганічні речовини. В залежності від молекулярної маси та розміру молекул, речовини поступають в клітини шляхом піноцитозу, дифузії або за допомогою мембранних транспортних систем, які потребують затрат енергії.

Процес формування рідкої частини секрету слинних залоз має два етапи. В ацинусах залоз здійснюється перший етап утворення слини. Первинний секрет, що продукується ацинусами, є ізотонічним плазмі крові. В первинному секреті знаходяться муцин і α -амілаза, електролітний склад відповідає складу сироватки крові. Активний транспорт електролітів у порожнину аци-

нусів створює локальний осмотичний градієнт для руху води. Так формується первинний ацинарний секрет. Другий етап утворення секрету відбувається в розгалуженій системі проток залоз. В них здійснюється інтенсивний обмін води, активна реабсорбція іонів натрію, секреція калію, хлору, йоду. Ці іони легко проникають через стінку слинних проток. Слина стає гіпотонічною, оскільки реабсорбція натрію супроводжується активним поглинанням хлору. Кінцева осмолярність складає 2/3 від величини осмолярності плазми крові. Склад електролітів слини залежить від швидкості секреції: при збільшенні секреції концентрація Na^+ та Cl^- в слині підвищується, а концентрація K^+ зменшується. Це обумовлено тим, що зі збільшенням току слини зменшується час реабсорбції натрію та секреції калію. В слину проникають також глюкоза та продукти її метаболізму, що утворюються в клітинах проток. Склад первинного секрету суттєво змінюється.

Апікальна мембрана клітин проток має вибіркочувальну проникність для різних речовин, яка змінюється залежно від функціонального стану слинних залоз. Іони після введення їх у кровотік залози проникають через стінки проток протягом декількох секунд.

У залозах з гіпотонічним типом секрету епітелій активно реабсорбує натрій проти концентраційного та електрохімічного градієнтів, за яким пасивно рухається хлор. Внаслідок цього секрет, що виділяється, має низьку концентрацію іонів натрію і хлору. Калій, навпаки, транспортується епітеліальними клітинами у просвіт проток проти концентраційного, але за електрохімічним градієнтом, внаслідок чого слина може мати концентрацію іонів калію більш високу, ніж у сироватці крові.

Регуляція слиновиділення. Секреторна функція слинних залоз та слиновиділення регулюються рефлекторно. Розрізняють безумовно - та умовно-рефлекторні впливи на слиновиділення. Безумовно-рефлекторні впливи виникають внаслідок подразнення рецепторів ротової порожнини харчовими та нехарчовими речовинами. При слабкому подразненні рецепторів ротової порожнини слиновиділення починається через 20-30 с, а при сильному – через 1-3 с. Цей час називається *латентним періодом слиновиділення*.

Від рецепторів ротової порожнини імпульси проводяться в центральну нервову систему аферентними волокнами V, VII, IX та X пар черепно-мозкових нервів. Викликають секрецію слини центри слиновиділення довгастого мозку. Сюди надходять сигнали з ротової порожнини (смакові), носу (запахи) та вищих відділів головного мозку (уявлення про їжу). Електричне подразнення центру слиновиділення супроводжується інтенсивним виділенням слини.

До слинних залоз імпульси проводяться парасимпатичними і симпатичними нервовими волокнами. Парасимпатична іннервація привушних слинних залоз здійснюється волокнами вушно-скроневого нерву, а підщелепних і під'язичних – барабанною струною (відгалуження лицьового нерву). Подразнення парасимпатичних нервових волокон супроводжується інтенсивною секрецією великої кількості рідкої слини з низьким вмістом органічних компонентів, зокрема білка. Тривале подразнення парасимпатичних волокон викликає виснаження слинних залоз: в слині зменшується вміст органічних речовин, в секреторних клітинах зменшується кількість секреторних гранул. Перерізування парасимпатичних волокон тимчасово збільшує секрецію слини (паралітична секреція). Вона сягає максимуму на 7-8 день, через 5-6 тижнів припиняється, а сама залоза зменшується в розмірах.

