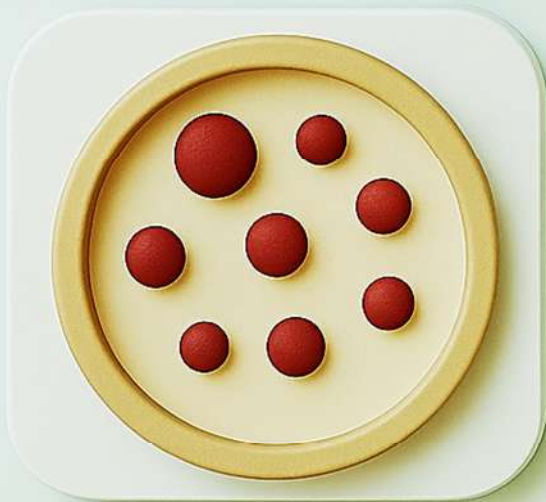


ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

МОДУЛЬ 1:

ЗАГАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ



УДК 616-092 (075.8)

П 20

Рекомендовано до друку Вченою радою Буковинського державного медичного університету як навчально-методичний посібник на електронному носії для студентів 3 курсу спеціальності І2 «Медицина» (протокол № 9 від 29 травня 2025 року).

Автори: проф. Роговий Ю.Є., доц. Ходоровський В.М., доц. Ліснянська Н.В., доц. Слободян К.В., доц. Дорошко В.А., доц. Ходоровська А.А., ст.викл. Колеснік О.В., ас. Перепелюк М.Д.

Рецензенти:

РЕГЕДА Михайло Степанович - доктор медичних наук, професор, ректор Львівського медичного інституту, академік Академії наук Вищої Школи України, заслужений працівник освіти України, лауреат нагороди Ярослава Мудрого, Кавалер Ордена «за розбудову освіти», лауреат премії Ф.Г.Яновського НАН України, лауреат премії М.Д.Стражеска НАН України, завідувач кафедри патологічної фізіології Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького», почесний професор Буковинського державного медичного університету.

ГУДИМА Арсен Арсенович - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри екстреної та симуляційної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського" МОЗ України.

Навчально-методичний посібник на електронному носії «Патофізіологія. Модуль 1: Загальна патологія (Автори: Роговий Ю.Є., Ходоровський В.М., Ліснянська Н.В., Слободян К.В., Дорошко В.А., Ходоровська А.А., Колеснік О.В., Перепелюк М.Д.).Чернівці: БДМУ, 2025. 336 с.

За загальною редакцією професора Юрія РОГОВОГО

Навчально-методичний посібник на електронному носії спрямований на удосконалення теоретичних знань студентів з дисципліни «Патологічна фізіологія», що входить до структури Етапу 1 ЄДКІ: Крок 1 та англійська мова професійного спрямування спеціальності І2 «Медицина». Структуровані за темами практичних занять, конспекти з елементами експресії найбільш вагомих положень патологічної фізіології, що входять до структури Модуля 1:Загальна патологія, стануть корисною основою для досягнення таких ключових показників ефективності роботи кафедри: успішне складання інтегрованих тестових іспитів Крок 1 з навчальних дисциплін, які викладаються кафедрою не менше як 90% для вітчизняних здобувачів вищої освіти.

ISBN: 978-617-519-174-3

© Автори, 2025

© БДМУ, 2025

ПЕРЕДМОВА

Патофізіологія є однією з ключових фундаментальних наук, яка пояснює загальні закономірності виникнення, розвитку та завершення хвороб. Її важливість полягає у здатності поєднувати теоретичні знання з практикою, створюючи підґрунтя для клінічних дисциплін. Завдяки міждисциплінарному підходу, ця наука використовує досягнення таких галузей, як анатомія, фізіологія, біохімія, імунологія тощо, щоб глибше дослідити механізми патологічних процесів.

Головні принципи патофізіології включають: Комплексне мислення, яке дозволяє враховувати вплив хвороб на декілька систем організму одночасно. Динамічність, тобто здатність вивчати не лише сам факт патології, а й її розвиток та можливі ускладнення. Клінічне застосування, що дає змогу лікарям краще інтерпретувати симптоми та формувати персоналізовані підходи до лікування. Наукова база, завдяки якій можливе проведення досліджень, що відкривають нові шляхи до розуміння хвороб.

Виходить у світ навчально-методичний посібник на електронному носії, який направлений на покращання засвоєння навчального матеріалу з дисципліни “Патологічна фізіологія” та буде сприяти формуванню у студентів основ клінічного інтегративного критичного патофізіологічного мислення.

Основна мета написання навчально-методичного посібника колективом кафедри патологічної фізіології БДМУ - удосконалення теоретичних знань студентів з дисципліни «Патологічна фізіологія», що входить до структури Етапу 1 ЄДКІ: Крок 1 та АМПС спеціальності І2 «Медицина».

Структуровані за темами практичних занять, конспекти з елементами експресії найбільш вагомих положень патофізіології, будуть суттєвим фундаментом для досягнення ключових показників ефективності роботи кафедри як успішне складання інтегрованих тестових іспитів Крок 1 з навчальних дисциплін, які викладаються кафедрою не менше як 90% для вітчизняних здобувачів вищої освіти.

Навчально-методичний посібник на електронному носії буде сприяти впровадженню інтенсивних технологій в навчальному процесі з реалізацію компетентнісного підходу, дасть можливість сформувати внутрішні установки позитивної мотивації, підвищити стресостійкість, покращити якість оцінювання та забезпечити зворотній зв'язок результатів навчання і освітнього процесу.

Запропонований навчальний посібник буде сприяти своєчасному оновленню та покращанню якості інформаційного контенту нового серверу дистанційного навчання (<https://eosvita.bsmu.edu.ua/>).

ЗМІСТ (Перелік конспектів)
Модуль 1. ЗАГАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ:

1. ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧІ ТА МЕТОДИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ. ВЧЕННЯ ПРО ХВОРОБУ.	С. 5-22.
2. ВЧЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ. ПАТОГЕННА ДІЯ ФІЗИЧНИХ ФАКТОРІВ.	С. 23-39.
3. ПАТОГЕНЕЗ.	С. 40-51.
4. ПАТОЛОГІЯ РЕАКТИВНОСТІ. ПОРУШЕННЯ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ.	С. 52-75.
5. АЛЕРГІЯ.	С. 76-93.
6. ПРАКТИЧНІ НАВИЧКИ. ЗАГАЛЬНА НОЗОЛОГІЯ. ПАТОГЕННА ДІЯ ФАКТОРІВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА.	С.94-98.
7. ПАТОФІЗІОЛОГІЯ КЛІТИНИ. КЛІТИННЕ ПОШКОДЖЕННЯ.	С.99-121.
8. ПОРУШЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ І МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ.	С. 129-148.
9. ЗАПАЛЕННЯ.	С. 149-161.
10. ГАРЯЧКА.	С.162 -178.
11. ГІПОКСІЯ.	С.179-191.
12. ШОК.	С.192-207.
13. ПРАКТИЧНІ НАВИЧКИ.	
ТИПОВІ ПАТОЛОГІЧНІ ПРОЦЕСИ.	С. 208-211.
14. ПОРУШЕННЯ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ.	С. 212-232.
15. ПОРУШЕННЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СТАНУ.	С.233-251.
16. ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНІВ.	С. 252-272.
17. ПОРУШЕННЯ ЖИРОВОГО ОБМІНУ.	С. 273-294.
18. ПОРУШЕННЯ БІЛКОВОГО ОБМІНУ.	С.295-317.
19. ПРАКТИЧНІ НАВИЧКИ.	
ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ ОБМІНІВ РЕЧОВИН.	С.318-320
МОДУЛЬ 1.	С.321-330.
КРИТЕРІЇ ОЦІНЮВАННЯ УСПІШНОСТІ СТУДЕНТІВ	С.331-331
ЛІТЕРАТУРА	С.332-333.

Конспект на тему № 1

"Предмет, задачі та методи патологічної фізіології. Вчення про хворобу"

Патофізіологія — це наукова дисципліна, яка вивчає закономірності виникнення, розвитку та завершення хворобливих процесів. Назва походить від грецьких слів «**pathos**» — страждання, хвороба, і «**logos**» — наука. На відміну від клінічних дисциплін (терапія, хірургія, акушерство тощо), які розглядають хворобу у конкретного пацієнта, патофізіологія досліджує її на більш узагальненому рівні.

Виділяють **чотири рівні** абстракції у вивченні хвороби:

1. **I рівень** — індивідуальний підхід до конкретного хворого: діагностика, лікування, профілактика.
2. **II рівень** — аналіз хвороб як окремих нозологічних форм (наприклад, грип, цукровий діабет) із вивченням їхніх етіології, патогенезу та клінічної картини.
3. **III рівень** — вивчення типових патологічних процесів (запалення, шок, гіпоксія тощо), що мають спільні закономірності незалежно від причини.
4. **IV рівень** — філософське узагальнення поняття хвороби: що є хвороба як явище.

Патофізіологія зосереджується переважно на **II, III та IV** рівнях, надаючи теоретичну основу для клінічної медицини, слугуючи містком між практикою та загальною медичною філософією.

Тобто патофізіологія – це методологія для конкретних клінічних дисциплін, теоретичний фундамент і філософія медицини (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Методологічне значення патофізіології як теоретичного фундамента і філософії медицини.

Розділи патофізіології:

Нозологія — загальне вчення про хворобу.

Типові патологічні процеси — загальні механізми патології (наприклад, гарячка чи порушення обміну речовин).

Спеціальна патофізіологія — дослідження змін в окремих системах організму (нервовій, серцево-судинній, травній та ін.).

На рис. 1.2 наведено обґрунтування суті **“Клінічної патофізіології”**.



Рис. 1.2. Три складові елементи клінічної патофізіології.

ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ:

- **Клінічний** — спостереження за пацієнтом, аналіз функціональних і біохімічних показників.
- **Експериментальний** — фундаментальні дослідження, часто на тваринах, для розуміння механізмів хвороб.
- **Епідеміологічний** — аналіз поширення захворювань і факторів ризику.
- **Анатомічний** — дослідження структурних змін в органах і тканинах.

Класична патофізіологія значною мірою ґрунтується на експериментальних дослідженнях на тваринах, що є її ключовою відмінністю від клінічних напрямів медицини. Якщо лікар у своїй діяльності орієнтується на безпосередню взаємодію з пацієнтом, дотримуючись принципу «**Іди до ліжка хворого**» та

керуючись етикою **«Primum non nocere»** (передусім не зашкодь), то патофізіолог більше занурений у фундаментальні механізми патології, які досліджуються у лабораторних умовах. Замість клінічної практики патофізіологи слідує гаслу **«Іди від ліжка хворого до лабораторії»**, тобто зосереджуються на виявленні глибинних закономірностей патологічних процесів шляхом моделювання хвороб на тваринах. Численні відкриття в медичній науці були зроблені саме завдяки експериментам. Наприклад: **І.І. Мечников** виявив явище **фагоцитозу** на прикладі **морської зірки**; **Ф. Мажанді** обґрунтував **нервово-трофічну концепцію запалення**, досліджуючи рогівку ока **кролика** після перетину трійчастого нерва.

Основні методи експерименту в патофізіології.

Патофізіологічний експеримент може включати:

- видалення органів хірургічними чи фармакологічними засобами;
- цілеспрямоване подразнення тканин;
- введення хімічних речовин;
- пересадку органів і тканин, включно з ізольованими структурами;
- застосування методів культури тканин;
- використання принципів порівняльної патології (вивчення міжвидових відмінностей).

Основні етапи патофізіологічного дослідження.

- Формування робочої гіпотези та визначення мети експерименту.
- Вибір методики та об'єкта дослідження.
- Побудова плану експерименту й його реалізація.
- Аналіз та інтерпретація отриманих результатів.

Нозологія: поняття про хворобу.

Нозологія (від грец. *nosos* – хвороба, *logos* – вчення) – це розділ патофізіології, який займається вивченням природи хвороби, її форм і критеріїв. Однією з головних труднощів у визначенні хвороби є неоднозначність самого поняття **"норма"**.

У **1946** році **Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ)** запропонувала таке визначення здоров'я: **"Здоров'я – це не просто відсутність захворювань чи фізичних вад, а стан повного фізичного, психологічного та соціального благополуччя."** Це трактування акцентує на багатовимірному характері здоров'я та

його тісному зв'язку з якістю життя, адаптацією та соціальною функціональністю.

Здоров'я – це стан організму, в якому спостерігається відповідність структури і функції, а також здатність регуляторних систем підтримувати постійність складу внутрішнього середовища – **гомеостаз (Клод Бернар)**.

Параметри гомеостазу: концентрація глюкози в плазмі крові: 4,4–6,6 ммоль/л; кількість еритроцитів: $4,5 - 5,5 \cdot 10^{12}/л$; pCO_2 артеріальної крові 40 мм рт.ст. Водночас, гомеостаз поняття динамічне. Навантаження глюкозою 75 г (рис.1.3).

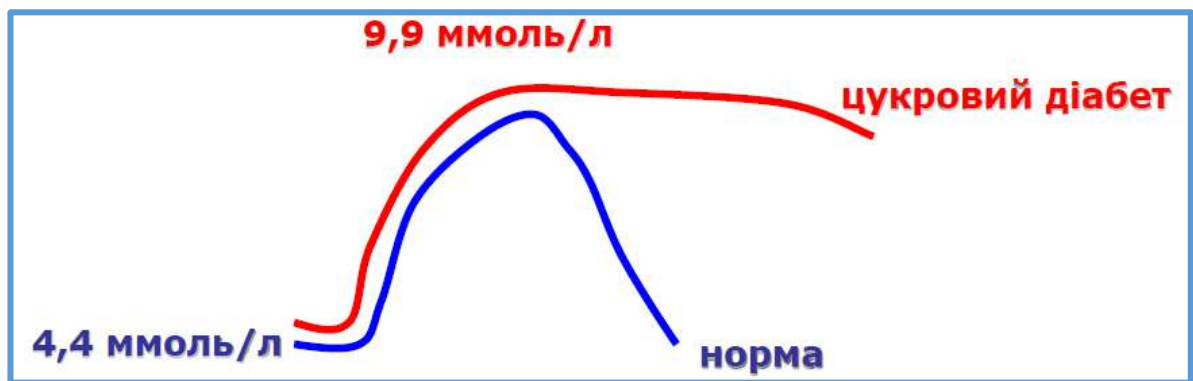


Рис. 1.3. Демонстрація динамічності поняття "гомеостаз" на прикладі навантаження глюкозою 75 г у здорової людини та за умов цукрового діабету.

ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ "НОРМА"

Поняття "**норми**" у медицині має кілька трактувань, які залежать від методологічного підходу:

Статистичне тлумачення розглядає норму як середньостатистичне значення певного показника, що найчастіше зустрічається серед представників здорової популяції. В цьому контексті, те, що властиве більшості – визнається нормальним.

Фізіологічний підхід розуміє норму як оптимальний рівень функціонування організму, при якому забезпечуються стабільність внутрішнього середовища та ефективне пристосування до умов існування. Інакше кажучи, це такий стан, який сприяє найбільш гармонійному розвитку і життєдіяльності.

На рис. 1.4. продемонстрований **каскадний механізм вікової дезадаптації** до впливу гравітації, що **виключає принцип повного фізичного, психологічного та соціального добробуту**.

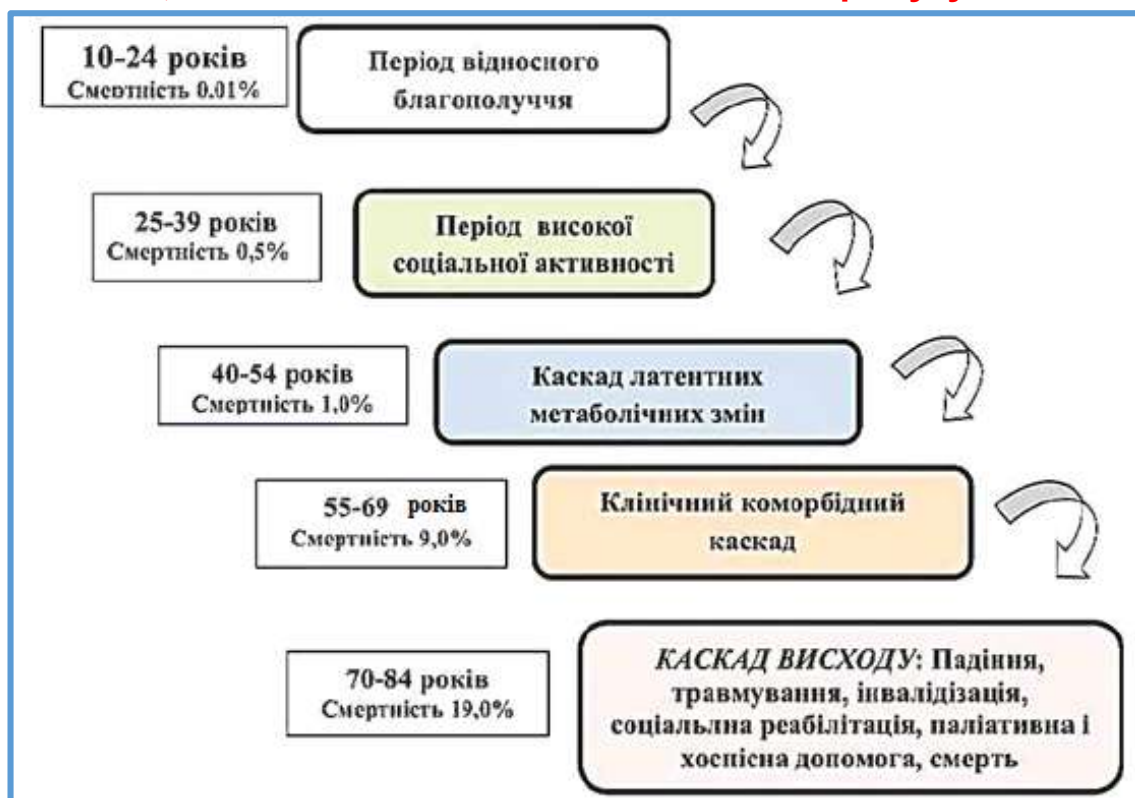


Рис. 1.4. Каскадний механізм вікової дезадаптації до впливу гравітації, що виключає принцип повного фізичного, психологічного та соціального добробуту [Основи теорії медицини: монографія. А.І.Гоженко, В.С.Бірюков, О.А.Гоженко, Л.І.Ковальчук, Б.А.Насібуллін, Н.С.Бадюк, Л.М.Шафран; під заг. ред. А.І.Гоженка. Одеса: Фенікс, 2024. С. 44].

ГОМЕОСТАЗ - це просторово-часовий, стабільно-динамічний регульований стан організму в процесі його пристосування до навколишнього середовища, що забезпечує максимально можливі умови існування організму за умов здоров'я чи хвороби.

3 рівні гомеостазу:

I рівень – просторово-часовий розвиток організму, стабільність динаміки розвитку ембріона, дорослого стану, старіння, тривалості життя.

II рівень – біологічні функції організму (енергетичний гомеостаз, репродуктивний гомеостаз).

III рівень – функціональні підсистеми (клітина, біологічні рідини та їх компоненти).

На рис. 1.5. наведені антропогенні чинники формування просторово-часового континіуму в людини. Горизонтальні лінії відображають ступінь злиття детермінантів у різні періоди життя людини.

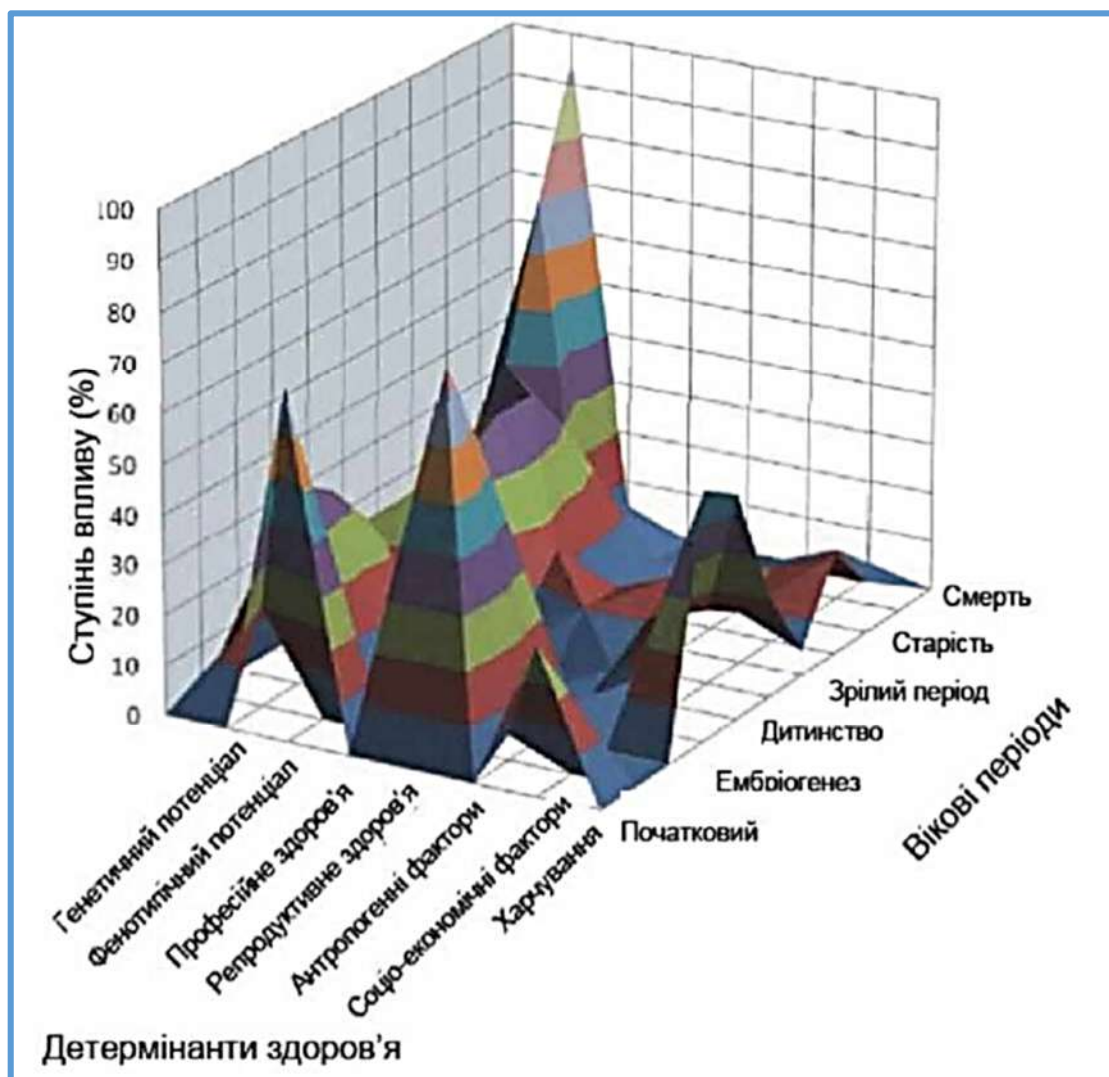


Рис. 1.5. Антропогенні чинники формування просторово-часового континіуму в людини. Горизонтальні лінії відображають ступінь злиття детермінантів у різні періоди життя людини. [Основи теорії медицини: монографія. А.І.Гоженко, В.С.Бірюков, О.А.Гоженко, Л.І.Ковальчук, Б.А.Насібуллін, Н.С.Бадюк, Л.М.Шафран; під заг. ред. А.І.Гоженка. Одеса: Фенікс, 2024. С. 23].

КІЛЬКІСНА ОЦІНКА АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ. Стан функціональних резервів організму, зокрема системи кровообігу, можна виміряти за допомогою математичного підходу, запропонованого **Р.М. Баєвським**. Цей метод дозволяє об'єктивно оцінити рівень напруження адаптаційних механізмів на основі кількох фізіологічних параметрів. Формула для розрахунку **резервів адаптації (РА)**:

$$РА=0,011 \times ЧСС + 0,014 \times САТ + 0,008 \times ДАТ + 0,014 \times В + 0,009 \times М - 0,009 \times L - 0,27$$

ЧСС – частота серцевих скорочень у стані спокою (ударів на хвилину); **САТ** – систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.); **ДАТ** – діастолічний тиск (мм рт. ст.); **В** – вік людини (років); **М** – маса тіла (кг); **L** – зріст (см).