Симпатична іннервація слинних залоз здійснюється волокнами, що відходять від верхніх шийних симпатичних гангліїв. Подразнення цих волокон посилює утворення в клітинах секреторних гранул і секрецію невеликої кількості в'язкої слини підщелепними та під'язичними залозами. На основі цих фактів робиться висновок про те, що парасимпатичні волокна є секреторними, а симпатичні – трофічними.

Споживання їжі посилює слиновиділення. Спостерігається наступна закономірність щодо різних компонентів їжі. Чим менше води містить їжа, тим більшим є слиновиділення. В слині, яка виділяється у відповідь на харчові подразники, міститься в 4 рази більше органічних сполук, ніж в слині, яка виділяється при потраплянні до рота нехарчових речовин. Слиновиділення зростає при жуванні, сильне слиновиділення викликають кислоти та гіркоти. Під час страху та в стані емоційного стресу кількість слини різко зменшується. Слиновиділення зменшується при виконанні фізичної й розумової роботи і майже припиняється під час сну, при дії наркозу.

Умовно-рефлекторне слиновиділення починається ще до надходження їжі в роту порожнину. Його викликають вид, запах, а також уявлення про їжу. Деякі фармакологічні речовини впливають на слинні залози, змінюючи передачу нервових імпульсів від парасимпатичних і симпатичних нервових закінчень на секреторні клітини. Наприклад, пілокарпін, прозерин стимулюють слиновиділення, а атропін – пригнічує.

Виділення слини тісно пов'язане з віком: у новонароджених у перші тижні слини виділяється мало, але вона містить натрію у два рази більше, ніж слина дорослого. У період прорізування молочних зубів секреція слини значно збільшується. З віком підвищується вміст у слині sIgA. Залежність біосинтезу і секреції ферментів слинними залозами від гормональних впливів наочно проявляється в період статевого розвитку. У літніх людей слиновиділення зменшується.

Порушення слиновиділення

Розлади слиновиділення проявляються у двох формах: гіперсалівації та гіпосалівації.

Гіперсалівація (птиалізм, сіалорея) – збільшення секреції слини слинними залозами. Вона спостерігається при стоматиті, пульпіті, гінгівіті, пародонтиті, одонтогенних запальних процесах, виразковій хворобі шлунка та 12-ти палої кишки, отруєннях свинцем, ртуттю, хворобах ЦНС та периферичної нервової системи, за наявності різних металів в порожнині рота. Наслідком гіперсалівації є втрата компонентів слини, що може привести до виснаження організму. Крім того, надмірне надходження слини слаболужної реакції в шлунок веде до нейтралізації HCl та до порушення травлення білків.

Гіпосалівація (олігоптиалізм) – зменшення секреції слини, яке може виникати внаслідок хірургічних втручань, при гострих інфекційних захворюваннях, зневодненні організму, захворюваннях системи травлення, сильних емоціях, больових синдромах, ендокринних розладах, авітамінозах та захворюваннях нервової системи.

У пацієнтів, які користуються пластинковими протезами, також знижується секреторна активність слинних залоз. Вкрай важка форма гіпосалівації називається - **ксеростомія** – сухість порожнини рота. Вона розвивається при злоякісному білокрив'ї, деяких захворюваннях нервової системи, а також при синдромі Шенгера, для яких характерним є ураження слинних і слізних залоз. Наслідком тривалої гіпосалівації є послаблення фізіологічної ролі слини. Порушення мінералізуючої функції слини викликає демінералізацію зубів і кісткової тканини пародонту та призводить до розвитку карієсу, гінгівіту та пародонтиту.

Недостатність захисної функції слини послаблює імунітет порожнини рота, внаслідок чого виникають запалення слизової оболонки, множинний карієс зубів, а також ураження тканин пародонта – утворюються патологічні зубоясенні кишені та спостерігається остеоліз альвеол. Суттєву роль у механізмі виникнення остеолізу при гіпосалівації відіграє недостатнє виділення із слиною остеотропних факторів – паротину та калікреїну, які сприяють мінералізації зубів і кісткової тканини пародонта.

Недостатність секреції нейропептидів – фактору росту нервів та фактору росту епітелію знижує проліферативну активність клітин епітелію ротової порожнини і його захисну функцію.