Інтерпретація результатів:

- **≤ 2,1 умовних одиниць** – показує гарний рівень адаптації, регуляторні механізми функціонують ефективно з мінімальним навантаженням.
- **2,11 – 3,2 ум. од.** – свідчить про помірне напруження адаптаційних систем, організм зберігає рівновагу, але ціною підвищеної активації регуляторних функцій.
- **3,21 – 4,3 ум. од.** – адаптація є незадовільною, компенсаторні резерви майже вичерпані, підтримка гомеостазу потребує значних зусиль.
- **> 4,3 ум. од.** – означає зрив адаптації: системи регуляції не справляються, стабільність внутрішнього середовища порушена.

ВАЛЕОЛОГІЯ – наука про роль соціальних, психологічних та біоенергетичних факторів у забезпеченні збереження здоров'я людини.

Що таке хвороба взагалі?

К.Маркс “Хвороба – це обмежене в своїй свободі життя”

Якщо здорова люди з'їсть шоколад “Корона”, то крім задоволення вона нічого не отримає. Якщо ту же “Корону” з'їсть хворий на тяжку форму цукрового діабету, то крім діабетичної коми він також нічого не отримає.

Хвороба – це нова якість організму людини, яка підпорядкована закону діалектики переходу кількісних змін у якісні.

Р. Вірхов - визначення хвороби:

Гетерометрія – (не ті розміри: анемія – зменшення кількості клітин, пухлина - збільшення).

Гетеротопія – (не в тому місці: мієлобласти в крові при лейкозі, де їх не має в нормі).

Гетерохронія – (не в свій час – поява мегалобластів при B_{12} фолієводефіцитній анемії в дорослих, в той час як у нормі вони бувають тільки в ембріонів).

Згідно даних **М.Н.Зайко**, **хвороба** - це порушення нормальної життєдіяльності організму за впливу на нього ушкоджуючих агентів із гальмуванням його пристосувальних можливостей.

Найбільш досконалим **визначенням “хвороби”** є інформація зі старого підручника патофізіології **Д.О. Альперна**: хвороба – це складна реакція організму на вплив хвороботворного агента, якісно новий процес життєдіяльності, що виникає в результаті розладу взаємодії організму із навколишнім середовищем та характеризується:

а) обмеженням чи порушенням регуляції функцій,
б) пристосування,
в) зменшенням працездатності і корисної трудової діяльності.

При **хворобі** **гальмується здатність організму пристосовуватися до навколишнього середовища**, **знижується працездатність.**

Хвороба – єдність реакцій захисту і ушкодження, які І.П.Павлов називав: 1) фізіологічний захід проти хвороби, 2) власне патологічним або поломом.

Приклади взаємозв'язку ушкодження та захисно-компенсаторних реакцій. **Абсцес: одночасне ушкодження і захист.** Абсцес — типовий приклад поєднання деструктивних і захисних змін: з одного боку — пошкодження тканин (альтерація), біль, гнійне запалення з накопиченням ексудату. З іншого — формування запального бар'єра, який ізолює вогнище і перешкоджає поширенню токсинів. Факт: якщо ввести у

порожнину абсцесу смертельну дозу стрихніну, системного отруєння не відбудеться, оскільки токсин не проникає крізь бар'єр. Клінічне значення: при лікуванні абсцесу не можна бездумно застосовувати глюкокортикоїди, бо вони послаблюють запальний бар'єр і можуть сприяти розвитку сепсису. У той же час, при ревматизмі, який має аутоімунну природу, застосування глюкокортикоїдів доцільне — воно перешкоджає ураженню серця. **Гарячка: двояка роль залежно від контексту.** При грипі температура до 38°C має захисний характер: Активує фагоцитоз і синтез інтерферонів; Порушує реплікацію вірусу; Підвищує неспецифічну опірність організму. При інфаркті міокарда, навпаки, температура 41°C вже шкодить: Кожен підйом температури на 1°C прискорює ЧСС на ~10 ударів/хв; Це скорочує діастолу, що знижує коронарний кровотік; В результаті — посилення ішемії, дистрофії й збільшення зони некрозу.

Хвороба як діалектичний процес (закон заперечення заперечення). Розвиток міопії у підлітковому віці супроводжується видовженням очного яблука — це патологічна адаптація. З віком настає пресбіопія (втрата еластичності кришталика), що частково компенсує короткозорість. В результаті зір нормалізується, але фізіологічний стан ока відновити неможливо — формується новий, змінений стан.

“Хвороба – життєдіяльність людини за умов ушкодження, компенсація якого за рахунок генетично визначених і фенотипово реалізованих адаптаційних реакцій забезпечує пристосування організму до навколишнього середовища, обмежене порівняно до стану здоров'я.”

проф. Анатолій ГОЖЕНКО

Передхвороба характеризується максимальним напруженням захисних адаптаційних реакцій організму у відповідь на дію того чи іншого чинника, які при цьому ще не викликають розвиток реакцій ушкодження.

СТАДІЇ ХВОРОБИ:

- латентний період,
- продромальний період,
- період виражених проявів або розпалу хвороби,

- завершення хвороби (видужання – повне й не повне, перехід у хронічну форму, смерть).

Динаміка хвороби наведена на рис. 1.6, яка може завершитися повним одужанням, не повним одужанням, одужанням з підвищенням адаптаційних резервів організму чи його загибелю.

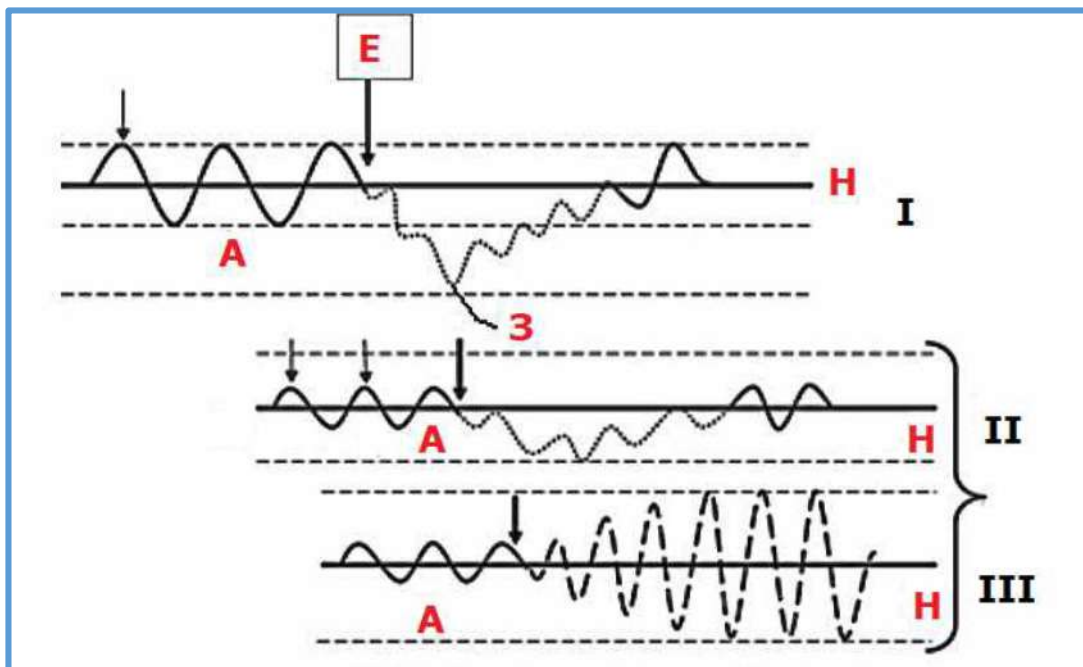


Рис. 1.6. Динаміка хвороби може завершитися повним одужанням (I), не повним одужанням (II), одужанням з підвищенням адаптаційних резервів організму (III) чи його загибелю (З). А – адаптація, Е – етіологія, Н – норма. [Основи теорії медицини: монографія. А.І.Гоженко, В.С.Бірюков, О.А.Гоженко, Л.І.Ковальчук, Б.А.Насібуллін, Н.С.Бадюк, Л.М.Шафран; під заг. ред. А.І.Гоженка. Одеса: Фенікс, 2024. С. 112].

ОСНОВНІ ТЕРМІНИ ПАТОЛОГІЇ

Патологічний процес – це впорядкована послідовність змін, яка виникає в організмі у відповідь на дію ушкоджувального фактора. Він охоплює як порушення нормальних функцій, так і активацію компенсаторно-захисних механізмів, що спрямовані на відновлення гомеостазу.

Патологічний стан – тривалий або стабільний відступ від фізіологічної норми, що зазвичай має шкідливий вплив на життєдіяльність організму.

Патологічна реакція – відповідь організму на зовнішній або внутрішній подразник, яка є надмірною, непропорційною або

позбавленою адаптивного значення.

Ремісія (від лат. *remissio* – послаблення) – це етап хвороби, при якому спостерігається тимчасове полегшення стану, ослаблення або повне зникнення симптомів, що вказує на зупинку або регрес патологічного процесу.

Рецидив (від лат. *recidivus* – повернення) – відновлення ознак захворювання після періоду покращення або зникнення симптомів, що свідчить про поновлення хворобливого процесу.

Ускладнення – розвиток нового патологічного процесу на тлі основного захворювання, який не є типовим для перебігу цієї хвороби, але виникає як результат змін, спричинених первинною патологією.

ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ ХВОРОБ

Нині налічується близько **чотирьох тисяч хвороб** (нозологічних форм), з яких майже 2500 мають спадкову основу. Кількість їх увесь час змінюється. Одні хвороби зникають, інші з'являються. Зокрема, променева хвороба не існувала, поки не було застосоване рентгенівське випромінювання.

В основу чинної Міжнародної класифікації хвороб покладено кілька критеріїв.

1. Етіологічний – ґрунтується на спільності причини для групи хвороб (хвороби набуті та спадкові, інфекційні та неінфекційні).

2. Топографоанатомічний – розглядає хвороби на рівні органів і систем (хвороби серця, органів дихання, крові, нирок, печінки, ендокринні). Дана класифікація не раз зазнавала істотної критики тому, що хвороби органа зазвичай не буває, будь-яке місце ушкодження закономірно втягує в реакцію весь організм. Водночас ця класифікація зручна у практиці, відповідає сучасній тенденції до спеціалізації лікарської допомоги. Зазначена класифікація поєднується з класифікацією за функціональними системами: хвороби системи крові, нервової, ендокринної, імунної систем та ін.

3. За віком і статтю – хвороби **дитячого** (зокрема перинатального) і **старечого** віку. Так, геронтологія і гериатрія виділились у самостійні науки, роль яких зростає у зв'язку зі збільшенням тривалості життя населення та кількості осіб

похилого віку. Спеціальним розділом медицини є гінекологія. Так само існують хвороби в осіб чоловічої статі.

4. Екологічний – оцінює роль умов існування людини у виникненні хвороб. Атмосферний тиск, сонячне освітлення, температура повітря, світло і темрява, вміст макро- і мікроелементів у питній воді, ґрунті, продуктах харчування впливають на стан здоров'я населення певних регіонів. У зв'язку з цим виділяють хвороби Крайньої Півночі, помірного клімату, тропічні хвороби. Це крайова, або географічна, патологія (малярія, серпоподібноклітинна анемія, ендемічний зоб, подагра, флюороз та ін.).

5. За спільністю патогенезу – хвороби алергічної, запальної, пухлинної природи.

6. Соціальний – хвороби професійні, воєнного часу, цивілізації.

7. За характером перебігу – гострі та хронічні хвороби.

8. Залежно від методів лікування – хвороби терапевтичного, хірургічного, профілю.

У Міжнародній класифікації виділено 21 клас хвороб переважно за топографоанатомічним принципом. Детальнішу розробку класифікацій хвороб відповідних класів здійснюють експерти ВООЗ, враховуючи й інші наведені принципи.

ТЕРМІНАЛЬНІ СТАНИ: СТАДІЇ ЗГАСАННЯ ЖИТТЄВИХ ФУНКЦІЙ. Термінальний стан – це граничний, але потенційно зворотний період поступового припинення основних життєвих функцій організму. Він передуює остаточній смерті й складається з кількох послідовних фаз: **преагонії, термінальної паузи, агонії, клінічної та біологічної смерті.**

Преагонія. Початкова фаза термінального стану, що передуює агонії. Її тривалість може варіюватися від кількох годин до діб. Клінічно проявляється: вираженою задишкою, зниженням артеріального тиску до 60 мм рт. ст. або нижче, тахікардією, пригніченням функцій центральної нервової системи, затуманенням свідомості. Після короткої **термінальної паузи** цей стан переходить у фазу агонії.

Агонія. (грец. *agonia* – боротьба) – стадія глибокого порушення життєвих функцій, яка безпосередньо передуює смерті. В цей момент: функції кори головного мозку згасають,

активується довгасти́й мозок, включаються останні захисно-пристосувальні реакції, які, однак, уже втрачають свою ефективність, виникають судоми, різкі порушення дихання (так зване **«гаспінг-дихання»** – неефективні, рідкісні вдихи з паузами). Тривалість агонії – зазвичай **2–4** хв, але в окремих випадках може бути довшою.

Клінічна смерть. Цей етап настає після зупинки серцевої діяльності та дихання, але до незворотних змін у головному мозку. Обмін речовин у тканинах ще зберігається, тому за своєчасного втручання можливо повернення до життя.

Базові принципи реанімації (за алгоритмом ABC):

Airway open (відновити прохідність дихальних шляхів),

Breath for victim (штучне дихання),

Circulation his blood (непрямий масаж серця).

Біологічна смерть. Остаточний і незворотний стан, що супроводжується повним припиненням усіх життєвих функцій. Це заключна стадія індивідуального існування організму.

Патофізіологію визнав світ. Проводяться міжнародні конгреси з патофізіології. Зокрема, на **5-му Міжнародному конгресі патофізіологів - June 28 – July 1, 2006 Beijing, China** була прийнята **Декларація про роль і місце патофізіології в біомедичній культурі**. 6 КОНГРЕС. ISP-2010. МОНРЕАЛЬ. КАНАДА. 7 КОНГРЕС. ISP-2014. РАБАТ. МАРОККО. 8 МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС ПАТОФІЗІОЛОГІВ, 5-8 вересня 2018, БРАТИСЛАВА, СЛОВАКІЯ. На рис. 1.7 наведена обкладинка програми 5-го Міжнародного конгресу патофізіологів.

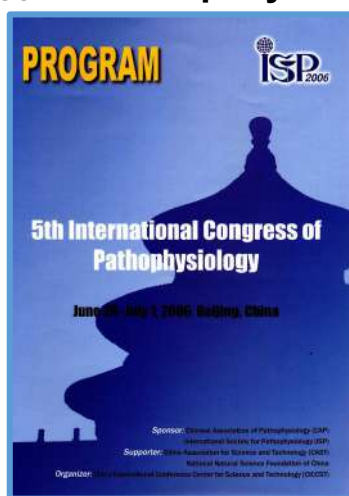


Рис. 1.7 Обкладинка програми 5-го Міжнародного конгресу патофізіологів.

**ДЕКЛАРАЦІЯ ПРО РОЛЬ І МІСЦЕ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ
В БІОМЕДИЧНІЙ КУЛЬТУРІ, ПРИЙНЯТА НА 5-МУ
МІЖНАРОДНОМУ КОНГРЕСІ ПАТОФІЗІОЛОГІВ
(JUNE 28 - JULY 1, 2006 BEIJING, CHINA):**

1. Вивчення послідовності людського геному та пов'язаних з цим передових молекулярних досліджень, прогрес у біофізиці, так само, як і в галузі комп'ютерних технологій підкреслює важливість горизонтальних і вертикальних зв'язків у викладанні/вивченні медичних дисциплін. **Інтегративність патофізіології** є потужним знаряддям у пошуку та розумінні патобіологічної природи, як основи для клінічного аналізу та правильного розуміння хвороби.

2. Патофізіологічний аналіз **інтегративності** регулюючих гомеостаз і гомеодинаміку процесів в організмі та взаємозв'язку між ними, наближає до цілісного сприйняття та повнішого розуміння етіології та патогенезу хвороб. Нові важливі біомедичні принципи об'єднання клінічних і доклінічних знань орієнтують студентів у напрямку доказової медицини.

3. Швидке розповсюдження наукових знань щодо різноманітних аспектів цілого комплексу патобіологічних явищ усе частіше дозволяє отримати кількісну оцінку важливих процесів у **системній інтеграції** організму. Усвідомлення первинних, вторинних і менш очевидних патогенних механізмів веде до розуміння внутрішньої послідовності природнього перебігу хвороби.

4. Інтегративність викладання/вивчення патофізіології збільшує наполегливість студентів у здобутті та засвоєнні теоретичних знань і практичних навичок. **Інтегративність** веде до кращого усвідомлення та засвоєння знань, а також розуміння підпорядкованості механізмів хвороби (молекулярних, біофізичних, клітинних, органних, системних, епідеміологічних), **комплексного погляду** на морфологічні, біохімічні, генетичні та клінічні знання.

5. Для успішного проведення реформ у галузі біомедичних навчальних програм слід дотримуватись та реалізовувати належні патофізіологічні викладацько-навчальні стратегії. Міжнародне патофізіологічне товариство

рекомендує, що не менш, ніж **8 %** від загального об'єму навчальних годин слід присвятити патофізіологічному аналізу хвороби, стану передхвороби та умовам їх розвитку. В оптимальному випадку, половина цих годин повинна вміщувати загальну патофізіологію, що має справу з загальними концепціями, принципами і моделями етіології та патогенезу.

6.Розуміння складних явищ включає в себе узагальнення даних, отриманих із різних джерел (з метою повнішого розуміння їх суті). Подальше усвідомлення досягається шляхом наполегливості, повторення та постійного звернення до різних джерел, призводячи, таким чином, до більшого уточнення та глибшого сприйняття. В патофізіології таке тонке проникнення у суть включає визнання **прямого та зворотного контуру в етіології та патогенезі**.

7.Методи, що використовуються в процесі викладання-вивчення патофізіології не повинні ігнорувати паралельні та контекстуальні механізми, а також можливі місця патогенетичного розгалуження під час розгляду головних патогенетичних ланок. Реалізація такого патогенетичного аналізу - це істотна та надійна основа діагностичного та терапевтичного втручання, а також профілактичних заходів.

8.Прийняття **комплексного підходу** у процесі набуття та осмислення знань дає можливість логічно синтезувати структури із неоднорідними даними. Такий підхід однаково стосується вивчення загальної та спеціальної патофізіології, і повинен використовуватись в різних формах викладання/вивчення, а саме - класичних семінарах, проблемних навчальних модулів, практичних і клінічних циклах.

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ – використання **нанотехнологій** та можливостей **штучного інтелекту**. На рис. 1.8 продемонстровано співвідношення **еритроцита з наночастинкою - роботом**. Для досягнення поставленої мети доцільно скористатися розробкою групи ІТ-компаній Netpeak Group - безплатним курсом «Від початківця до експерта в ШІ», який дає можливість здобути базові знання в галузі штучного інтелекту та розвинути цифрову компетентність.

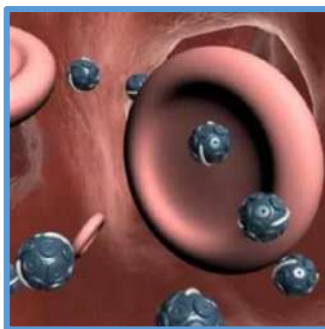


Рис. 1.8. Демонстрація співвідношення **еритроцита з наночастиною - роботом.**

Опис курсу. Навчальний курс складається з **6 тематичних модулів**, що охоплюють різні рівні складності й поступово занурюють слухачів у світ сучасних ШІ-технологій: **Модуль 1:** Вивчаємо основи – знайомство з базовими поняттями штучного інтелекту та принципами його роботи. **Модуль 2:** Перший контакт із помічником – початкове використання ШІ-асистентів у повсякденних завданнях. **Модуль 3:** Співпраця з ШІ – розвиток навичок спільної творчості та побудови діалогу з моделлю. **Модуль 4:** Знайомство з агентами – глибше розуміння архітектури агентів і їх взаємодії з середовищем. **Модуль 5:** Створення власних асистентів – основи налаштування і створення персоналізованих помічників. **Модуль 6:** Донавчання моделей – принципи адаптації та навчання ШІ під конкретні завдання користувача. Курс постійно оновлюється відповідно до актуальних змін і вдосконалень у сфері штучного інтелекту. Серед останніх оновлень – інтеграція голосових функцій у **ChatGPT та Gemini**, підтримка нових версій **GPT-4** з розширеною пам'яттю, а також робота з **Claude** із поліпшеними аналітичними можливостями. Реєстрація на курс доступна за посиланням https://aicourse.study/?utm_source=mon&utm_medium=landingpage&utm_campaign=letters.

ОСНОВНІ ІСТОРИЧНО СФОРМОВАНІ НАПРЯМИ У ВЧЕННІ ПРО ХВОРОБУ. • ГУМОРАЛЬНИЙ. • СОЛІДАРНИЙ. • ВІТАЛІСТИЧНИЙ. • АНАТОМІЧНИЙ. • ЦЕЛЮЛЯРНИЙ. • ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ.

1. Гуморальний підхід. Цей напрям розглядає дисбаланс рідин організму як основну причину захворювань. **Засновник:** Гіппократ. **Історичні послідовники:** Гален, Авіценна (Ібн-Сіна),

Парацельс, Рокитанський, Ганс Сельє. **Сучасна інтерпретація:** акцент на порушеннях **гуморальної регуляції** — ендокринологія, медіаторні механізми запалення та алергії, регуляція проліферації клітин, гуморальна імунна відповідь.

2. Солідарний підхід (твердочастковий). Хвороба трактується як порушення **руху й взаємодії твердих часток тіла**. Джерело ідеї: атомістична філософія Демокрита. **Засновник:** Асклепіад (II–I ст. до н.е.). **Сучасний еквівалент:** **молекулярна медицина і патологія** – вивчення генетичних та біохімічних основ захворювань (спадкові хвороби, імуногенетика, онкологія на молекулярному рівні).

3. Віталістичний напрям. Передбачає існування **особливої "життєвої сили"** (vis vitalis), яка відрізняє живе від неживого. **Філософська основа:** ідеї Арістотеля. **Послідовники:** Г. Шталь, Й. Рейль, К. Фохт, Х. Дріша, А. Бергсон. **У сучасній науці:** напрям має переважно історичне значення, але відіграв важливу роль у формуванні поняття цілісності організму.

4. Анатомічний підхід. Суть хвороби пояснюється через **морфологічні зміни** в будові органів і тканин. **Засновники:** Андреас Везалій (анатомія), Вільям Гарвей (кровообіг), Марчелло Мальпігі (мікроскопія). **Методологія:** перехід до **морфологічного аналізу патологій** — основа патанатомії та гістопатології.

5. Целюлярний підхід. Розглядає клітину як **основну структурну одиницю патології**. **Засновник:** Рудольф Вірхов (1855–1858). **Ключові ідеї:** Хвороби виникають на рівні клітин. Вони мають чітку локалізацію. Причиною патології є один із компонентів "тріади Вірхова": гетеротопія, гетерохронія, гетерометрія. **Сучасність:** основа для цитопатології, гістології, клітинної біології.

6. Функціональний підхід. Наголошує на **порушеннях функціональних зв'язків** у межах організму як джерелі патологій. **Засновники:** Ф. Мажанді, К. Бернар. **Подальший розвиток:** концепція **нервізму**: І.М. Сеченов, І.П. Павлов — роль центральної нервової системи; М.Є. Введенський, О.О. Ухтомський, Л.А. Орбелі — регуляторна функція ЦНС; О.Д.Сперанський — нейрогенна регуляція патологічних процесів.

Підсумок: ці теоретичні напрямки не суперечать один одному, а **доповнюють клінічне бачення природи хвороби** в залежності від рівня її аналізу — від рідинної, клітинної до молекулярної, функціональної та регуляторної організації.

Конспект на тему № 2

«Вчення про етіологію. Патогенна дія фізичних факторів»

Етіологія (від грец. *aitia* — причина, *logos* – учення) — це галузь медицини, що вивчає першопричини та умови виникнення захворювань. Вона відповідає на питання: **чому і за яких обставин розвивається хвороба**.

Причини впливають на організм лише за певних умов — **сприятливих** або **несприятливих** для реалізації патологічного процесу (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Причина впливає на організм в конкретних умовах, що сприяють дії причини, або перешкоджають їй.

Монокаузалізм – (від грецького *monos*- один, *causa*-причина) - напрямок в етіології сформований наприкінці XIX ст., коли були виявлені збудники багатьох інфекційних хвороб. Відкриття Л.Пастера, Р.Коха.

- матеріалістичне вчення,
- **причина хвороби була повністю зведена до матеріального чинника зовнішнього середовища,**

- **причина = наслідку.**

Вважалося, що попадання туб. палички в організм є необхідною і достатньою умовою захворювання на туберкульоз. Водночас, це не завжди так. Монокаузалізм не міг пояснити причину поліетіологічних захворювань (раку, виразки шлунку, артеріальної гіпертензії), не враховував роль умов та організму людини в етіології, не міг пояснити існування різних ступеней тяжкості перебігу хвороби.

На початку ХХ ст. філософська думка зробила протилежний вибір у поглядах на етіологію і звернула увагу на роль організму людини. Так виник **кондиціоналізм** (від грецького **conditio** - умова). Вважалося, що організм існує в комплексі умов, всі умови є рівноцінні. У залежності від змін цих умов організм сам творить свою хворобу. В основі кондиціоналізму лежить суб'єктивний ідеалізм. Представник цього вчення М.Ферворн (1912 р). Недолік – заперечення об'єктивності існування хвороби. Рациональне зерно – **активна роль організму людини** в етіології.

ДІАЛЕКТИКО-МАТЕРІАЛІСТИЧНЕ ВЧЕННЯ ПРО ХВОРОБУ вперше сформулював Іполит Васильович **Давидовський**. Він зумів виділити одну причину хвороби, показав її матеріальність і те, що вона завжди призводить до захворювання. Так, причина туберкульозу є не туберкульозна паличка, а процес **взаємодії** цієї палички з організмом людини. Єдина причина раку не вірус, не хімічний канцероген, не фізичний чинник, а єдиний процес **взаємодії** цих чинників з організмом людини. Умови визначають буде ця взаємодія чи ні і в якій формі вона проявиться.

Вчення про етіологію дістало подальшого розвитку. На сьогоднішній день

ЕТІОЛОГІЯ – ЦЕ НАУКА ПРО МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ ХВОРОБИ.

Виділяють **3 види взаємодії** етіологічного чинника з організмом людини: **пряме (рис. 2.2), не пряме (рис. 2.3) та дизрегуляторне ушкодження (рис. 2.4).**

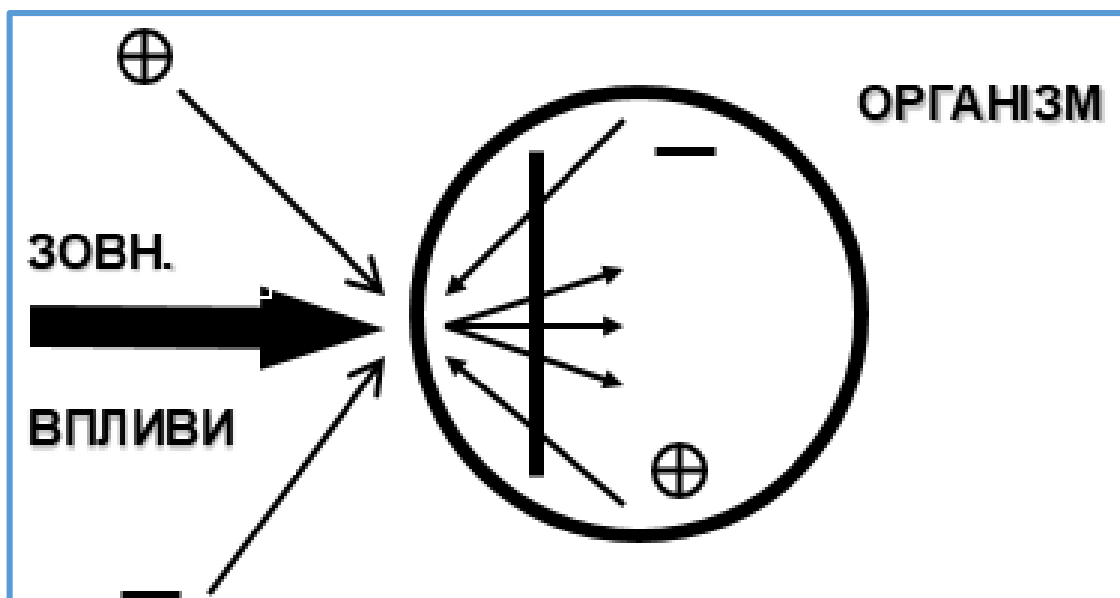


Рис. 2.2. Приклад **прямого ушкодження** (дія на організм механічної травми, кислот, лугів, електричного струму, гіпоксії та ін.). [Основи теорії медицини: монографія. А.І.Гоженко, В.С.Бірюков, О.А.Гоженко, Л.І.Ковальчук, Б.А.Насібуллін, Н.С.Бадюк, Л.М.Шафран; під заг. ред. А.І.Гоженка. Одеса: Фенікс, 2024. С. 102].

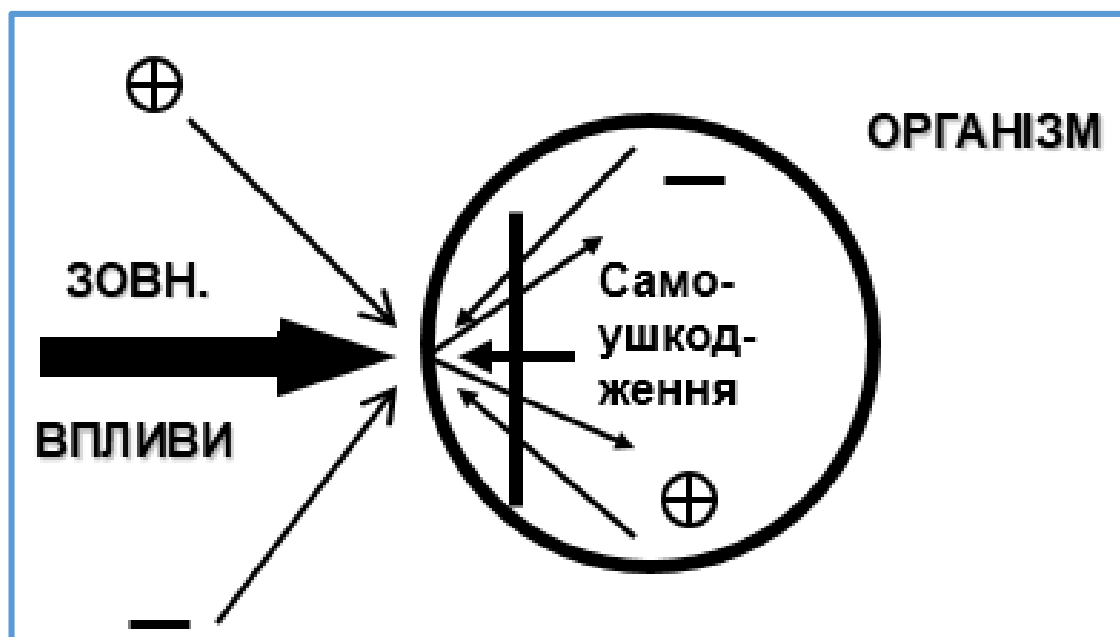


Рис. 2.3. Приклад **не прямого ушкодження** - алергічні реакції. [Основи теорії медицини: монографія. А.І.Гоженко, В.С.Бірюков, О.А.Гоженко, Л.І.Ковальчук, Б.А.Насібуллін, Н.С.Бадюк, Л.М.Шафран; під заг. ред. А.І.Гоженка. Одеса: Фенікс, 2024. С. 103].

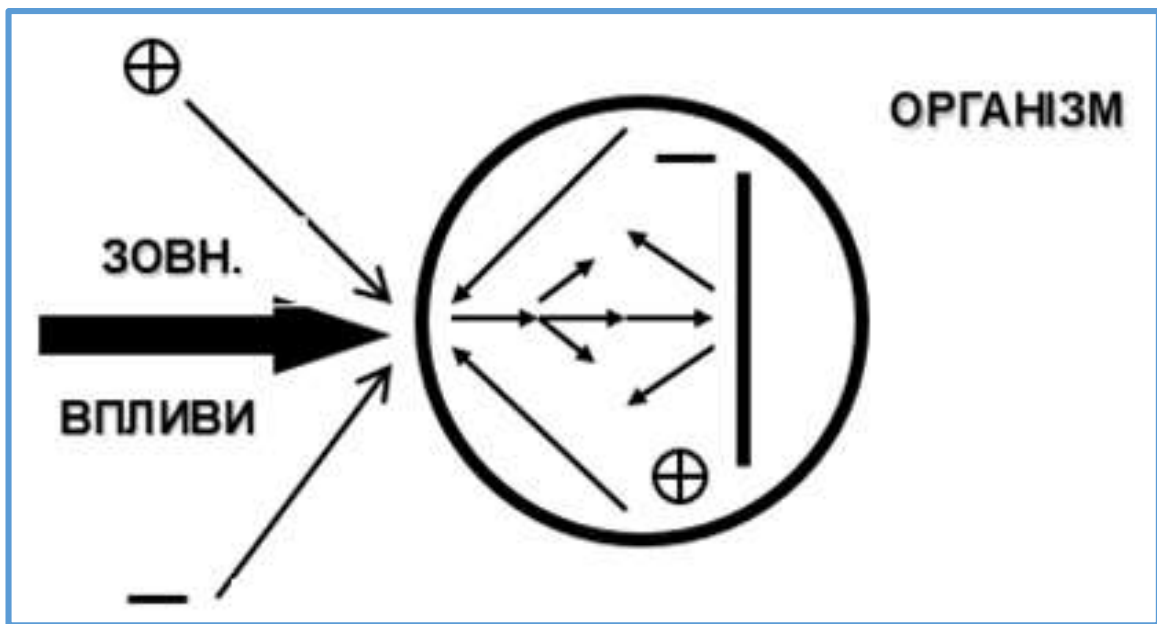


Рис. 2.4. Приклад **дизрегуляційного ушкодження** - гіпертонічна хвороба. [Основи теорії медицини: монографія. А.І.Гоженко, В.С.Бірюков, О.А.Гоженко, Л.І.Ковальчук, Б.А.Насібуллін, Н.С.Бадюк, Л.М.Шафран; під заг. ред. А.І.Гоженка. Одеса: Фенікс, 2024. С. 104].

Заслуговує на увагу оригінальна точка зору **В.М. Дільмана** в поглядах на етіологію. Причини захворювань В.М. Дільман розглядає як **4-моделі медицини**.

1. Екологічна.
2. Генетична.
3. Акумуляційна.
4. Онтогенетична.

1. **Екологічна модель** пояснює етіологію захворювань ушкоджувальним впливом на організм людини патогенних чинників зовнішнього середовища (віруси, грибки, мікроорганізми, токсини, важкі метали, променева радіація, погане харчування, гіповітамінози, гіпоксія, травма і т.д.).

2. **Генетична модель** – пояснює етіологію як наслідок порушень на рівні матеріальної основи спадковості: хромосомні захворювання, молекулярно - генетичні хвороби, спадкова схильність і т.д.

3. **Акумуляційна модель** – розглядає організм людини як складну біохімічну машину, в якій можуть виникати чисто

випадкові порушення без реалізації впливу екологічних чи генетичних чинників (патогенна дія активних форм кисню, незворотня інактивація білків, накопичення шифрових основ і т.д.).

4. Найбільшої уваги заслуговує онтогенетична модель медицини. Відповідно до якої вважається, що в генах запрограмований тільки розвиток, старіння не запрограмовано. Тобто генетична програма повністю себе реалізує у віці **20-25 років**. Для реалізації генетичної програми необхідна постійна дія **2-х законів: збереження гомеостазу та відхилення від гомеостазу**. Після реалізації генетичної програми ці закони продовжують діяти, так як без них не можливим є існування життя. Це призводить до **трансформації генетичної програми розвитку в процес старіння, який розцінюється як хвороба** і представляє собою сукупність захворювань, об'єднаних єдиним патогенетичним механізмом, а саме: гіпертонічну хворобу, рак, цукровий діабет, ожиріння, імунологічну депресію, психічну депресію, атеросклероз. **Менопауза за Дільманом** також розцінюється як **хвороба**.

Психосоматика: взаємозв'язок психіки й тіла. Психосоматика — це галузь знань, що вивчає, як психологічні фактори впливають на виникнення, перебіг і прогноз соматичних хвороб. Одним із засновників цього підходу був Зигмунд Фрейд, який сформулював концепцію несвідомого як результату витіснення неприємних переживань. Його відомий вислів: **«Якщо вигнати проблему у двері, вона повернеться через вікно у вигляді хвороби»** — передає суть психосоматичного підходу: уникання внутрішніх конфліктів сприяє виникненню тілесних симптомів. Механізм витіснення лежить в основі психосоматичних реакцій. Людина уникає усвідомлення болісних думок і емоцій, не бажаючи стикатися з джерелом внутрішнього дискомфорту. Проте ігнорування проблеми не означає її зникнення — вона трансформується, переходячи з психологічної площини у фізіологічну. Невирішені конфлікти, придушені емоції, нереалізовані бажання, внутрішній розлад або напруження можуть матеріалізуватися у вигляді фізичних симптомів або хвороб. Наприклад, ожиріння може бути не лише наслідком метаболічного дисбалансу, а й захисною

реакцією — спробою «заповнити» внутрішню порожнечу або компенсувати відсутність душевного комфорту. Сам акт споживання їжі може створювати тимчасове ілюзорне відчуття наповненості чи безпеки, однак не вирішує першопричини — емоційного голоду. Таким чином, психосоматичний підхід акцентує на тому, що неопрацьовані психічні конфлікти можуть реалізуватись через тіло, перетворюючи психологічну проблему на фізичне страждання. **Підсвідомість згідно З.Фрейда визначається сексуальністю та агресивністю. Сексуальність** проявляється в інтимних стосунках, мистецтві (музика, живопис, поезія), хоббі (заняття спортом, рибалкою). **Агресивність** має прояви у вмінні поставити ціль і досягати її, вмінні робити кар'єру, вмінні говорити “ні” та не відчувати себе винним при цьому. Слід зауважити, що вміння говорити “так” або “ні” входить до комплексу повноцінності людини, що полягає в наступному. Кожна людина має сферу своїх інтересів. Прохання оточуючих при дачі згоди зі сторони особистості в тій чи іншій мірі відривають частку сфери інтересів даної людини. При постійній згоді зі сторони особистості може статися така ситуація, коли сфера інтересів конкретної людини буде поглинута оточуючими, що може призвести до внутрішнього конфлікту і розвитку хвороби - **неврозу**. Водночас, відомо, що психосексуальний розвиток хлопчика за **З.Фрейдом** визначається **комплексом Едіпа**, суть якого полягає в тому, що хлопчик у дитинстві прагне на рівні підсвідомості замінити батька як сексуальний партнер. Разом з тим, надмірне опікання хлопчика зі сторони матері може не дати розвинути нормальним сексуальним стосункам з дівчиною (майбутньою дружиною). Розвиток **дисбалансу** у взаємодії між сферами **свідомості, над-, підсвідомості та комплексу Едіпа** визивають включення реакцій захисту у вигляді страху, тривоги, депресії, хвилювання. **Це і є хвороба - невроз.**

В етіології важливо зосередити увагу на **послідовну структуру першого рівня життєзабезпечення організму людини**. Порушення безвідмовності будь-якого елемента ланцюга викликає відмову всієї системи життєзабезпечення. ССС-серцево-судинна система, ДС –дихальна система, НС-нервова система (рис. 2.5).



Рис. 2.5. **Послідовна** структура **першого рівня життєзабезпечення** організму людини. **Порушення безвідмовності будь-якого елемента ланцюга викликає відмову всієї системи життєзабезпечення.** ССС-серцево-судинна система, ДС – дихальна система, НС-нервова система. [Основи теорії медицини: монографія. А.І.Гоженко, В.С.Бірюков, О.А.Гоженко, Л.І.Ковальчук, Б.А.Насібуллін, Н.С.Бадюк, Л.М.Шафран; під заг. ред. А.І.Гоженка. Одеса: Фенікс, 2024. С. 40].

Паралельна структура **другого рівня життєзабезпечення** організму людини при виходу з ладу однієї з систем **не призводить до відмови в інших системах.** СВНД – система вищої нервової діяльності, ТС – травна система, ЕС –ендокринна система, ІС –іmunна система, КС –кровотворна система, ССС – сечостатева система (рис. 2.6.).

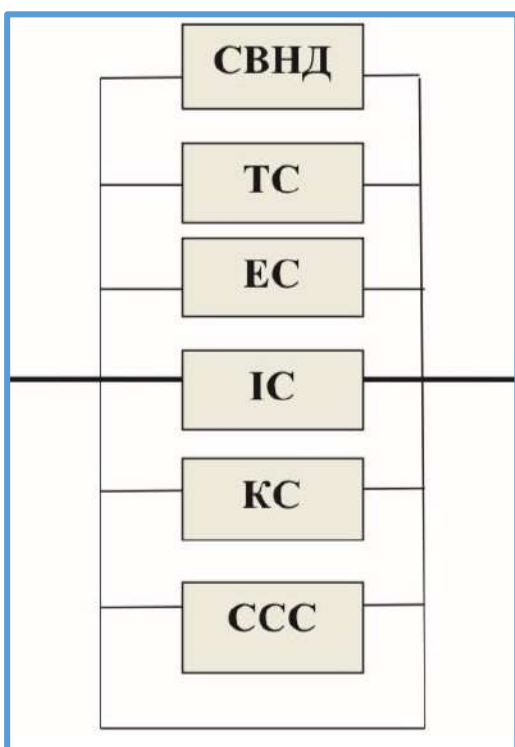


Рис. 2.6. Паралельна структура **другого рівня життєзабезпечення** організму людини при виходу з ладу однієї з систем **не призводить до відмови в інших системах.** СВНД – система вищої нервової діяльності, ТС – травна система, ЕС – ендокринна система, ІС –іmunна система, КС – кровотворна система, ССС – сечостатева система. [Основи теорії медицини: монографія. А.І.Гоженко, В.С.Бірюков, О.А.Гоженко, Л.І.Ковальчук, Б.А.Насібуллін, Н.С.Бадюк, Л.М.Шафран; під заг. ред. А.І.Гоженка. Одеса: Фенікс, 2024. С. 41].

Загальне групування факторів ризику для здоров'я людини наведено в табл. 2.1. Найбільш вагомою часткою є **спосіб життя (50-57%).**

Табл. 2.1. Загальне групування факторів ризику для здоров'я людини. [Основи теорії медицини: монографія. А.І.Гоженко, В.С.Бірюков, О.А.Гоженко, Л.І.Ковальчук, Б.А.Насібуллін, Н.С.Бадюк, Л.М.Шафран; під заг. ред. А.І.Гоженка. Одеса: Фенікс, 2024. С. 162].

Категорії факторів ризику	Приклади факторів ризику	Частка %
1. Спосіб життя	Куріння, вживання алкоголю Незбалансоване харчування Стресові ситуації (дистреси) Низька фізична активність Вживання наркотиків, зловживання ліками Напружені сімейні стосунки Напружені психоемоційні відносини на роботі Низький культурний та освітній рівень	50-57
2. Зовнішнє середовище	Забруднення повітря та води канцерогенами та іншими шкідливими речовинами Забруднення ґрунту Різкі зміни стану атмосфери Підвищені геліокосмічні, радіаційні, магнітні та інші випромінювання Схильність до спадкових хвороб	20-25
3. Генетичні фактори	Неефективність профілактичних заходів Низька якість та невчасність медичної допомоги	15-20
4. Охорона здоров'я	Неефективність профілактичних заходів Низька якість та невчасність медичної допомоги	10-15

Оцінюючи періоди онтогенезу з позицій етіології можна виділити **чинники ризику** для здоров'я для **15 періодів онтогенезу** (табл. 2.2).

Табл. 2.2. Чинники ризику для здоров'я для 15 періодів онтогенезу з позицій етіології [Основи теорії медицини: монографія. А.І.Гоженко, В.С.Бірюков, О.А.Гоженко, Л.І.Ковальчук, Б.А.Насібуллін, Н.С.Бадюк, Л.М.Шафран; під заг. ред. А.І.Гоженка. Одеса: Фенікс, 2024. С. 24-25].

№ п/п	Періоди онтогенезу	Біологічна сутність періоду	Чинники ризику для здоров'я
1.	Ранній про-генез	Формування гамет батьківської пари (період розвитку та дозрівання статевих клітин– яйцеклітин (овогенез) та сперматозоїдів (сперматогенез).	Мутації, спричинені шкідливими факторами середовища, шкідливими звичками, літнім віком батьків
2.	Пізній про-генез	Запліднення, формування одноклітинного організму – зиготи	Неповноцінна зигота з низькою ферментативною активністю та приживанням
3.	Система мати-плацента-плід	Трансформація зиготи з утворенням бластоцисти (багатоклітинного зародка людини)	Загибель бластоцисти через аномальний розвиток
		Ембріогенез (фаза гістогенезу, до 22 тижнів гестації)	<u>TORCH інфекції</u> , що викликають уроджені каліцтва, хромосомні аномалії
		Розвиток плоду. Фетальний період. Від 22 тижнів гестації до пологів	Передчасні чи пізні пологи, затримка внутрішньо-утробного розвитку, хромосомні аномалії
4.	Період новонародженого	Перші 28 днів життя	Асфіксія та внутрішньошлункові крововиливи, родові травми, порушення адаптації до позаутробного життя
5.	Грудний вік	Від 29 дня до року	Синдром раптової смерті, жорстоке поводження, декомпенсація вроджених захворювань
6.	Молодший переддошкільний вік	Від 3 до 4 років	Жорстоке поводження, декомпенсація вроджених захворювань, нещасні випадки
7.	Старший переддошкільний вік	Від 5 до 6 років	Жорстоке поводження, декомпенсація вроджених захворювань, нещасні випадки

№ п/п	Періоди онтогенезу	Біологічна сутність періоду	Чинники ризику для здоров'я
8.	Молодший шкільний	Від 7 до 11 років	Декомпенсація вроджених захворювань, нещасні випадки
9.	Старший шкільний (підлітковий)	Від 12 до 18 років	Декомпенсація вроджених захворювань, нещасні випадки
10.	Молодий вік *	18-44	Нещасні випадки, захворювання, що передаються статевим шляхом, аборти
11.	Середній вік*	45–59	Професійні шкідливості, нещасні випадки з виробництва
12.	Літній вік*	60–74	Професійні шкідливості, онко-захворювання, інсульти, інфаркти, побутові нещасні випадки
13.	Старість*	75-90	Побутові нещасні випадки (падіння), когнітивні порушення, онко-захворювання, інсульти, інфаркти, нещасні випадки
14.	Довгожителство*	90+	Побутові нещасні випадки (падіння), високий комор-бідний фон: когнітивні порушення, онко-захворювання, інсульти, інфаркти, нещасні випадки
15.	Вмирання та смерть	Включає паліативний та хоспісний періоди, що полегшують якість життя вмираючих людей	Мультисистемна та мультиорганна недостатність

* Вікова Класифікація ВООЗ, 2013.

TORCH-інфекція — це група внутрішньоутробних інфекцій, які можуть передаватися від матері до плода і спричиняти серйозні ускладнення під час вагітності. Назва **TORCH** є аббревіатурою, що включає: **T** - **Toxoplasmosis** (токсоплазмоз), **O** - **Other** (інші, наприклад, сифіліс, вірус гепатиту В, вірус вітряної віспи, парвовірус В19), **R** - **Rubella** (краснуха), **C** – **Cytomegalovirus** (цитомегаловірус), **H** - **Herpes simplex virus** (вірус простого герпесу). Ці інфекції можуть викликати у новонароджених вади розвитку, глухоту, сліпоту, ураження центральної нервової системи, затримку росту та інші патології.