Проникнення бактерій у слинні залози на фоні зниження імунітету порожнини рота викликає розвиток сіалоденіту. Погано подрібнена їжа при гіпосекреції слинних залоз і недостатньому утворенні муцину травмує слизову оболонку стравоходу й шлунку та приводить до розвитку запальних процесів.

Біохімічні дослідження слини в діагностиці захворювань

Дослідження слини є досить цінним неінвазивним методом оцінки стану органів порожнини рота та загального організму. Ферменти змішаної слини та зміни їх активності відображають порушення метаболізму органів і тканин порожнини рота при патології.

Пародонтит характеризується підвищенням активності кислої фосфатази, катепсинів Д і В та гіалуронідази. Активація протеолізу при пародонтиті сприяє підвищенню вмісту амінокислот у складі слини. При цьому вміст лізоциму в слині значно зменшується. Хронічний пародонтит супроводжується збільшенням у складі ротової рідини співвідношення альбумінів і глобулінів. Показником клітинного ушкодження при пародонтиті є підвищення концентрації в ротовій рідині продуктів вільнорадикального окислення (гідроперекиси, дієнові кон'югати, малоновий діальдегід).

Аналіз змішаної слини з успіхом використовується для імуноферментної діагностики гепатитів А, В, С, а також для тестування ВІЛ-інфекції. Зниження активності лізоциму в слині спостерігається у хворих на рак шлунка. Визначення α -фетопротеїну в слині використовують для діагностики раку печінки. При системному червоному вовчаку рівень специфічних IgA в слині добре корелює з його вмістом у сироватці крові. Діагностика порфірій можлива на підставі визначення порфіринів у слині. У хворих на цукровий діабет інформативними діагностичними тестами є вимірювання активності цитозольних ферментів (ЛДГ, АсАТ і АлАТ) та імунореактивного інсуліну в змішаній слині.

Визначення стероїдних та пептидних гормонів є перспективним методом діагностики дисфункцій ендокринних залоз, стресорних реакцій та циркадних ритмів.

Склад слини залежить від характеру харчування, віку, стану організму та інших факторів. Існує кореляція між вмістом у слині і сироватці крові алкоголю, нікотину, наркотиків, пестицидів та інших токсичних речовин. Це необхідно враховувати при заборі та зберіганні слини для дослідження і клінічної оцінки її показників.

Нормативи біохімічних показників, знання яких є обов'язковим

№	Показник	Вміст в плазмі крові в нормі
1	Глюкоза	3,3-5,5 ммоль/л
2	Загальний холестерол	менше 5,0 ммоль/л
3	Альфа-холестерол (холестерол ЛПВЩ)	вище 1,1 ммоль/л
4	Тригліцериди	менше 1,7 ммоль/л
5	Гомоцистеїн	менше 15 мкмоль/л
6	pH крові	7,36-7,44
7	Натрій	135-155 ммоль/л
8	Калій	3,5-5,5 ммоль/л
9	Кальцій	2,3-2,5 ммоль/л
10	Фосфати	1-2 ммоль/л
11	Загальний білок	65-85 г/л
12	Альбуміни	40-50 г/л
13	Глобуліни	20-35 г/л
14	Фібриноген	2-4 г/л
15	Залишковий азот	14-28 ммоль/л
16	Аміак	25-40 мкмоль/л
17	Сечовина	3,3-8,3 ммоль/л
18	Сечова кислота	0,2-0,3 ммоль/л
19	Білірубін загальний	8,5-20,5 мкмоль/л
20	Білірубін прямий	2,0-5,0 мкмоль/л
21	Білірубін непрямий	6,5-15,5 мкмоль/л
	Показник	Активність у нормі
1	Амілаза в сечі за Вольгемуттом	16-64 од.
2	Аланінамінотрансфераза (АЛТ) в сироватці крові за методом Райтмана-Френкеля	0,1- 0,68 ммоль/(год·л)
3	Аспартатамінотрансфераза (АСТ) в сироватці крові за методом Райтмана-Френкеля	0,1-0,45 ммоль/(год·л)