ДІЯ НА ОРГАНІЗМ НИЗЬКОЇ ТЕМПЕРАТУРИ. Дія загальної гіпотермії на периферичні холодіві терморецептори призведе до їх збудження та надходження імпульсів у ретикулярну формацію ЦНС. Далі імпульси надійдуть в гіпоталамус – центри симпатичної нервової системи. Активація останньої призведе до

спазму судин шкіри та **обмеження тепловіддачі**. Гіпоталамус зв'язаний з передньою часткою гіпофіза шляхом продукції ліберинів. Соматоліберин призведе до збільшення продукції СТГ ацидофільними клітинами передньої частки гіпофіза, виділення якого в кров призведе до мобілізаційної гіперліпемії, надходження вільних жирних кислот до печінки, активізації бета-окиснення їх в циклі Кнопа-Лінена із збільшенням утворення ацетил-КоА, активізації циклу Кребса та **зростання теплоутворення**. Симпатична нервова система призведе до активації виділення адреналіну мозковою речовиною наднирників, останній зумовить розпад глікогену в печінці до глюкози, аеробне окиснення якої призведе до активації циклу Кребса та **зростання теплоутворення**. Кортиколіберин подіє на базofilні клітини передньої частки гіпофіза, що призведе до збільшення продукції АКТГ, останній стимулює продукцію глюкостероїдів у кірковій ділянці наднирників → глюкостерогенез → глюкоза → цикл Кребса → **зростання теплоутворення**. Тиреоліберин → базofilні клітини передньої частки гіпофіза → ТТГ → щитоподібна залоза → T_3 і T_4 → розщеплення окиснення і фосфорування → **зростання теплоутворення**. Водночас хронічний спазм судин шкіри призведе до гіпоксії з накопиченням молочної кислоти та продуктів розпаду АТФ (АДФ, АМФ, фосфор неорганічний), які призведуть до розширення судин шкіри, не зважаючи на подальшу дію гіпотермії. За даних умов охолоджена кров та молочна кислота надійдуть до дихального центру і призведуть до його функціонального пригнічення та токсичного впливу молочної кислоти. Наступить летальний наслідок із-за параліча дихального центру.

При **дії НА ОРГАНІЗМ ВИСОКОЇ ТЕМПРАТУРИ захисно-компенсаторні реакції** направлені на **підвищення тепловіддачі**: розширення периферичних судин; наростання потовиділення; збільшення площі відкритої поверхні тіла за рахунок зміни пози, поведінкових реакцій; розвиток теплової задишки. Головною ознакою 2-го періоду перегрівання - **стадії декомпенсації** є **наростання температури тіла**, що супроводжується: а) **істотним порушенням функції ЦНС**, б) активізацією дихання, в) посилення кровообігу й метаболізму. Подальше наростання температури тіла і перезбудження нервових центрів завершується їхнім

виснаженням, що викликає: а) порушення дихання, б) функції серця, в) зниження артеріального тиску; г) спостерігається гіпоксія. У результаті істотного потовиділення відбувається **зневоднення організму**, порушується водно-електролітний обмін та розвивається **згущення крові з підвищенням її в'язкості**, що створює додаткове навантаження на серце та сприяє розвитку серцевої недостатності. На тлі наростаючих явищ гіпоксії з'являються **судоми** та настає летальний наслідок.

ПАТОГЕННИЙ ВПЛИВ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ:

1) корпускулярні частинки (α - і β , нейтрони, протони);

2) електромагнітні хвилі (рентгенівське, γ -випромінювання).

Виділяють: **А) ПРЯМИЙ І Б) НЕПРЯМИЙ** вплив іонізуючого випромінювання. **Пряма дія** - це безпосередній вплив іонізуючого випромінювання на макромолекули клітин. Енергія іонізуючої радіації, що перевищує енергію внутрішньомолекулярних і внутрішньоатомних зв'язків, викликає: а) іонізацію молекул, б) розрив найменш стійких зв'язків, в) утворення вільних радикалів. Результатами прямого впливу радіації є пошкодження геному клітин: а) розрив хромосом, б) розщеплення ДНК, РНК, в) набряк органоїдів клітини. Показано, що прямий вплив радіації зумовлює близько 45% її сумарного біологічного ефекту. **Непрямий вплив** іонізуючої радіації зумовлений утворенням у клітинах великої кількості **вільних радикалів** (радикалів водню, гідроксилу), головним джерелом яких є молекули води. Процес утворення вільних радикалів з молекул води під впливом радіації отримав назву **РАДІОЛІЗ ВОДИ**: $\text{H}_2\text{O} + e^- \rightarrow \text{OH}^\cdot + \text{H}^\cdot$; $\text{H}_2\text{O} - e^- \rightarrow \text{OH}^\cdot + \text{H}^+$
УТВОРЕННЯ ВТОРИННИХ ВІЛЬНИХ РАДИКАЛІВ: $\text{OH}^\cdot + \text{OH}^\cdot \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$; $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{OH}^\cdot \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{HO}_2^\cdot$; $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{HO}_2^\cdot \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 + \text{OH}^\cdot$; $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}^\cdot \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{OH}^\cdot$. Вільні радикали, які утворилися, взаємодіють між собою, в результаті чого утворюються вторинні вільні радикали та гідропероксиди. Нагромадження останніх призводить до посиленої активації процесів вільнорадикального окиснення: а) азотистих основ ДНК і РНК, б) білків-ферментів (зокрема сульфгідрильних груп, які входять до складу їх активних центрів), в) ліпідів, г) амінокислот.

На частку **непрямого впливу** приходить **55%** сумарного біологічного ефекту іонізуючої радіації. Радіотоксини – продукти вільнорадикального окиснення, які утворюються в тканинах за

впливу радіоактивного опромінення. Найбільш вагоме значення в патогенезі променевих уражень відіграють ліпідні радіотоксини (ліпідні гідропероксида, епоксиди, альдегіди, кетони), які є проміжними і кінцевими продуктами перекисного окиснення ліпідів. Останні накопичуються в мембранах клітин та порушують їх бар'єрну функцію. Водночас, в опромінені клітинах із амінокислот (тирозин, триптофан) утворюються хінонові радіотоксини, які гальмують активність цілої низки ферментів. Радіотоксини, потрапляючи з ушкоджених клітин у кров, проявляють патогенну дію на віддалі від місця їх утворення органи та тканини. Цим пояснюються загальні розлади в організмі при місцевих променевих ушкодженнях. Головним чинником, що визначає **чутливість тканин до іонізуючої радіації**: а) **здатність клітин до поділу** та б) **інтенсивність їх поділу**. Отже, найбільшою радіочутливістю володіють тканини, в яких процеси поділу клітин виражені найбільш інтенсивно: 1) це в першу чергу **кровотворна** і лімфоїдна тканини, 2) наступною є **епітеліальна** тканина, особливо **епітелій травного каналу** та статевих залоз, а також покривний епітелій шкіри, надалі - ендотелій судин; 3) останні в цьому ряді - хрящова, м'язова та нервова тканини. Формуванню променевих уражень сприяють: а) наростання температури, б) збільшення парціального тиску кисню, в) збільшення вмісту води в тканинах. Зазначені умови сприяють зростанню швидкості вільнорадикальних реакцій, а отже, і непрямому впливу іонізуючої радіації. Водночас: а) зниження температури, б) гіпоксія б) зневоднення є чинниками, що гальмують розвиток променевих ушкоджень. В організмі людини за нормальних умов є захисно-компенсаторні механізми, спрямовані на попередження та ліквідацію променевого ураження. Для захисту клітин від променевого ушкодження найбільше вагоме значення мають: а) **антиоксидантні системи** і б) **механізми відновлення ДНК**. З метою попередження чи зменшення ступеня розвитку променевих уражень найшли застосування радіопротектори. Серед них: а) антиоксиданти і б) препарати - **донатори сульфгідрильних груп**. За використання останніх досягається ефект захисту власних SH-груп, які входять до складу активних центрів низки ферментів.

ГОСТРА ПРОМЕНЕВА ХВОРОБА (ГПХ): ФОРМИ ТА КЛІНІЧНІ СТАДІЇ. Залежно від отриманої дози іонізуючого випромінювання, гостра променева хвороба проявляється у трьох основних клінічних варіантах:

1.Кістково-мозкова форма — розвивається при опроміненні в межах 0,5–10 Гр. Найбільш вивчена форма, пов'язана з пригніченням кровотворення.

2.Кишкова форма — виникає при дозах 10–50 Гр і характеризується тяжкими ураженнями епітелію шлунково-кишкового тракту, що призводить до дегідратації, сепсису та порушення всмоктування.

3.Церебральна (мозкова) форма — розвивається при надвисоких дозах 50–200 Гр і супроводжується швидким пошкодженням центральної нервової системи, часто має блискавичний перебіг і летальний кінець упродовж кількох годин або діб.

Перебіг кістково-мозкової форми включає чотири послідовні фази: **1. Початковий (реактивний) період** – триває 1–2 доби, характеризується загальною слабкістю, нудотою, блюванням, головним болем, лейкопенією. **2.Фаза уявного благополуччя** – симптоми тимчасово зменшуються, пацієнт може відчувати полегшення; триває кілька діб, але є хибноспокійною. **3.Період виражених клінічних проявів** – розгортається мієлотоксичний синдром, із глибокою імуносупресією, геморагіями, виразками, інфекційними ускладненнями. **4.Завершальна стадія** – залежно від тяжкості, може закінчитися видужанням або смертю, з подальшим розвитком затяжних ускладнень при виживанні.

Цікавим з патофізіологічної точки зору є існування періоду **уявного благополуччя**. Механізм, якого зумовлений тим, що **непряма дія** іонізуючого випромінювання з утворенням радіотоксинів призводить до збудження блювотного центру із розвитком блювоти та **періоду первинних реакцій**. Антиоксиданти організму знешкодять радіотоксини і виникає період **уявного благополуччя**. Тому що пряма дія іонізуючої радіації із розвитком **панцитопенічного синдрому** проявить себе не відразу, оскільки потрібний деякий час поки зникнуть із крові зрілі клітини, а нові утворюватися не будуть. Тривалість даного періоду буде залежати від дози, чим більша доза радіації, тим

коротшим буде період мнимого благополуччя.

ОСНОВНІ СИНДРОМИ ПЕРІОДУ РОЗГОРНУТИХ ПРОЯВІВ ГОСТРОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ХВОРОБИ. У період виражених клінічних проявів кістково-мозкової форми ГПХ спостерігається низка синдромів, що зумовлені глибокими порушеннями кровотворення, імунного захисту, судинної проникності, бар'єрних функцій та нейроендокринної регуляції:

1. Гематологічний синдром (панцитопенія). Виникає внаслідок ураження клітин-попередників у червоному кістковому мозку. У результаті природної загибелі сформованих клітин крові та зупинки їхнього оновлення знижується рівень усіх формених елементів: лімфоцити зникають першими (лімфопенія може з'являтися ще в періоді уявного благополуччя); далі знижується кількість нейтрофілів (нейтропенія); потім — тромбоцитів (тромбоцитопенія) і еритроцитів (анемія). Це зумовлено різною тривалістю життя клітин: короткоживучі клітини зникають раніше.

2. Геморагічний синдром. Кровоточивість виникає через поєднання кількох факторів: тромбоцитопенії, яка знижує здатність до зупинки кровотеч; пошкодження ендотелію судин іонізуючим випромінюванням; підвищення проникності судинних стінок під дією медіаторів (гістамін, серотонін), які виділяються базофілами; виділення тканинного гепарину, що блокує згортання крові.

3. Інфекційні ускладнення. Причинами інфекцій є: порушення цілісності фізичних бар'єрів: шкіри, слизових оболонок ротової порожнини, глотки, кишечника; лейкопенія, яка призводить до глибокого пригнічення імунітету та зниження фагоцитарної активності.

4. Астенічний синдром. Проявляється внаслідок розладів діяльності центральної нервової системи: вираженою загальною слабкістю, запамороченнями, епізодами непритомності, денним сонливим станом при наявній нічній безсонниці.

5. Аутоімунні порушення. Радіація спричиняє структурні зміни в білках клітин, що робить їх аутоантигенами, на які організм може відповідати аутоімунною реакцією, спрямованою проти власних тканин.

6. Кишковий синдром. Результат пошкодження слизового

епітелію кишківника: діарея, спастичні болі, втрата рідини та електролітів; вторинне порушення мікрофлори та підвищення ризику інфекційних ускладнень.

Віддалені наслідки опромінення. Мутації в статевих клітинах — можуть передаватися потомству і проявлятися спадковими хворобами через роки після опромінення. Мутації в соматичних клітинах — спричиняють онкогенез, зокрема формування лейкозів та ракових пухлин.

ВПЛИВ ЗНИЖЕНОГО АТМОСФЕРНОГО ТИСКУ НА ФІЗІОЛОГІЧНИЙ СТАН ЛЮДИНИ. Зниження атмосферного тиску має суттєвий вплив на організм і спостерігається, зокрема, при перебуванні на **великій висоті** — під час **авіаперельотів** або в умовах **високогір'я**. У таких ситуаціях людина зазнає дії декількох патогенних факторів: **Безпосереднє зменшення атмосферного тиску**. Цей чинник є основною причиною **декомпресійного синдрому**. Різке зниження зовнішнього тиску призводить до розширення газів у замкнених порожнинах тіла, що може викликати: біль у вухах та лобових пазухах через розтягнення повітря в цих структурах; метеоризм внаслідок збільшення об'єму газів у шлунково-кишковому тракті; кровотечі з носа, що зумовлені розривом дрібних судин слизової оболонки під тиском газу. **Пониження парціального тиску кисню** у вдихуваному повітрі. У міру підйому над рівнем моря вміст кисню в повітрі залишається незмінним (близько 21%), проте зменшується його парціальний тиск, що призводить до зниження дифузії кисню в альвеолах. Наслідком цього стає розвиток **гіпоксії**, яка може виявлятися: головним болем, запамороченням; слабкістю, порушенням координації; порушеннями з боку серцево-судинної й дихальної систем.

Дію **ПІДВИЩЕНОГО АТМОСФЕРНОГО ТИСКУ** людина зазнає при зануренні під воду під час водолазних чи кесонних робіт. За цих умов на організм впливають такі патогенні чинники.

1) Безпосереднє підвищення атмосферного тиску (компресія). Цей чинник призводить до втиснення барабанних перетинок, у результаті чого має місце біль у вухах. При істотному і дуже швидкому наростанні атмосферного тиску можливий розрив легневих альвеол. За компресії в крові і тканинах розчиняється додаткова кількість газів - сатурація.

2) При диханні стисненим повітрям свою **патогенну дію**

проявляє азот, що супроводжується порушенням діяльності ЦНС: а) напочатку незначне збудження, що нагадує ейфорію ("глибинний захват"), б) надалі - явища наркозу та інтоксикації. Зазначені розлади зумовлені тим, що в результаті сатурації кількість азоту в організмі зростає істотно в декілька разів, причому більше усього він накопичується в тканинах, багатих на ліпіди, зокрема, в головному мозку, що містять велику кількість жирів. **Азот у високих концентраціях спричиняє наркотичний вплив**, що нагадує дію оксиду азоту ("звеселяючого газу"). Для уникнення несприятливої дії азоту його замінюють на гелій.

3) При підвищенні атмосферного тиску **токсичним впливом володіє кисень**. Останнє пов'язано з тим, що за умов **гіпероксії** активуються процеси **вільнорадикального окиснення**, які викликають ушкодження клітин. Водночас, за гіпероксії **порушується виведення з тканин вуглекислого газу**, що зумовлює їх своєрідне **"задушення"** (рис. 2.7).

ХВОРОБА ДЕКОМПРЕСІЇ виникає за швидкого повернення людини в умови нормального атмосферного тиску після водолазних робіт, робіт у кесонах (**кесонна хвороба**). За цих умов розчинені в крові і тканинах гази такі як азот і кисень у великій кількості переходять у газоподібний стан, створюючи **безліч пухирців**, - відбувається десатурація. Пухирці газів призводять до виникнення **газової емболії**.

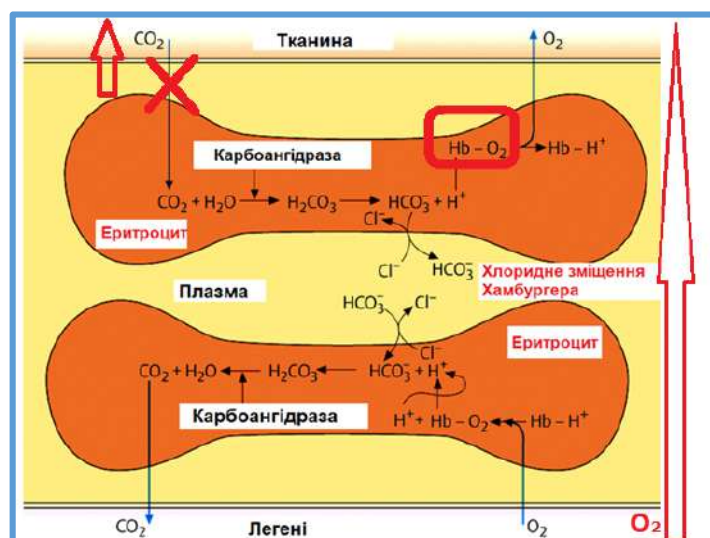


Рис. 2.7. Токсична дія кисню із-за збільшення його розчинення в плазмі крові та порушення виведення вуглекислого газу з тканин за умов дії підвищеного атмосферного тиску.

Конспект на тему № 3

«Патогенез»

(від грецького *pathos* – страждання, *genesis* - походження) – це наука про механізми розвитку та завершення хвороби.

ПАТОГЕНЕЗ відповідає на питання як розвивається хвороба?

Якщо патогенез завершується видужанням, то для характеристики цього періоду використовують термін **САНОГЕНЕЗ** (вчення про механізми видужання). На початку патогенезу реакції ушкодження домінують над реакціями захисту, коли розвивається саногенез, то реакції захисту домінують над реакціями ушкодження.

У патогенезі хвороби можна виділити кілька етапів, або ланок, пов'язаних між собою причинно-наслідковими зв'язками. Це означає, що зміни, які виникли під час хвороби, стають причинами нових порушень:

“Пряма лінія”;

“Дивергенція”

“Конвергенція”

“Вадне коло”.

“Пряма лінія”. Патогенез розвивається по прямій лінії, коли одне явище є наслідком попереднього і причиною наступного (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Приклад прямої лінії в патогенезі.

За **дивергенції** події патогенезу мають багато наслідків. Зокрема, за цукрового діабету відсутність інсуліну як **головна ланка патогенезу** викликає порушення вуглеводного, жирового, білкового, водно-сольового обмінів та кислотно-основного стану (рис. 3.2)



Рис. 3.2. Дивергенція в патогенезі цукрового діабету.

За **конвергенції** різні ланки патогенезу призводять до одного і того ж наслідку. Так, при запаленні в різних клітинах та плазмі крові утворюються біологічно активні речовини (гістамін, кініни, простагландини, ацетилхолін), які викликають артеріальну гіперемію і підвищують проникність судинної стінки для білка (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Конвергенція в патогенезі

“Вадне коло” (circulus vitiosus). Це такий патогенез, коли певні його ланки через причинно-наслідкову послідовність подій призводять до посилення самих себе. Зазначений варіант

є найбільш небезпечним, оскільки він істотно погіршує перебіг хвороби (рис. 3.4.).

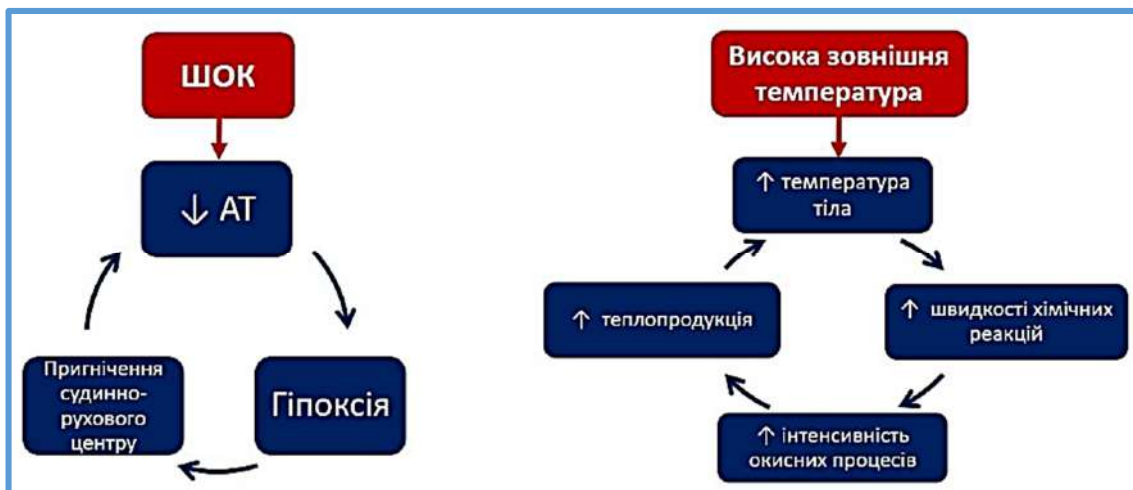


Рис. 3.4. Приклад вадного кола в патогенезі.

ЗАГАЛЬНІ ЗАКОНИ ПАТОГЕНЕЗУ

1. Єдність етіології і патогенезу як категорій причини і наслідку.
2. Наявність головної та вторинних ланок патогенезу.
3. Єдність реакцій захисту та ушкодження.
4. Взаємозв'язок загального і місцевого.
5. Єдність специфічних і неспецифічних реакцій.
6. Взаємозв'язок реакцій, що перебігають на різних рівнях: молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному, органному і системному.
7. Наявність дизрегуляторного патологічного процесу.
8. Наявність великих і малих вадних кіл (вадне коло - це замкнуте коло в патогенезі при якому причина і наслідок міняються місцями, яке спонтанно не розривається і призводить до істотного погіршення перебігу патологічного процесу). У вмінні виявляти вадні кола проявляється суть патофізіології, оскільки потребує напруження мислення та інтелекту.

1.Єдність етіології та патогенезу як категорій причини і наслідку (Три варіанти зв'язків між етіологією і патогенезом):

1. Етіологічний фактор відіграє роль **поштовху** і вмикає патогенез. Для перебігу патогенезу подальше існування причини не є обов'язковим (травма, опіки, іонізуюче випромінювання).

2. Співіснування причини і патогенезу. Патогенез триває до тих пір, доки впливає етіологічний чинник (більшість інфекційних хвороб).

3. Персистенція етіологічного чинника. Агенти, що викликають хворобу, затримуються в організмі довше, ніж триває патогенез. За цих умов властивості етіологічного чинника можуть змінюватися під впливом організму (бактеріоносійство після інфекційної хвороби) (рис. 3.5).



Рис. 3.5. Три варіанти зв'язків між етіологією та патогенезом.

2.Наявність головної та вторинних ланок патогенезу. За умов коли патогенез розвивається по типу дивергенції, можна виділити **ГОЛОВНУ ЛАНКА ПАТОГЕНЕЗУ** – це процес, необхідний для розгортання всіх інших. Він розвивається під дією етіологічного фактора й визначає специфіку хвороби. Своєчасна ліквідація головної ланки веде до усунення патологічного процесу в цілому. На цьому ґрунтується основний принцип патогенетичного лікування хвороб. Так, за цукрового діабету **головною ланкою патогенезу** є дефіцит інсуліну. Усунення її введенням зазначеного гормону призводить до зникнення інших симптомів хвороби (полідипсії, поліурії, поліфагії, гіперглікемії, глюкозурії, кетонемії).

3.Єдність реакцій захисту та ушкодження. Згідно поглядів І.П.Павлова зазначені реакції це: 1) фізіологічний захід проти хвороби та 2) власне патологічне або полом.

Адаптація і компенсація: основні поняття та принципи.
Адаптація — це сукупність фізіологічних, метаболічних та морфологічних змін, які забезпечують пристосування організму до умов зовнішнього й внутрішнього середовища. У людини цей процес охоплює не лише біологічний, а й соціальний рівень: збереження працездатності, креативності та взаємодії з суспільством. Механізми адаптації сформувалися в ході еволюції й виконують **гомеостатичну функцію**. Вони забезпечують стабільність внутрішнього середовища шляхом активації відповідних систем у відповідь на зміну умов. Наприклад: за умов підйому в гори активуються дихальна і кровоносна системи; зростає вміст гемоглобіну та еритроцитів; при фізичному навантаженні можливе гіпертрофічне збільшення серця; адаптація можлива до температури, освітлення, тиску тощо. Однак у разі впливу патологічного чинника, коли адаптивні механізми не справляються й гомеостаз порушується, організм активує компенсаторні реакції (табл. 3.1).

Табл. 3.1. Відмінності між адаптацією і компенсацією

Характеристика	Адаптація	Компенсація
Мета	Підтримка стабільності в нормі	Відновлення порушеного гомеостазу
Контекст	Здоровий організм	Організм у стані хвороби
Еволюційна природа	Результат пристосування до середовища	Захисна відповідь на ушкодження
Приклад	Адаптація до холоду, темряви, висоти	Гіпертрофія серця при пороці клапанів

У процесі хвороби розмежувати **адаптаційні** та **компенсаторні** реакції важко — вони діють одночасно, але домінує компенсація. Принципи, спільні для адаптації і компенсації. **Резервна потужність** (за В. Кенноном): організм має запаси функціональних можливостей, які використовуються в екстрених умовах. **Наприклад:** уміст кисню в артеріальній крові

в кілька разів перевищує мінімальну потребу тканин. **Використання резервів:** Активізація обміну речовин; Пластичні процеси (регенерація, репарація клітин); Посилення клітинної проліферації. **Економічність функціонування:** Об'єм циркулюючої крові менший за об'єм судинного русла — це дозволяє перерозподіляти кров у разі потреби. **Парність органів:** пошкодження одного з парних органів (нирка, легеня) компенсується посиленою функцією іншого. **Функціональне дублювання:** одна й та сама функція може реалізовуватись кількома структурами або системами. **Системність відповіді:** у відповідь на стрес або ушкодження активується комплексна реакція декількох фізіологічних систем (дихальна, серцево-судинна, гормональна, нервова). **Приклад:** реакція організму на гіпоксію — активація дихання, еритропоезу, серцевого викиду.

Висновок: Адаптація і компенсація — це два взаємопов'язані процеси, які забезпечують виживання організму в мінливих і несприятливих умовах. Як зазначав **Ю.Конгейм**, "хвороба — це життя в атипових умовах, що стало можливим завдяки компенсаторним механізмам."

4. Взаємозв'язок загального і місцевого.

Аналіз патогенезу, як науки про механізми розвитку хвороби, потребує чіткого розуміння співвідношення між **загальним і місцевим**, від чого певною мірою залежить ефективність лікувальних заходів. У єдності загального й місцевого треба знайти провідну сторону, яка визначає тенденцію процесу. Якщо встановлено, що карієс зуба піддається місцевому лікуванню, то достатньо поставити пломбу, а за умов коли карієс є наслідком загальних порушень мінерального та білкового обміну, то й лікування має бути насамперед загальним. Співвідношення між загальним і місцевим змінюється за часом. Місцеве - фурункул може поширитись і стати загальним - сепсис і, навпаки, - загальний патологічний процес завдяки захисним силам організму може обмежитися, локалізуватись і стати місцевим, або навіть зникнути.

5.Єдність специфічних і неспецифічних реакцій.

У хворобі як правило можна виділити ознаки - симптоми, характерні лише для неї (поширення болю під час стенокардії), і ознаки, характерні для багатьох хвороб. Це **неспецифічний бік**

патогенезу, що визначається реакціями організму, які виникли в процесі еволюції і успадковуються. Значення вказаних реакцій полягає в захисті організму, який використовує їх завжди в тих випадках, коли виникає патологічна ситуація. Таких неспецифічних реакцій можна виділити **п'ять**, і всі вони визначаються нервовою та ендокринною системами: **патологічний парабіоз, патологічна домінанта, порушення кортико-вісцеральної динаміки, нервово-трофічних впливів, стрес.**

ПАРАБІОЗ – це застійне збудження, яке не розповсюджується і виникає в разі ушкодження збудливої тканини. Має значення, наприклад, у патогенезі де-яких форм блокади серця.

ДОМІНАНТА - наявність у центральній нервовій системі панівного вогнища збудження, який підпорядковує собі всі інші центри, може зумовлювати багато патологічних явищ у разі психічних захворювань (марення переслідування). Домінантою пояснюється загострення болю завжди, коли на організм діє навіть індиферентний подразник (світло, звук). За гіпертензивної хвороби в головному мозку виникає застійне вогнище збудження, яке реагує на будь-яке подразнення спазмом і звуженням судин.

ПОРУШЕННЯ КОРТИКО-ВІСЦЕРАЛЬНОЇ ДИНАМІКИ – це тісний зв'язок між корою великого мозку і внутрішніми органами (**К.М.Биков**). Він насамперед регуляторний, позитивний, однак може виступати і як патогенетичний чинник. Не можливо зрозуміти, як розвивається виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки або тиреотоксикоз без урахування того, що шлунок і щитоподібна залоза якнайтісніше пов'язані з нервовою системою. За порушення функції нервової системи (кори великого мозку) саме ці органи можуть стати мішенями патологічної імпульсації.

РОЛЬ ТРОФІЧНОЇ ФУНКЦІЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ. **О.Д.Сперанський** вважав, що немає жодної хвороби, в якій би не відігравав ролі механізм порушеного трофічного впливу нервової системи на відповідний орган. Цей вплив, за сучасними даними, має безімпульсну природу і здійснюється у формі двостороннього аксоплазматичного току різних речовин – **трофогенів**, які є регуляторами структурно-метаболических

процесів і міжклітинної взаємодії між нейронами та структурами-мішенями. Можливим є утворення **патотрофогенів** (Г.М. Крижанівський, 1997).

Уявлення про неспецифічне у хворобі особливо збагатилося вченням **Г.Сельє про СТРЕС**, який показав, що різні істотні подразники (теплота, холод, токсин, біль) завжди викликають стандартну, неспецифічну реакцію. В усіх випадках це **активізація симпатoadреналової системи** та викид **кортикотропіну** – гормону гіпофіза, на який кіркова речовина надниркових залоз відповідає підвищенням синтезом гормонів. Якщо вплив подразників не тривалий і не значний, гормони надниркових залоз лише допомагають організму адаптуватися до ситуації. Водночас, коли вплив ушкоджувального агента надмірний, розвивається хвороба або летальний наслідок. Щодо специфічного в патогенезі, то тут першорядну роль відіграє етіологічний чинник. На неспецифічне, однакове нашаровується особливе, окреме. Причина ніби вишиває свій візерунок на загальному фоні. Водночас, слід мати на увазі ті п'ять чинників патогенезу (**парабіоз, домінанту, порушення кортико-вісцеральних зв'язків, нервово-трофічної функції, стрес**), які є **неспецифічними**, але в складній комбінації між собою можуть формувати особливе саме для цієї хвороби.

Отже, кожна хвороба є сплавом **специфічного й неспецифічного**, їхня послідовність така, що на самому початку хвороба виявляє себе більш загальними, неспецифічними ознаками, властивими різним за своєю природою хворобам, тобто проявами «хвороби взагалі». До яких належать кволість, погане самопочуття, втрата апетиту, порушення сну, розбитість, тривога, депресія, роздратованість, зниження працездатності. В разі виникнення хвороби запальної природи до перерахованих неспецифічних ознак «хвороби взагалі» приєднуються ще вияви так званої **відповіді гострої фази**. В подальшому до цих неспецифічних виявів додаються специфічні. З характерною маніфестацією залежно від етіологічного фактора, його механізму дії та патогенезу в цілому.

6.Взаємозв'язок реакцій, що перебігають на різних рівнях: молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному, органному і системному. Наглядно можна показати на прикладі серпоподібної анемії. На молекулярному рівні відбувається

заміна **гемоглобіну А** на **гемоглобін S**, останній у венозній крові в кислому середовищі на субклітинному рівні випадає в осад, який на рівні клітини деформує еритроцит у формі серпа чи молодого місяця (**дрепаноцит**). Дрепаноцити в мікроциркуляційному руслі склеюються між собою і викликають порушення мікроциркуляції на тканинному рівні, що призведе до **асептичного некрозу головки стегнової кістки** з порушенням функції органа і всього опорно-рухового апарату на системному рівні.

7.Дизрегуляційний патологічний процес. Вчення про патогенез дістало подальшого розвитку.

Патогенез: суть і сучасне розуміння. Патогенез — це динамічний механізм саморозвитку захворювання, який реалізується через послідовність взаємопов'язаних реакцій організму, де кожна наступна реакція виникає як захисна відповідь на попередню, але водночас сама набуває ушкоджувального характеру. Такий ланцюг реакцій призводить до формування типового патологічного процесу. Сучасна концепція трактує патогенез як **дизрегуляційний патологічний процес** — порушення координованого управління фізіологічними функціями, що лежить в основі: втрати адаптаційного балансу, збоїв механізмів гомеостазу, парадоксального перетворення захисту на шкоду. Важлива риса патогенезу — циклічність і наростання порушень: те, що спочатку має адаптивне значення, з часом стає фактором поглиблення патології. **Коротко: Патогенез** — це не просто наслідок причини, а **саморозгортаючийся ланцюг захисно-пошкоджувальних реакцій**, в основі якого — **втрата регуляторної рівноваги**.

Порушення балансу між процесами **анаболізму та катаболізму** в інформаційному метаболізмі людини, згідно **теорії інформаційного метаболізму А.Кемпінського**, призводить до вирішення даних проблем за рахунок енергетичного метаболізму. Невирішені психологічні проблеми, конфлікти, стреси, пацієнт компенсує шляхом надмірного заїдання за рахунок рафінованих вуглеводів. Це в свою чергу викликає тривалу **гіперглікемію**, яка представляє собою **дизрегуляційний патологічний процес**, направлений на компенсацію енергодефіциту. Гіперглікемія призводить до збільшення

продукції інсуліну, до зростання **глікозильованого гемоглобіну** та **глікозильованого колагену**. Останні призводять до **порушення мікроциркуляції**, гіпоксії та активації реакцій перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків. Окисна модифікація білків-посередників передачі сигналу від інсуліну, який зв'язався з рецептором клітини-мішені до білка транспортера глюкози **Glut4** буде заблокована і даний транспортер не вбудується в клітинну мембрану, що не призведе до входження глюкози в клітину. Буде гіперглікемія на фоні гіперінсулінізму. Гіперглікемія підсилить вище перераховані реакції ушкодження, що призведе до формування **“вадного кола”**. При чому в даному випадку, саме **дизрегуляційний патологічний процес**, який на перших порах представляв надмірну мобілізацію реакцій захисту (гіперглікемія), призвів до формування **вадного кола**. Крім того, гіперглікемія призводить до збільшення продукції інсуліну, який підсилює утворення жирової тканини та викликає **гіпертрофію м'язової оболонки артеріол**. В результаті чого, останні більш суттєво реагують на стрес більш істотним спазмом, що призводить до підвищення артеріального тиску. Збільшення жирової тканини, слід розглядати як **дизрегуляційний патологічний процес**, який на перших етапах спрямований на збільшення запасів енергії в адипоцитах. Водночас жирова тканина, є джерелом продукції **лептину**, який є активатором симпатичної нервової системи. Збільшення продукції катехоламінів призводить до зростання серцевого викиду і збільшення опору артеріол в результаті активації механізму базального тону, що призводить до більш істотного підвищення артеріального тиску. **“Вадне коло”** замкнулося. Отже, в результаті розвитку **дизрегуляційного патологічного процесу (ожиріння)** відбулося формування **“вадного кола”** спрямованого на прогресування артеріальної гіпертензії.

9.Наявність великих і малих вадних кіл. В патофізіології виділяють **ВЕЛИКІ ВАДНІ КОЛА**, для формування яких потрібно мінімум **3 ланки патогенезу** і **МАЛІ ВАДНІ КОЛА**, для формування останніх потрібно мінімум **2 ланки патогенезу**. Малі вадні кола часто можуть входити до структури великих вадних кіл. Задача лікаря виявити вадні кола в патогенезі і запропонувати заходи для їх розриву. На рис. представлені **одне велике вадне коло**

(включає 7 ланок патогенезу) і два малих (включають 2 і 3 ланки патогенезу відповідно) за розвитку нефролітіазу та показані 4 місця впливу препарату **БЛЕМАРЕН** для їх розриву (рис. 3.6).

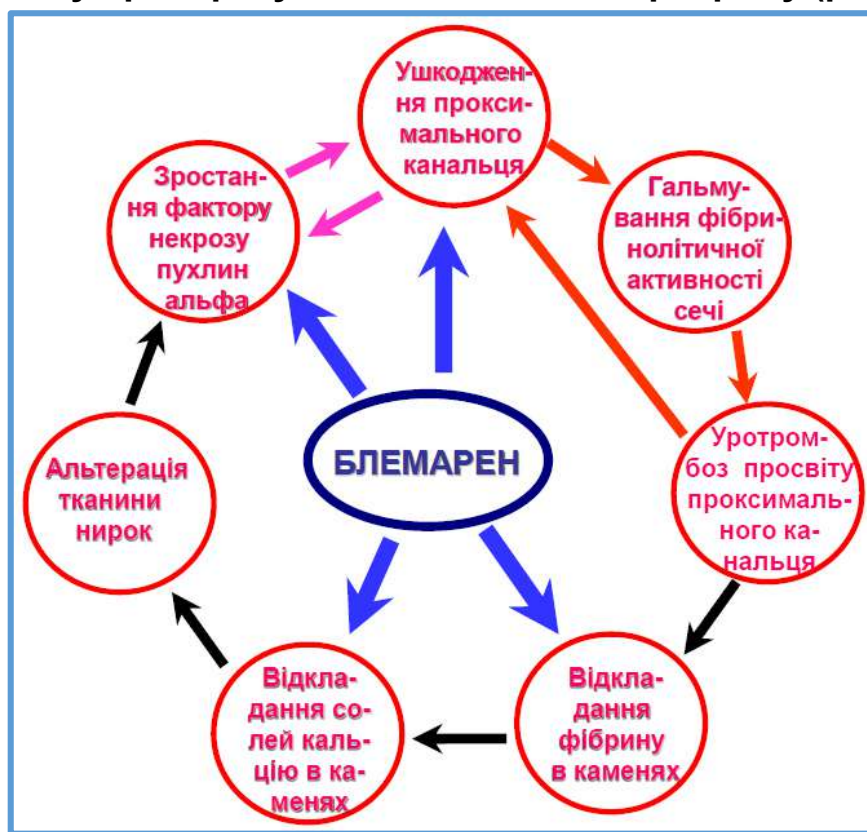


Рис. 3.6. Одне велике (7 ланок) та два малих (3 і 2 ланки) вадні кола за розвитку нефролітіазу та чотири місця впливу блемарену щодо можливості їх розриву.

Будь-яке захворювання може розвиватися як **класичний чи дизрегуляційний патологічний процес**. У першому випадку захворювання починається з **ушкодження**, на які в організмі спрацьовують реакції **захисту**. В другому – **надмірна мобілізація реакцій захисту** може трансформуватися в **реакції ушкодження**. За **класичного патологічного процесу** лікар повинен зменшити реакції ушкодження та підсилити реакції захисту, а за **дизрегуляційного патологічного процесу**, навпаки, обмежити надмірну мобілізацію реакцій захисту, щоб вони не перейшли в реакції ушкодження. Водночас класичний і дизрегуляційний патологічні процеси можуть переходити один в одного, співіснувати одночасно в різних дольових співвідношеннях. Тому, лікар, балансуючи, між **класичним і дизрегуляційним патологічними процесами**, постійно йде по лезу ножа, оскільки

лікувальні технології можуть дуже швидко змінюватися як в просторі так і часі. У цьому і виявляється суть категорії **“МИСТЕЦТВА МЕДИЦИНИ”** (рис. 3.8).



Рис. 3.8. Суть категорії **“мистецтво медицини”**. Класичний і дизрегуляторний механізми розвитку патологічного процесу можуть існувати окремо, поєднано в різному співвідношенні або переходити один в одного.

Крім того, у визначенні суті категорії **“мистецтво медицини”** важливе значення надається **інтегративності** патофізіології, яка є потужним знаряддям у пошуку та розумінні патобіологічної природи, як основи для клінічного аналізу та правильного усвідомлення поняття хвороба. Патофізіологічний аналіз **інтегративності** регулюючих гомеостаз і гомеодинаміку процесів в організмі та взаємозв'язку між ними, наближає до цілісного сприйняття та повнішого розуміння етіології та патогенезу хвороб.

У патофізіології тонке проникнення в суть категорії **“мистецтво медицини”** включає визнання **прямого та зворотного контуру в патогенезі захворювань**.

Конспект на тему № 4

«Патологія реактивності. Порушення імунної реактивності»

ІМУННА СИСТЕМА – сукупність лімфоїдних органів, тканин та клітин, які забезпечують структурну, біохімічну і функціональну індивідуальність організму шляхом елімінації з нього чужорідної генетичної інформації. Імунітет є **вроджений і набутий** (рис. 4.1), включає наступні органи (рис. 4.2).



Рис. 4.1. Вроджений і набутий імунітет.

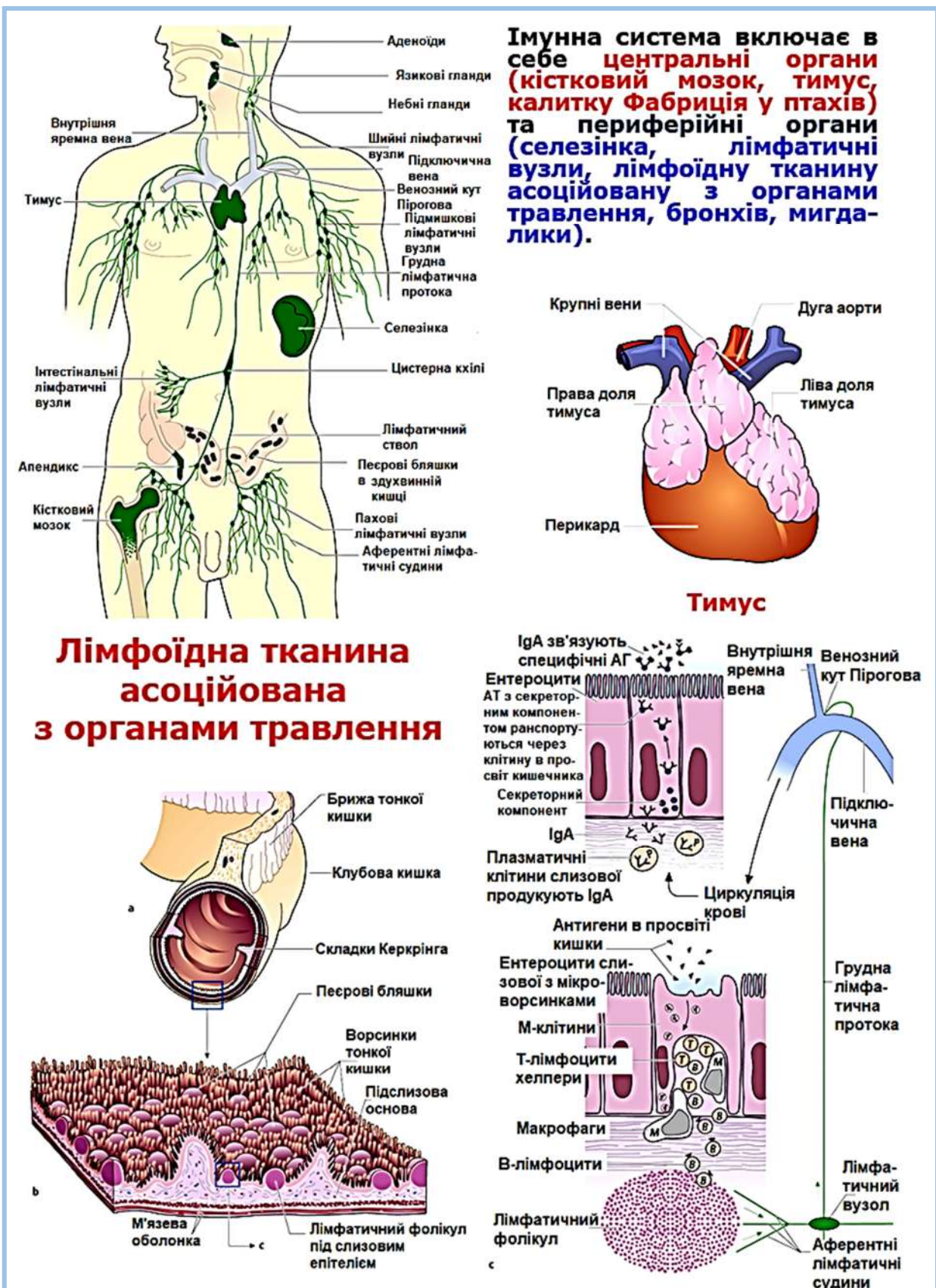


Рис. 4.2. Органи імунної системи.

Будова тимуса наведена на рис. 4.3., етапи дозрівання тимоцита представлені на рис. 4.4.

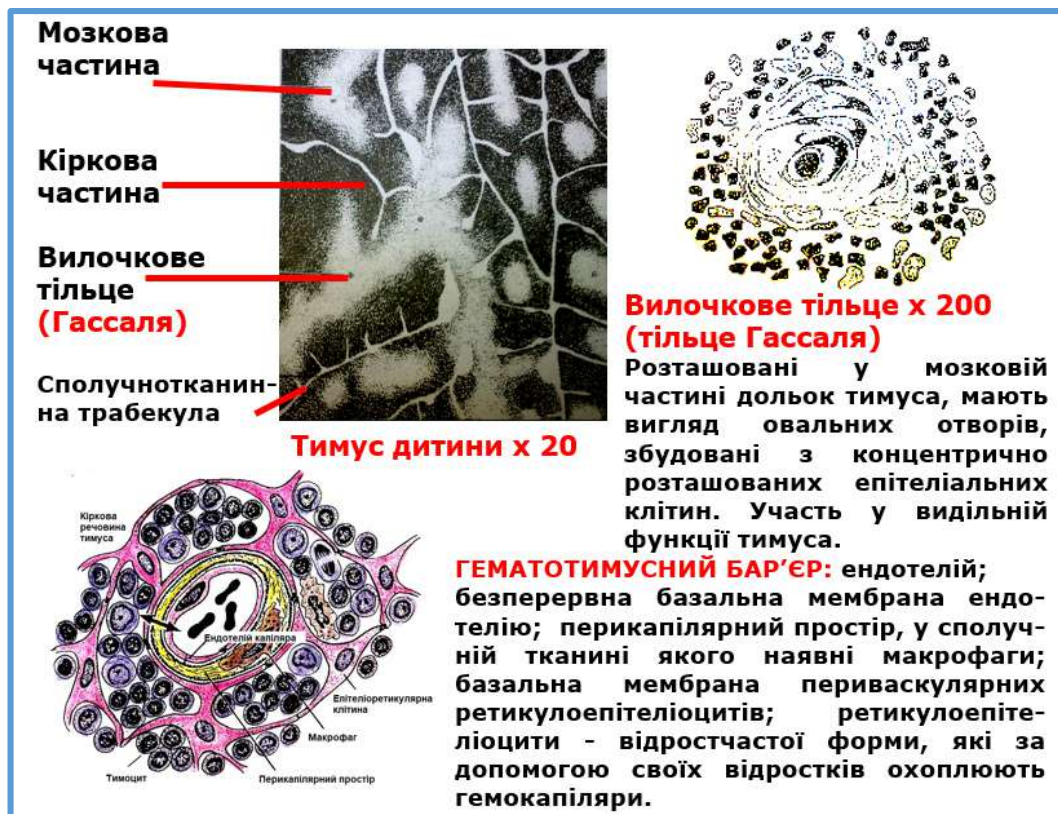


Рис.4.3. Будова тимуса. Тільце Гассаля. Гематотимусний бар'єр.

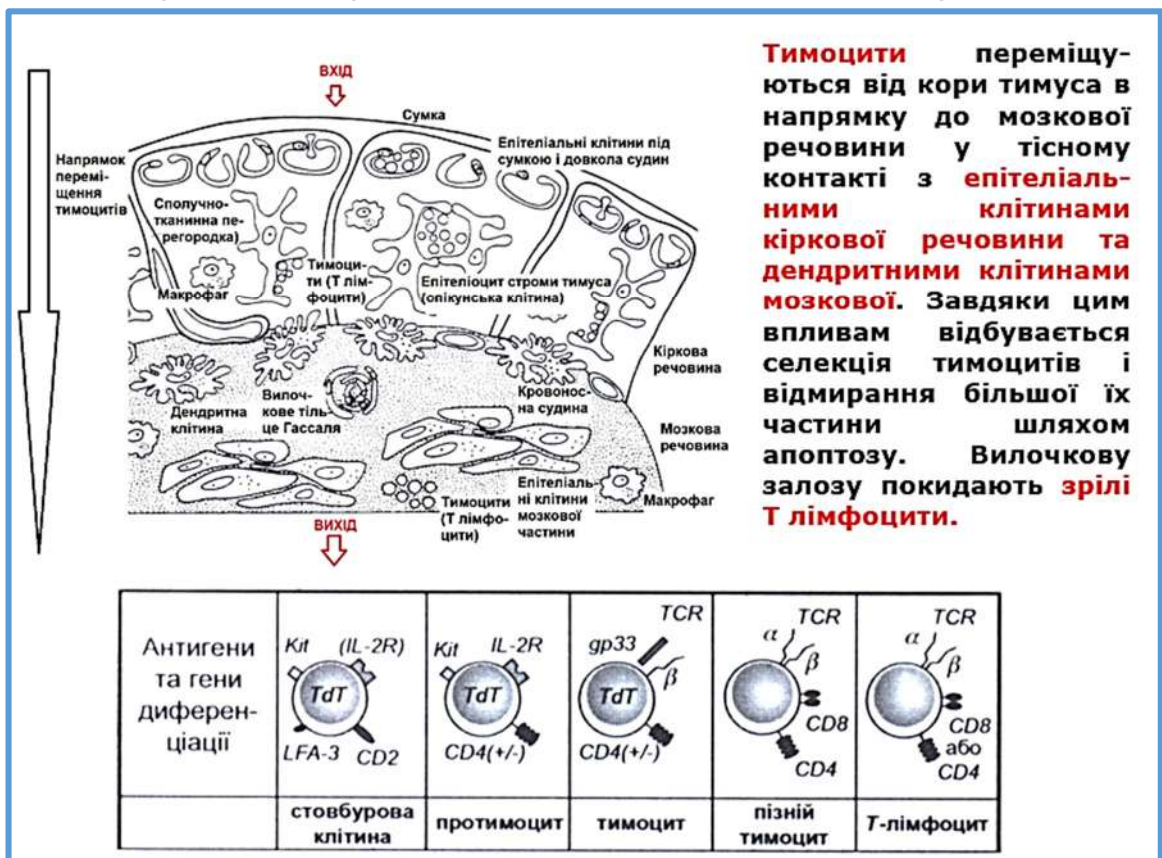


Рис. 4.4. Етапи дозрівання Тимочитів до Т-лімфоцитів.

Субпопуляції і функції Т-лімфоцитів наведені на рис. 4.5.



Рис. 4.5. Субпопуляції і функції Т-лімфоцитів.

Етапи дозрівання В-лімфоцитів наведені на рис.4.6, а їх субпопуляції і функції представлені на рис. 4.7.



Рис. 4.6. Етапи дозрівання В-лімфоцитів.



Рис. 4.7. Субпопуляції і функції В-лімфоцитів.

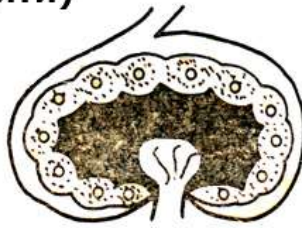
ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ — це здатність імунної системи організму відповідати на вплив антигенів шляхом утворення специфічних антитіл або клітинно-опосередкованих реакцій, спрямованих на розпізнавання та нейтралізацію чужорідних агентів. Залежно від механізмів реалізації, виділяють два основні типи імунної реактивності:

1. Гуморальна імунна відповідь. Направленість: на позаклітинні патогени — бактерії, віруси, бактеріальні токсини. Ефектори: антитіла, які синтезуються активованими В-лімфоцитами. Морфологічна ознака: гіперплазія кіркової зони лімфатичних вузлів — місце проліферації В-клітин.

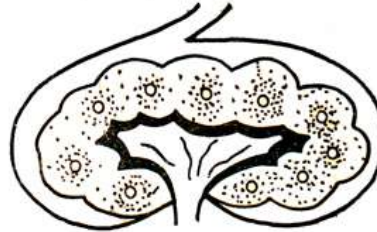
2. Клітинна імунна відповідь. Направленість: на внутрішньоклітинні патогени (віруси, деякі бактерії, гриби), пухлинні клітини, алотрансплантати. Ефектори: Т-лімфоцити, що розпізнають антигени за допомогою специфічних Т-клітинних рецепторів (TCR). Морфологічна ознака: гіперплазія паракортикальної зони лімфатичних вузлів — місце активності Т-клітин.

Узагальнення: Імунологічна реактивність — це основа специфічного імунного захисту, що реалізується через гуморальні (антитілозалежні) та клітинні (Т-клітинні) механізми, які відповідають за елімінацію позаклітинних і внутрішньоклітинних антигенів відповідно (рис. 4.8).

Клітинний тип імунної відповіді (гіперплазія паракортикальної ділянки лімфовузла – Т лімфоцити)

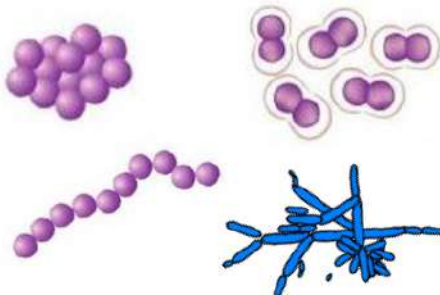


Гуморальний тип імунної відповіді (гіперплазія кіркової ділянки лімфовузла – В- лімфоцити)



Недостатність гуморального імунітету (В-клітинні)

- Бактеріальні інфекції Гр(+) та Гр(-)
- Грибкові інфекції (кандидоз)



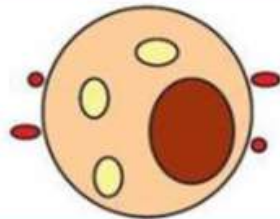
Недостатність клітинного імунітету (Т-клітинні)

- Вірусні інфекції
- Протозойні інфекції
- Пухлинні захворювання



СТРАТЕГІЯ ІМУННОГО ЗАХИСТУ

залежить від локалізації патогену

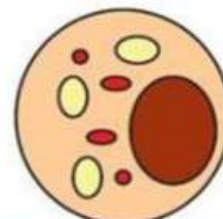


Позаклітинна

- Бактерії (стафілококи, стрептококи, пневмококи, менінгококи, гонококи, шигели, клостридії та ін.)
- Гриби (кандида, криптококи та ін.)

ГУМОРАЛЬНИЙ ТИП

В-лімфоцити, АТ, Th2



Внутрішньоклітинна

- Віруси
- Рикетсії
- Бактерії (мікобактерії, сальмонели, бруцели та ін.)
- Хламідії
- Протозоа

КЛІТИННИЙ ТИП

Т-лімфоцити (кілери), Th1

Рис. 4.8. Гуморальний і клітинний типи імунної відповіді.

У забезпеченні імунної відповіді важлива роль належить **головному комплексу гістосумісності** (рис. 4.9)



Рис. 4.9. Головний комплекс гістосумісності.



**Рис. 4.9. Головний комплекс гістосумісності
(продовження).**

Інформація про антигени наведена на рис. 4.10.

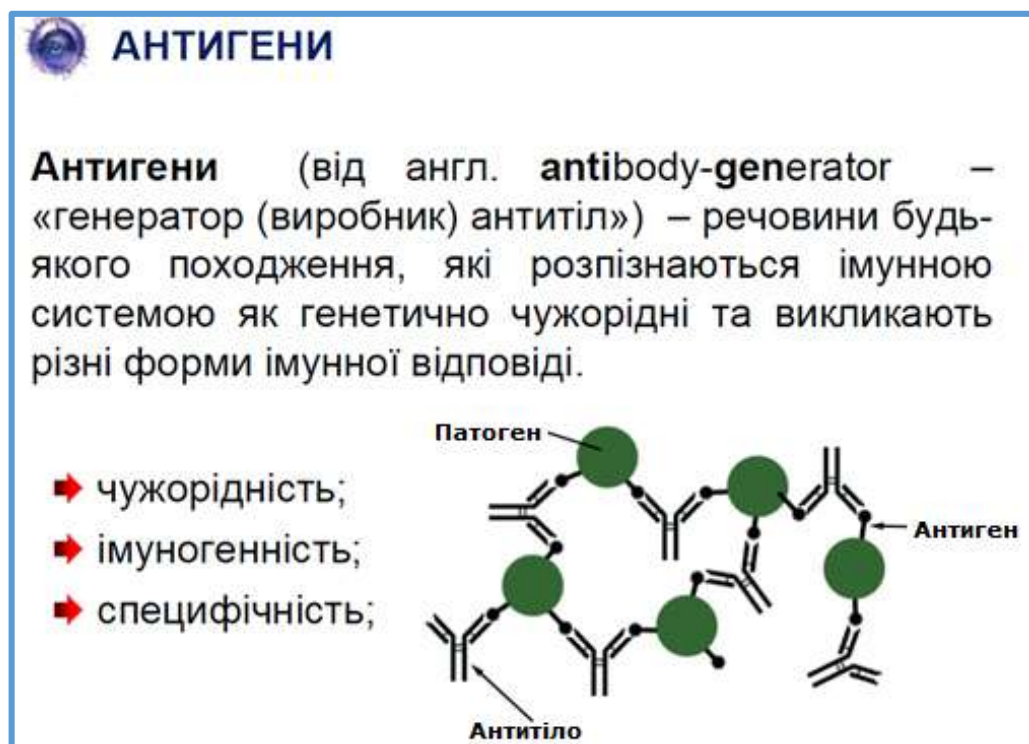


Рис. 4.10. Антигени.



ГАПТЕНИ

(від грец. *ἅπτω*, *hapto* – приєднувати, схоплювати) низькомолекулярні речовини (окремі лікарські засоби – антибіотики, наркотичні засоби, метали тощо), які нездатні самостійно викликати імунну відповідь

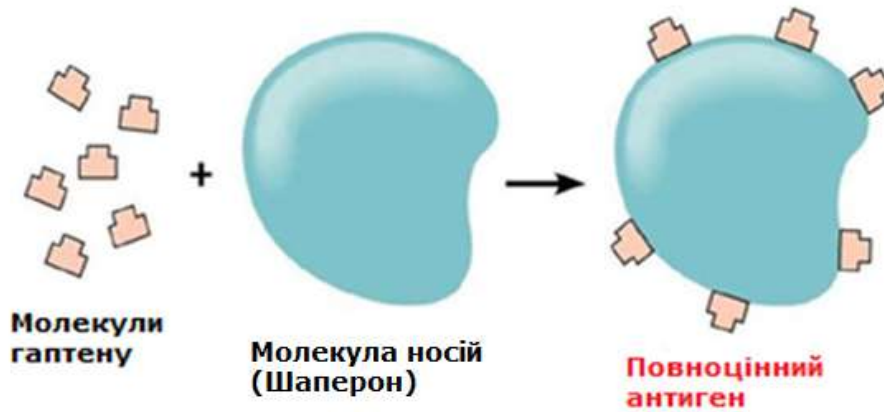


Рис. 4.10. Антигени (продовження).

Роль комплементу та перфоруни в забезпеченні неспецифічного імунного захисту наведені на рис. 4.11.

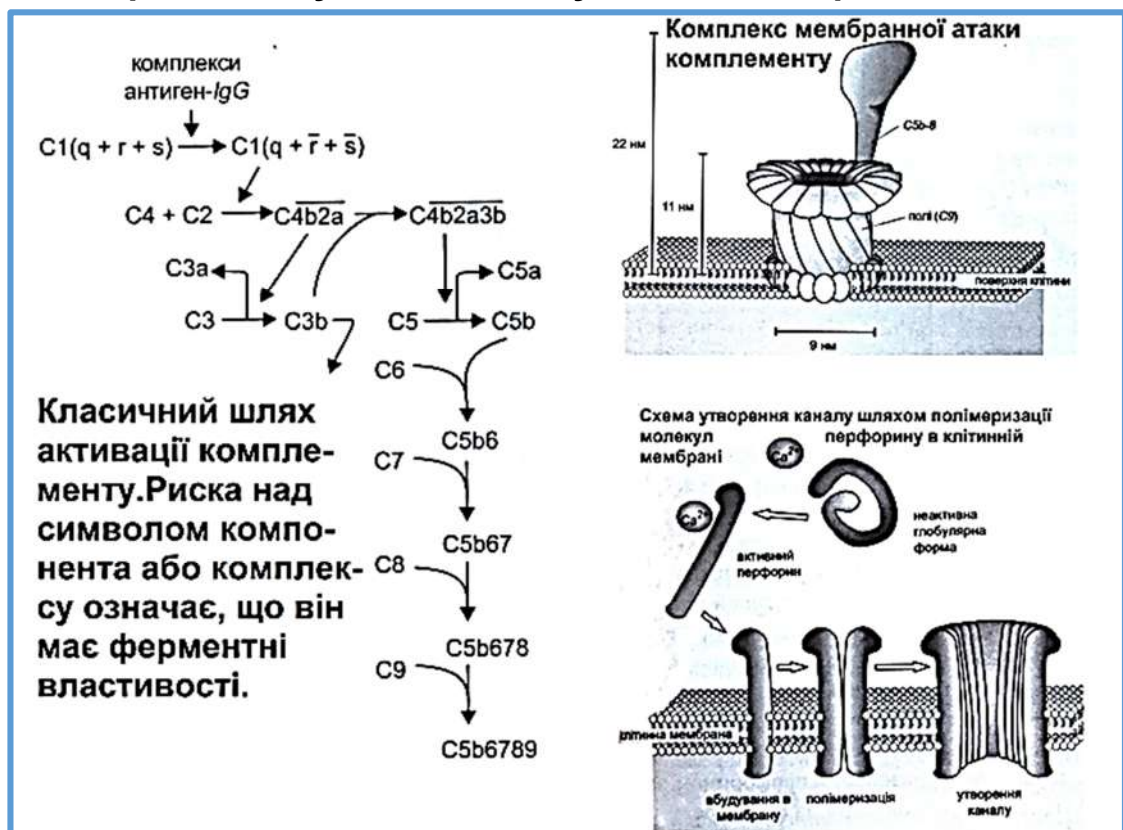


Рис. 4.11. Роль комплементу та перфоруни в забезпеченні неспецифічного імунного захисту.

Інформація про імунокомпетентні клітини представлена на рис. 4.12.



Рис. 4.12. Імунокомпетентні клітини.

Далі переходимо до антигенпрезентуючих клітин (рис. 4.13).

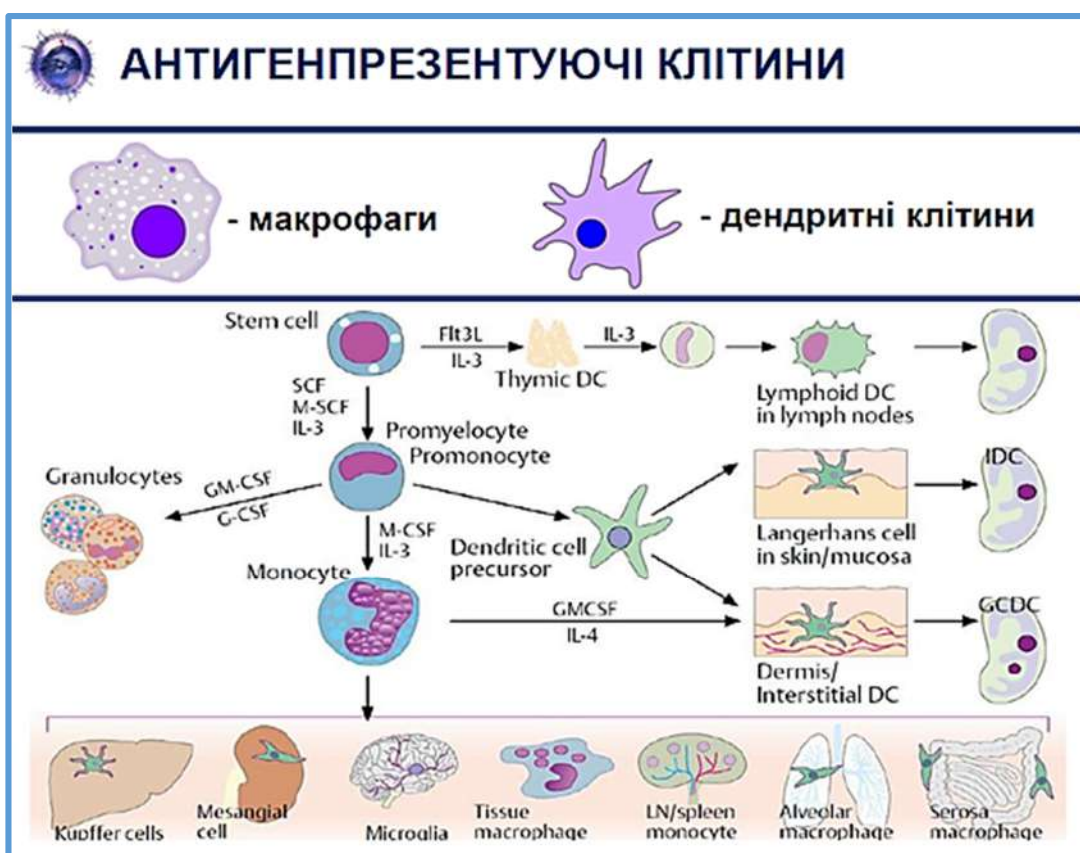


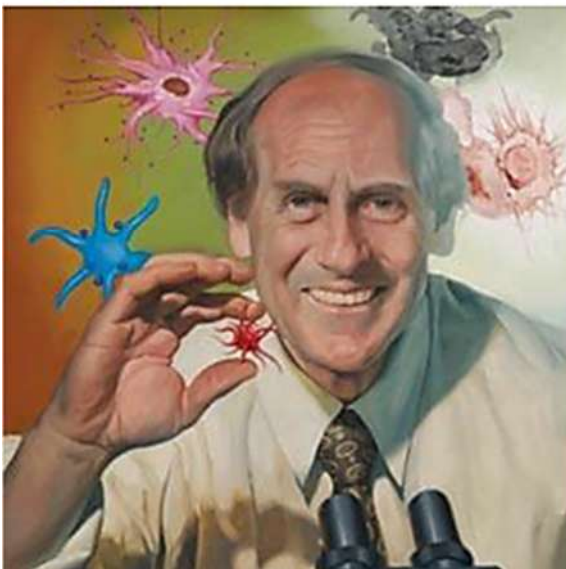
Рис. 4.13. Антигенпрезентуючі клітини.



АНТИГЕНПРЕЗЕНТУЮЧІ КЛІТИНИ



НОБЕЛІВСЬКА ПРЕМІЯ 2011



Ральф Стейнман (США)

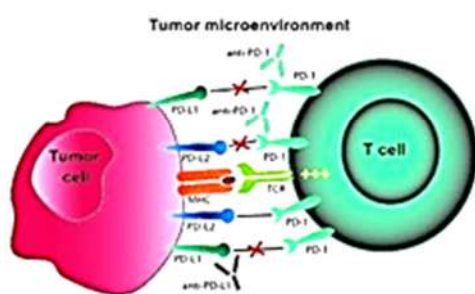
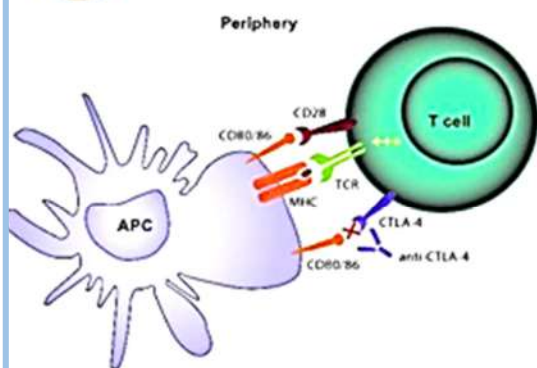
**За відкриття
ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН**

Рис. 4.13. Антигенпрезентуючі клітини (продовження).

Далі проводимо аналіз взаємодії антигенпрезентуючих клітин з **наївними Т-хелперами - CD4+ Т-клітинами** (рис. 4.14), при цьому за відкриття терапії раку, що полягає в гальмуванні негативної імунорегуляції Тасуко Хондзьо і Джеймс Еллісо отримали Нобелівську премію в 2018 році.



НОБЕЛІВСЬКІ ЛАУРЕАТИ (2018)



Анти-PD-1 та анти-CTLA-4
checkpoint-терапія



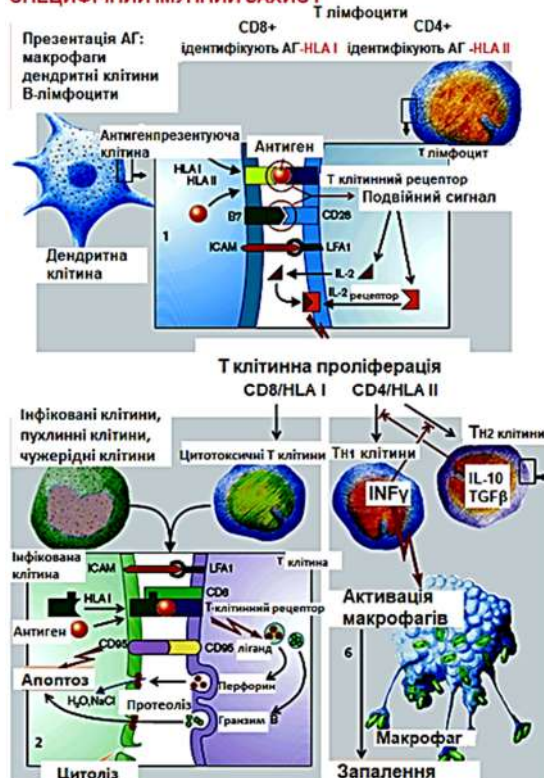
Тасуку Хондзьо
(Японія)



Джеймс Еллісон
(США)

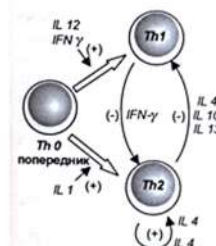
За відкриття терапії раку,
що полягає у *гальмуванні*
негативної імунної регуляції

СПЕЦИФІЧНИЙ ІМУННИЙ ЗАХИСТ



Т_H1 клітини відповідають за КЛІТИННИЙ ІМУНІТЕТ. Вони продукують набір цитокінів (IL-2, IL-3), що підтримують запальні реакції і стимулюють дію Т-цитотоксичних клітин і макрофагів; серед них — Т-хелпери 17. Зумовлюють відповідь пізнього типу.

Т_H2 клітини відповідають за ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ, діючи на В-клітини. Продукують цитокіни: IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13. Приймають участь у виділенні Ig E, активація еозинофілів і опасистих клітин.



Участь цитокінів у
диференціації і
взаємодії Th1 і
Th2.

Рис. 4.14. Взаємодія антигенпрезентуючих клітин
з **наївними Т-хелперами - CD4+ Т-клітинами** лімфоцитами.

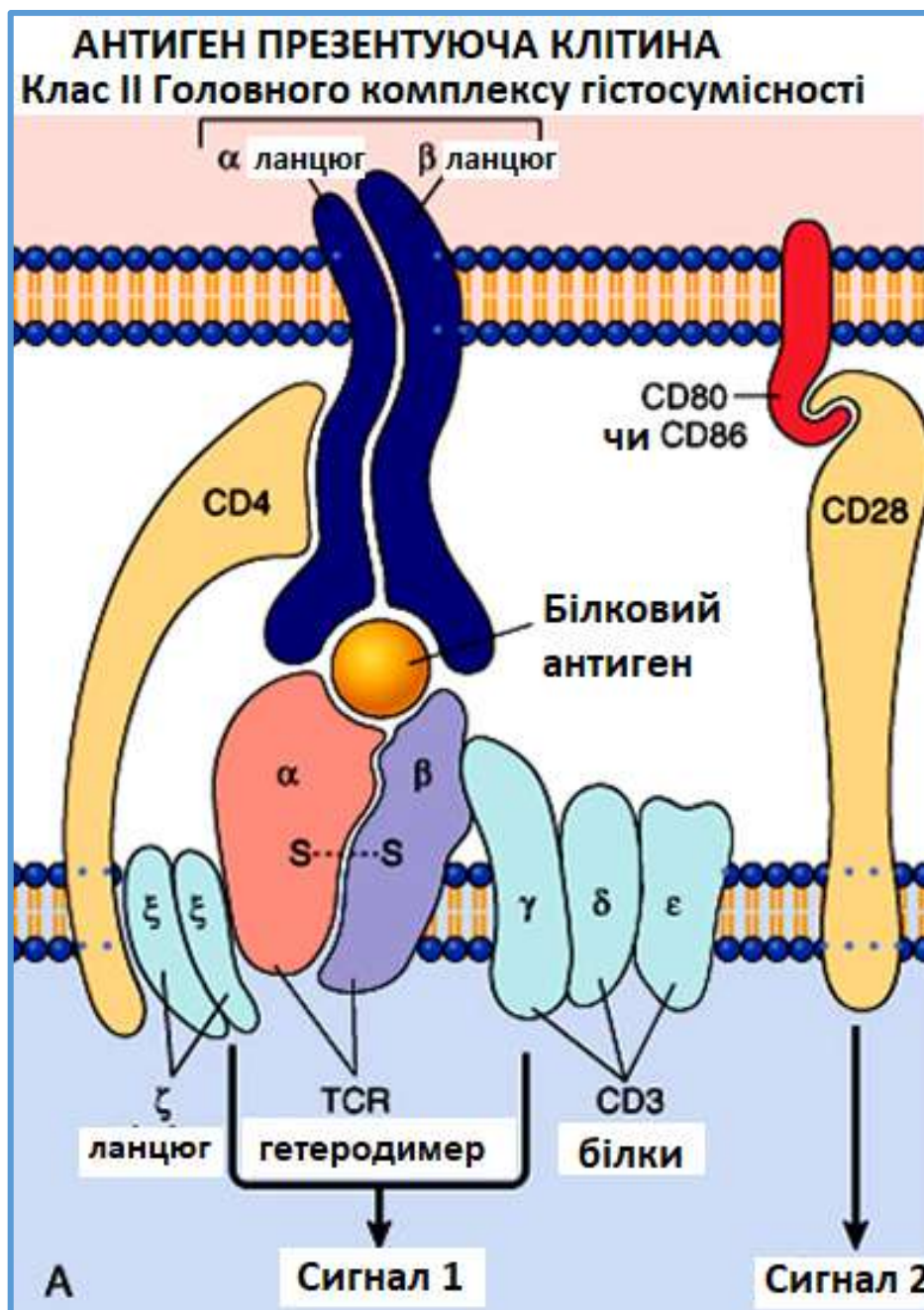


Рис. 4.14. Взаємодія **антигенпрезентуючої дендритної клітини** з **наївними Т-хелперами - CD4+ Т-клітинами**. Після взаємодії з антигеном та отримання сигналів від патогенів, дендритні клітини впливають на поляризацію Th-клітин: Якщо продукують **IL-12**, це сприяє диференціації в **Th1-клітини** (які активують **клітинний імунітет**). Якщо продукують **IL-4**, або **IL-4** надходить з іншого джерела, — формується **Th2-відповідь (гуморальний імунітет, протипаразитарна дія)**. Дендритні клітини не вибирають між **Th1 і Th2**, а направляють розвиток Т-хелперів відповідно- до природи загрози. Інформація передається за рахунок “**подвійного сигналу**”. (продовження).

Далі проводимо аналіз взаємодії **В-лімфоцита** з **Th2-лімфоцитом** (рис. 4.15).

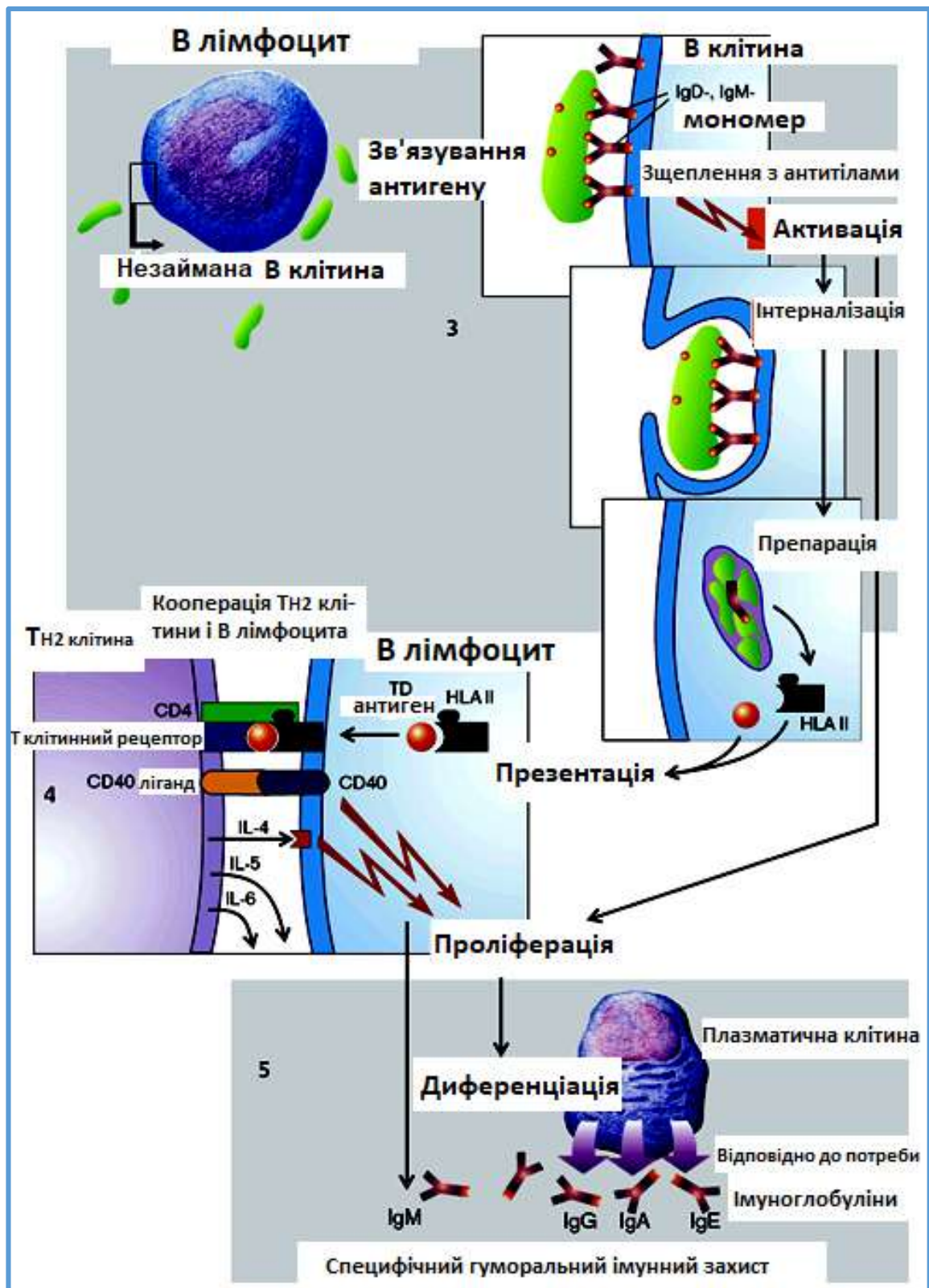


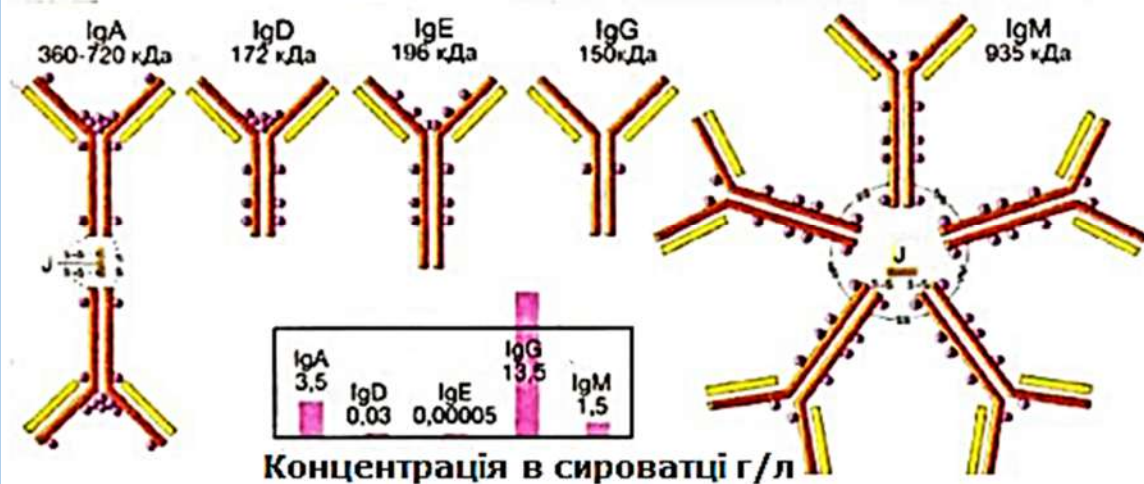
Рис. 4.15. Взаємодія **В-лімфоцита** з **Th2-лімфоцитом**.

Після диференціації В-лімфоцити забезпечують специфічний імунний захист із синтезом антитіл (рис. 4.16)



АНТИТИЛА

- Білки глобулінової природи (імуноглобуліни);
- Існують п'ять різновидів молекул (класів) імуноглобулінів: **IgM, IgG, IgA, IgE, IgD**;



ІМУНОГЛОБУЛІНИ



- Молекули імуноглобулінів складаються з двох легких (L) і двох важких (H) поліпептидних ланцюгів, з'єднаних між собою дисульфідними зв'язками
- Активний центр антитіл – антигензв'язувальна ділянка Fab-фрагмента (зв'язує епітопи антигену)

Рис. 4.16. Антитіла.

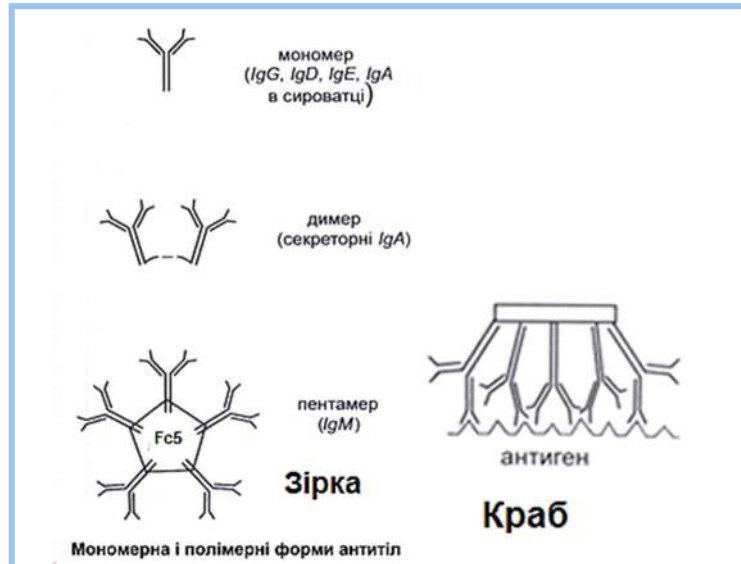


Рис. 4.16. Антитіла (продовження).

ІМУНОЛОГІЧНА ТОЛЕРАНТНІСТЬ — стан специфічної імунологічної ареактивності до антигену, зумовлений попередньою взаємодією з цим антигеном. Здатність організму давати імунну відповідь на інші антигени зберігається (рис. 4.17).

Механізми імунологічної толерантності: **ПАСИВНА, "КЛАСИЧНА", АКТИВНА**. Імунологічну толерантність можна отримати введенням великих доз розчинного антигену (**ІМУННИЙ ПАРАЛІЧ ФЕЛТОНА**).

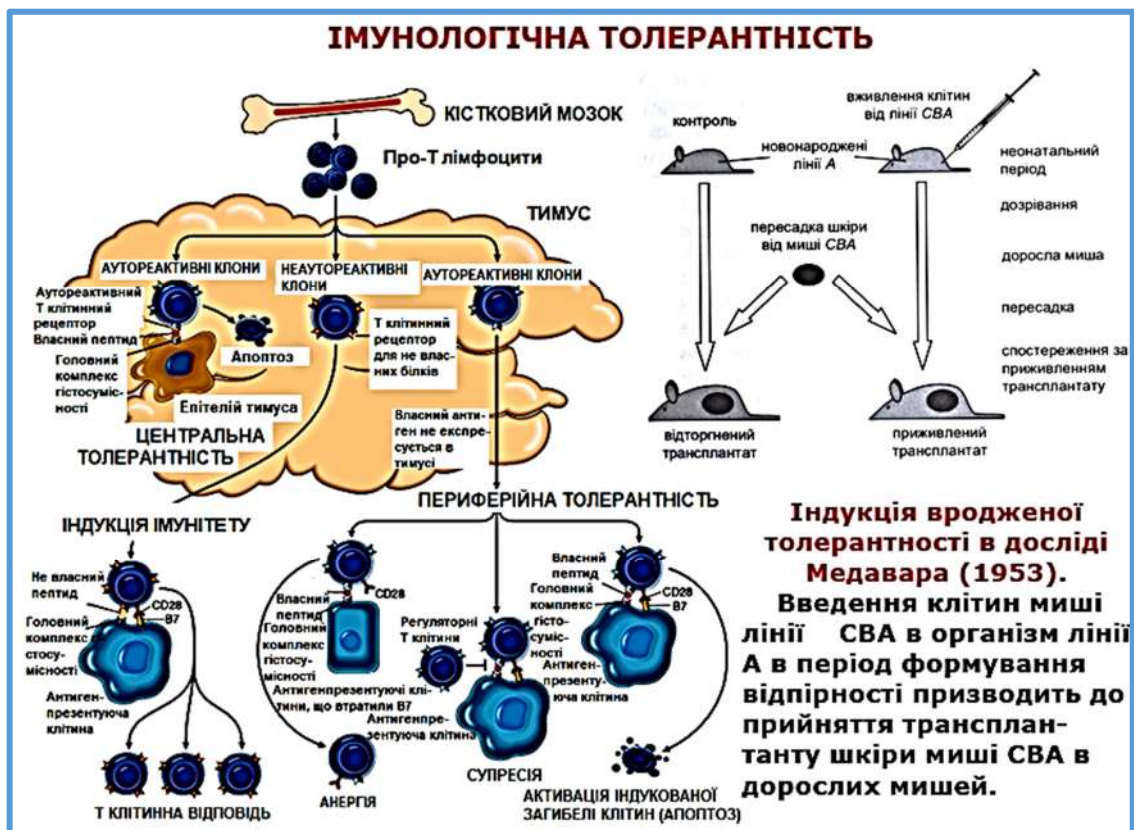
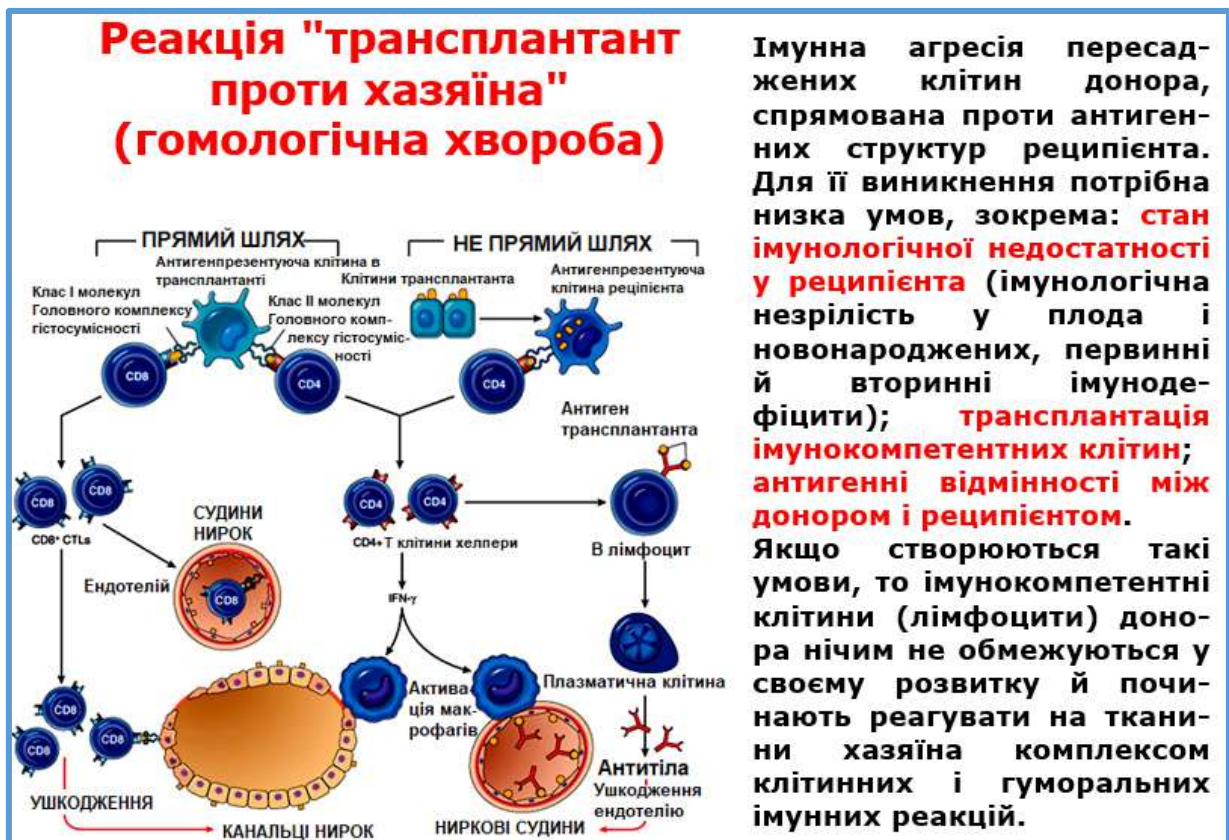


Рис. 4.17. Імунологічна толерантність.

Трансплантат може атакувати антигени реципієнта. У цьому полягає суть **гомологічної хвороби** (рис. 4.18)



Імунна агресія пересаджених клітин донора, спрямована проти антигенних структур реципієнта. Для її виникнення потрібна низка умов, зокрема: **стан імунологічної недостатності у реципієнта** (імунологічна незрілість у плода і новонароджених, первинні й вторинні імунодефіцити); **трансплантація імунокомпетентних клітин**; **антигенні відмінності між донором і реципієнтом**. Якщо створюються такі умови, то імунокомпетентні клітини (лімфоцити) донора нічим не обмежуються у своєму розвитку й починають реагувати на тканини хазяїна комплексом клітинних і гуморальних імунних реакцій.

Рис. 4.18. Гомологічна хвороба.

ІМУНОЛОГІЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ - вроджений чи набутий дефекти імунної системи із нездатністю організму повноцінно здійснювати реакції гуморального і клітинного імунітету.

Імунологічна недостатність: **ПЕРВИННА І ВТОРИННА**.

ПЕРВИННІ В-ІМУНОДЕФІЦИТИ - результат порушення утворення і диференціювання В-лімфоцитів:

АГАММАГЛОБУЛІНЕМІЯ БРУТОНА - спадковий дефект, який передається зчеплено з Х-хромосомою, виявляє себе у хлопчиків. Порушується диференціювання клітин-попередників В-лімфоцитів. Відсутні В-лімфоцити, плазматичні клітини, імуноглобуліни. Т-система лімфоцитів не порушена.

ПЕРВИННІ Т-ІМУНОДЕФІЦИТИ - порушення процесів утворення і диференціювання Т-лімфоцитів: А) **СИНДРОМ ДІДЖОРДЖІ** – уроджена аплазія виличкової залози, як наслідок вад ембріонального розвитку в ділянці 3-4 зябрових дуг (рис. 4.19), поєднується з аномаліями дуги аорти, "вовчою пащею", аплазією прищитоподібних залоз (тетанія), катарактою.

Порушується диференціювання клітин-попередників Т-лімфоцитів у Т₀-лімфоцити. Імунна відповідь клітинного типу - неможлива. Гуморальна відповідь на тимуснезалежні антигени зберігається.

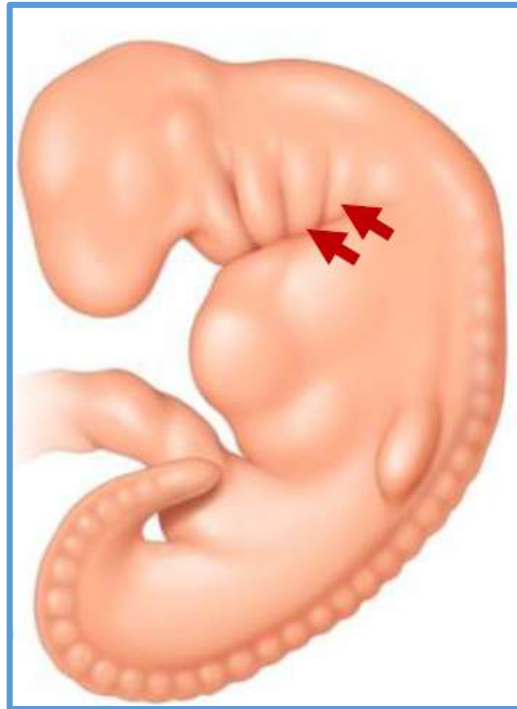


Рис. 4.19. Синдром Ді Джорджі. Вади ембріонального розвитку в ділянці 3-4 зябрових дуг (показані стрілками).

Б) СИНДРОМ НЕЗЕЛОФ - АЛІМФОЦИТОЗ. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Порушується перетворення Т₀-лімфоцитів у Т₁-лімфоцити, тому не здійснюються клітинні механізми імунної відповіді. Гістологічно - відсутність лімфоцитів у виличковій залозі, не має границі між кірковою та мозковою речовиною, відсутні тільця Гассаля, у лімфовузлах спустошення тимусзалежних ділянок. Гемолітична анемія.

КОМБІНОВАНІ ІМУНОДЕФІЦИТИ - порушення перетворення стовбурової клітини в клітину-попередницю лімфоцитопоезу чи в результаті поєднання дефектів В- і Т-лімфоцитів:

А) **ШВЕЙЦАРСЬКИЙ ТИП** - **ВАЖКИЙ КОМБІНОВАНИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ SCID.** Генетичний дефект передається аутосомно-рецесивно чи зчеплено з Х-хромосомою. Порушується утворення В - і Т-лімфоцитів, загальмований синтез імуноглобулінів Ig M, Ig G, Ig A. Хворі діти рідко досягають 2-річного віку; виличкова залоза – фіброзне ущільнення капсули, відсутність межі між кірковою та мозковою речовиною,

відсутність тілець Гассаля і лімфоцитів, основну масу складають ретикулярні клітини; в лімфовузлах, селезінці, Пєєрових бляшках лімфоїдне спустошення паренхіми з заміщенням сполучною тканиною.

Б) **СИНДРОМ ЛУЇ- БАРР** - поєднання імунологічної недостатності з **атаксією** (порушеннями координації рухів) і **телеангієктазією** (судинні зірочки на очах, шкірі). Інфекції дихальних шляхів, у дівчаток - агенезія яєчників, у хлопчиків – гіпоплазія яєчок. Зменшений синтез імуноглобулінів Ig E, Ig G₁, Ig G₂, Ig A, загальмована РБТЛ з ФГА. Тривалість життя хворих не досягає 20-30 років (рис. 4.20);



Рис. 4.20. Синдром Луї-Барр.

В) **СИНДРОМ ВІСКОТТА — ОЛДРИЧА**. Імунологічна недостатність + **екзема** (запалення шкіри) і **тромбоцитопенія**. Успадковується зчеплено з Х-хромосомою, рецесивний. Хворіють хлопчики. Порушені гуморальні та клітинні механізми імунної відповіді. У більш віддалені строки реакція відторгнення трансплантанта. Тривалість життя хворих до 10 років. Головна причина – порушення функції виличкової залози, морфологічна картина не відрізняється від норми. У селезінці та лімфовузлах знижена кількість лімфоцитів та підсилена гіперплазія ретикулярних клітин (рис. 4.21).



Рис. 4.21. Синдром Віскотта-Олдрича.

ВТОРИННА (НАБУТА) ІМУНОЛОГІЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ. Вторинні імунодефіцити — це порушення імунної системи, які виникають унаслідок дії зовнішніх або внутрішніх чинників і не пов'язані з вродженими дефектами.

Причини: **Екзогенні:** **Фізичні:** вплив іонізуючого випромінювання; **Хімічні:** застосування імуносупресорів і цитостатиків; **Біологічні:** вірусні інфекції (наприклад, ВІЛ). **Ендогенні:** **Фізіологічне старіння;** **Інтоксикації:** уремія, злоякісні пухлини, опікова хвороба тощо. **СНІД** (синдром набутого імунодефіциту). **СНІД** є інфекційним захворюванням, що розвивається внаслідок ураження імунної системи **вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)**. **Мішень ВІЛ:** Основна клітина-мішень — **CD4+ Т-лімфоцити (Т-хелпери)**. ВІЛ зв'язується з рецептором **CD4**, який розпізнає вірусний глікопротеїн **gp120**, що є частиною вірусної оболонки. **Механізми розвитку імунодефіциту при ВІЛ-інфекції:** **Пряме руйнування Т-хелперів** після завершення реплікації вірусу. **Формування синцитіїв** — багатоядерних клітин із злитих Т-хелперів, які є нежиттєздатними. **Цитотоксичне знищення заражених Т-хелперів** власними Т-кіллерами. **Аутоагресія:** знищення Т-хелперів, до яких прикріплені вірусні білки, навіть якщо самі клітини ще не заражені. **Імунологічні наслідки дефіциту Т-хелперів:** **Порушення гуморальної відповіді:** зниження активації В-лімфоцитів і продукції антитіл на тимусзалежні антигени. **Зниження активності Т-кіллерів**, які потребують сигналу від Т-хелперів.

Дезрегуляція імунної відповіді: зменшення синтезу ключових цитокінів, зокрема **інтерлейкіну-2**, що порушує взаємодію між клітинними ланками імунної системи.

Висновок: СНІД — це клінічна реалізація **вторинного імунодефіциту**, де руйнування Т-хелперів призводить до **глибокого порушення всіх ланок специфічного імунітету**, роблячи організм беззахисним перед опортуністичними інфекціями та онкологічними процесами (рис. 4.22).

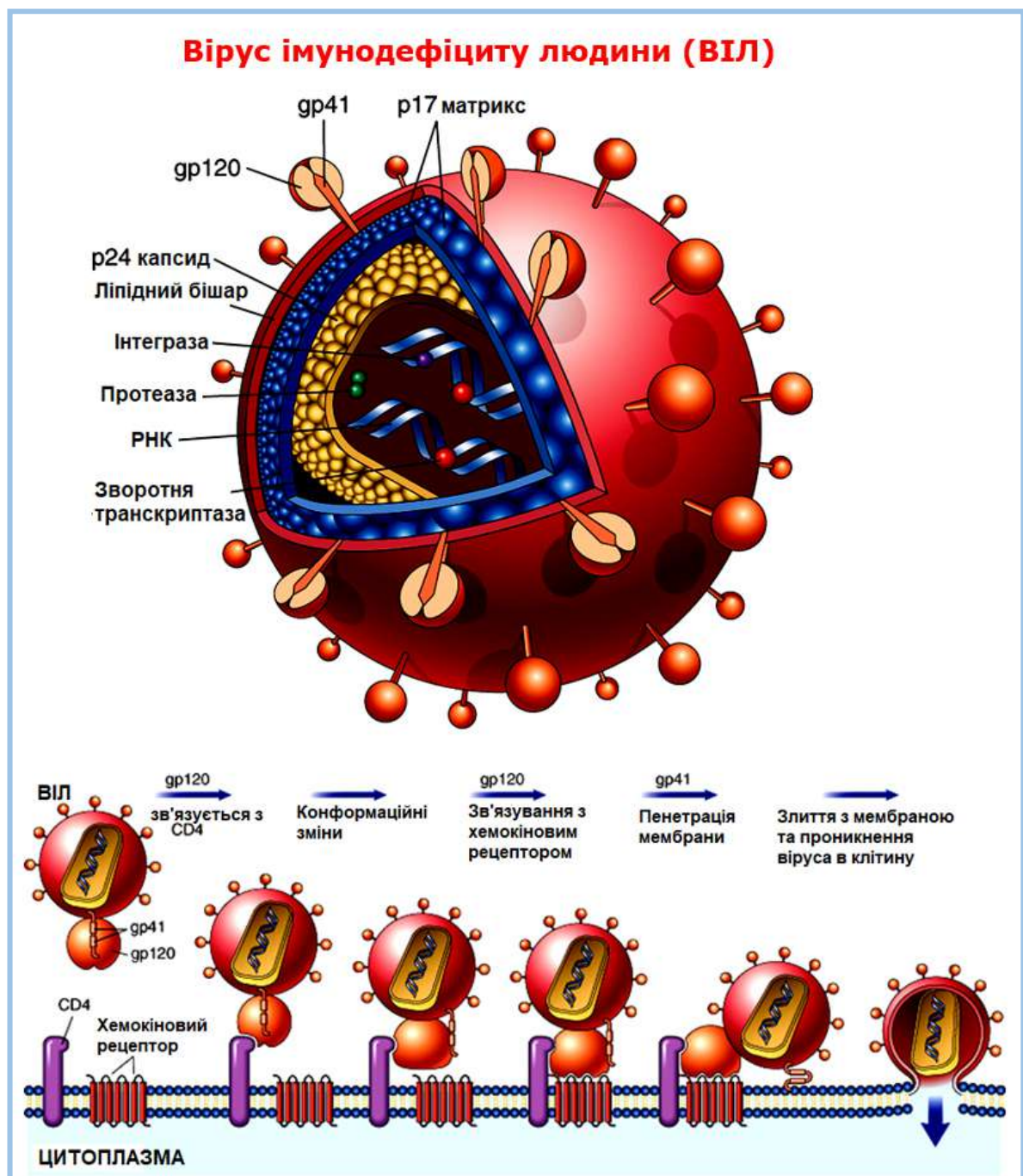


Рис. 4.22. ВІЛ – СНІД.

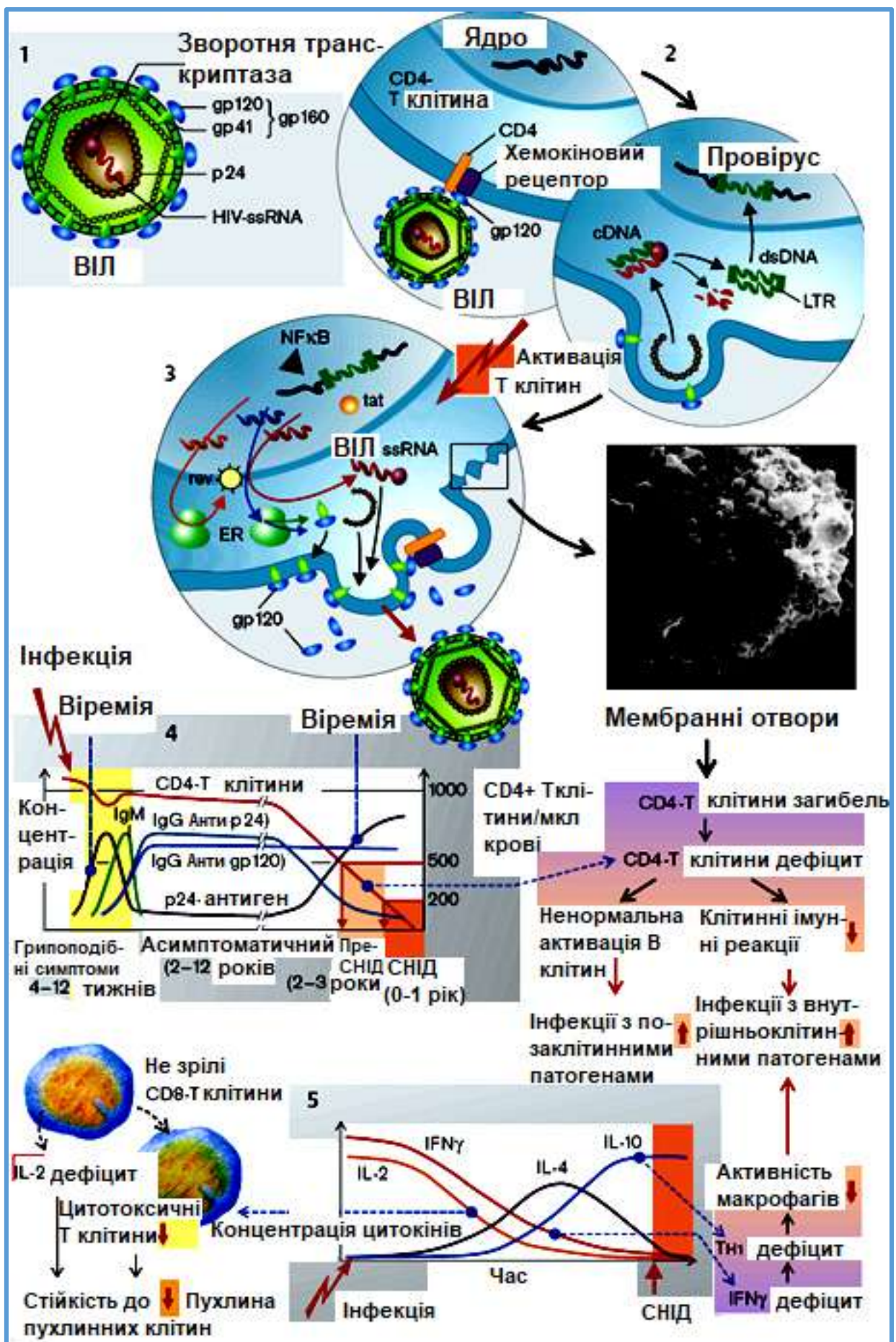


Рис. 4.22. ВІЛ – СНІД (продовження 1).

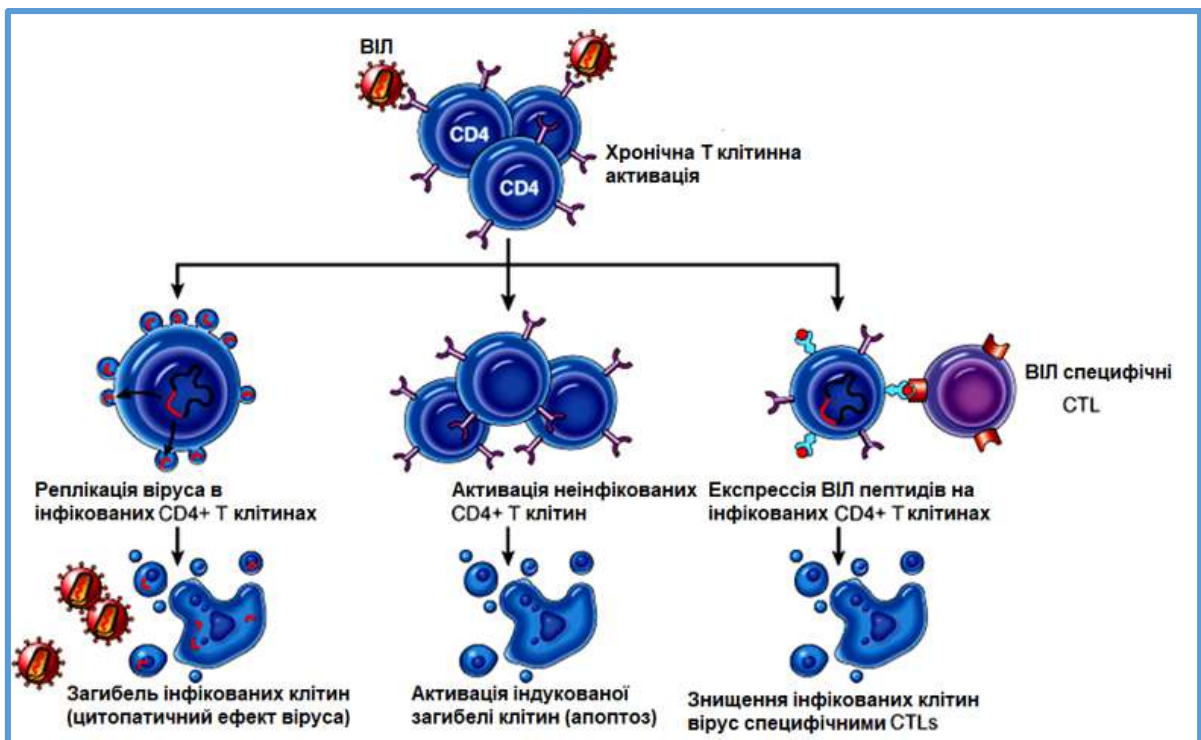


Рис. 4.22. ВІЛ – СНІД (продовження 2).

МЕХАНІЗМИ ЗАХИСТУ МІКРООРГАНІЗМІВ ВІД ІМУННОЇ СИСТЕМИ

1. Маскування. Робить Аг м.о. недоступним до імунної системи. Віруси гепатиту В, ВІЛ, Епштейна-Барр, герпесу вбудовують власну ДНК в генوم господаря.

2. Переодягання. Schistosoma оточує себе білками молекул господаря і маскує власні АГ, перебуваючи в просвіті ворітної вени.

3. Антигенна мімікрія. Schistosoma синтезує білок, подібний до людського α -макроглобуліну. Перехресна реакція. Аутоімунне ушкодження.

4. Гальмування імунної відповіді господаря. Candida утворює фактор, що пригнічує нейтрофіли. Аденовіруси гальмують синтез інтерферонів. Вірулентні штами туберкульозної палички синтезують гліколіпід, який не індукує синтез фактору некрозу пухлин-альфа макрофагами. Вірус кору гальмує продукцію IL-12.

5. Інактивація АТ. Стрептококи утворюють протеолітичні ферменти, які розкладають IgA1.

6. Інактивація компонентів комплементу. Білок М стрептококів має сильну спорідненість з фактором Н – інгібітором с3b.

7. АГ мінливість. Спонтанні точкові мутації гена гемаглютиніну вірусу грипу призводить до появи нових варіантів вірусу. Висока мінливість поверхневих антигенів ВІЛ, гепатиту С.

8.Здатність виживання в середині фагоцитів. Втеча з фагосоми-Shigella flexneri. Гліколіпід PGL-1 паличок туберкульозу є пасткою вільних гідроксильних радикалів. Мікобактерії можуть проникати в макрофаги шляхом імунофагоцитозу через рецептор для комплементу.

9. Гальмування експресії молекул головного комплексу гістосумісності. Туберкульозні палички можуть пригнічувати експресію білків В7 на макрофагах, гальмуючи подвійний сигнал.

10.Використання імунної системи в циклі розвитку інфекції. ВІЛ. Фактор некрозу пухлин альфа стимулює до утворення яєць шистосоמוю.

АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

1.Контакт імунної системи із забар'єрними органами (**головний мозок, яєчко, щитоподібна залоза, кришталик ока**).

2.Перехресні реакції. Антитіла проти **М-протеїна** стрептокока ушкоджують ендокард → **ревматизм**.

3.Соматичні мутації.

4.Механізм аутоімунного ушкодження при синдромі **ДРЕСЛЕРА** пов'язаний із гіперчутливістю уповільненого типу (IV тип за класифікацією Кумбса і Джелла) та молекулярною мімікрією. Після інфаркту відбувається загибель клітин міокарда. Некротичні тканини вивільняють у кров внутрішньоклітинні білки: **актин, міозин, тропоніни, міокардіальний білок альфа**. Імунна система сприймає ці білки як чужорідні АГ. Антигенпрезентуючі клітини (макрофаги, дендритні клітини) поглинають їх і презентують Т-лімфоцитам. Активація CD4⁺ Т-хелперів стимулює продукцію прозапальних цитокінів **IL-1, IL-6, TNFα**. В-лімфоцити під впливом Т-хелперів починають продукувати АТ до перикардіальних білків. Виникають імунні комплекси, які осідають в тканинах **перикарда, плеври, легенів (пневмонія)**, спричиняючи їх запалення.

Конспект на тему № 5

«Алергія»

Алергія (від грец. *allos* — інший, *ergon* — дія) — це типовий патологічний процес, який виникає у відповідь на повторне проникнення алергену та проявляється якісно зміненою імунною реакцією, що супроводжується ушкодженням власних тканин. На відміну від імунітету, де антигени знешкоджуються без шкоди для організму, при алергії імунна відповідь має патогенний характер: формується **запалення, бронхоспазм, некроз або навіть анафілактичний шок.** Основні риси алергічної реакції: Пов'язана з імунітетом, але має негативні наслідки для самого організму. Реалізується через гуморальні (антитілозалежні) або клітинні (Т-лімфоцитарні) механізми. Виникає тільки при **повторному контакті з алергеном.** Алергени: класифікація. За структурною повнотою: **Повні алергени** — мають всі антигенні властивості й самостійно здатні викликати імунну відповідь. **Неповні алергени (гаптени)** — самі по собі не імуногенні, але стають активними після з'єднання з білками організму. За походженням: **Екзогенні** — потрапляють із зовнішнього середовища (пилки, медикаменти, харчові продукти, отрути, мікроорганізми). **Ендогенні** (аутоалергени) — утворюються всередині організму, зазвичай при ушкодженні або зміні власних тканин. **Узагальнення:** Алергія — це форма надмірної або неправильного спрямованої імунної реакції, яка не лише не захищає, а й ушкоджує власний організм.

КЛАСИФІКАЦІЯ ЕКЗОГЕННИХ АЛЕРГЕНІВ

- I. За способом проникнення в організм:**
 - а) харчові;
 - б) інгаляційні;
 - в) контактні;
 - г) ін'єкційні алергени.
- II. За походженням екзогенні алергени:**
 - а) інфекційні;
 - б) рослинні;
 - в) тваринні;
 - г) синтетичні.

III. Залежно від джерела надходження в організм бувають алергени:

- а) промислові (бензол, формалін);
- б) побутові (домашній пил);
- в) лікарські;
- г) харчові;
- ґ) пилкові (пилок рослин);
- д) епідермальні (шерсть тварин).

ЕНДОГЕННІ АЛЕРГЕНИ-АУТОАЛЕРГЕНИ:

I. ПРИРОДНІ - нормальні, незмінені білкові компоненти ряду органів і тканин, таких як мозок, очі, статеві залози, внутрішнє вухо, щитоподібна залоза.

II. НАБУТІ – власні білки організму, що змінили свою будову в результаті впливу на них чинників зовнішнього середовища. Залежно від природи цих чинників набуті ендоалергени бувають **неінфекційними** (холодові, опікові, променеві) та **інфекційними**. Інфекційні набуті ендоалергени - власні білки організму, що зазнали змін під впливом інфекційних агентів чи продуктів їх життєдіяльності. **Прості і комплексні (тканина-мікроб, тканина-токсин)**. Природні ендоалергени - компоненти забар'єрних органів, які мають особливим образом улаштовані гістогематичні бар'єри (**гемато-енцефалічний, гематотестикулярний, гематотиреоїдний, гематоофтальмічний, гематокохлеарний**). За рахунок бар'єрів унеможлиблюється контакт імунокомпетентних клітин з антигенами тканин головного мозку, сім'яників, очей, внутрішнього вуха, щитоподібної залози в період ембріогенезу, коли відбувається становлення імунологічної толерантності до власних білків. Унеможливлення такого контакту є причиною, що до антигенів забар'єрних органів не сформувалася імунологічна толерантність, тобто в організмі існують клони лімфоцитів, які здатні давати імунну відповідь на зазначені антигени. За патологічних процесів, коли порушується цілісність гістогематичних бар'єрів, лімфоцити можуть проникати в забар'єрні тканини і взаємодіяти з нормальними їх компонентами, ініціюючи комплекс клітинних і гуморальних імунних реакцій - розвивається **автоалергія**.

КЛАСИФІКАЦІЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ

I. ЗА ПОХОДЖЕННЯМ АЛЕРГЕНІВ:

- алергічні реакції, зумовлені екзогенними алергенами;

- аутоалергічні реакції.

II. ЗА КЛІНІЧНИМИ ОЗНАКАМИ (КЛАСИФІКАЦІЯ КУКА):

- алергічні реакції негайного типу (рис. 5.1);
- алергічні реакції уповільненого типу.

III. ЗА ХАРАКТЕРОМ І МІСЦЕМ ВЗАЄМОДІЇ АЛЕРГЕНУ З ЕФЕКТОРАМИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ (КЛАСИФІКАЦІЯ КУМБСА І ДЖЕЛЛА):

I тип - анафілактичні реакції (рис. 5.2);

II тип - цитотоксичні реакції;

III тип - імунокомплексні реакції;

IV тип - гіперчутливість уповільненого типу.

V тип – стимулюючі алергічні реакції

IV. ЗА ПАТОГЕНЕЗОМ:

- алергічні реакції гуморального типу (I, II і III типи реакцій за Кумбсом і Джеллом);
- алергічні реакції клітинного типу (IV тип реакцій за Кумбсом і Джеллом).

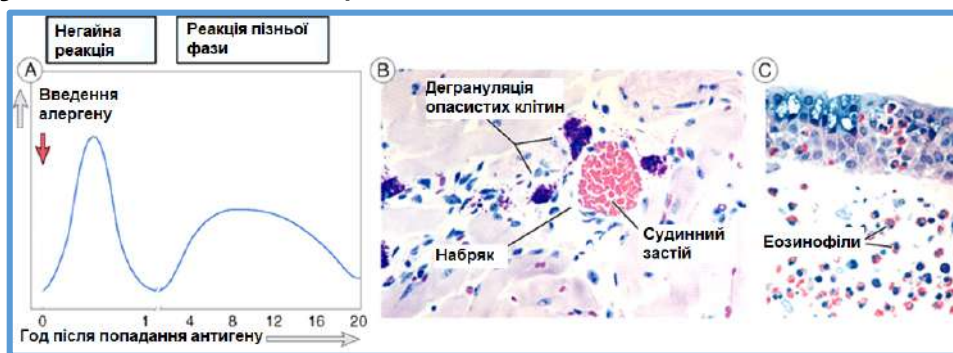


Рис. 5.1. Алергічна реакція негайного типу.

СТАДІЇ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ:

I. ІМУНОЛОГІЧНА

II. ПАТОХІМІЧНА

III. ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА (КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ)

Імунологічна стадія - період часу від першого контакту алергену з організмом до взаємодії цього ж алергену при повторному надходженні його в організм з ефекторами імунної системи (антитілами чи Т-лімфоцитами). Суть імунологічної стадії полягає в сенсibilізації організму.

СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ - підвищена чутливість організму до певного антигену, основу становлять 2 послідовних процеси: активація антигенспецифічних лімфоцитів, їх проліферація та утворення антитіл чи сенсibilізованих Т-ефекторів; розподіл

антитіл чи Т-ефекторів у організмі. Сенсibilізація: **активна і пасивна**. При активній організм самостійно утворює антитіла чи сенсibilізовані Т-ефектори. Пасивна сенсibilізація виникає тоді, коли в організм вводять ззовні специфічні до даного антигену готові антитіла або сенсibilізовані Т-ефектори.

Патохімічна стадія - період від початку взаємодії алергену з ефекторами імунної системи (антитілами чи Т-лімфоцитами) до появи біологічно активних речовин — **медіаторів алергічних реакцій**. Суть зазначеної стадії - утворення, вивільнення чи активація цих медіаторів.

Патофізіологічна стадія - період від початку дії медіаторів алергічних реакцій на клітинні й тканинні структури організму до появи клінічних ознак, суть - розвиток комплексу структурних і функціональних розладів у організмі.

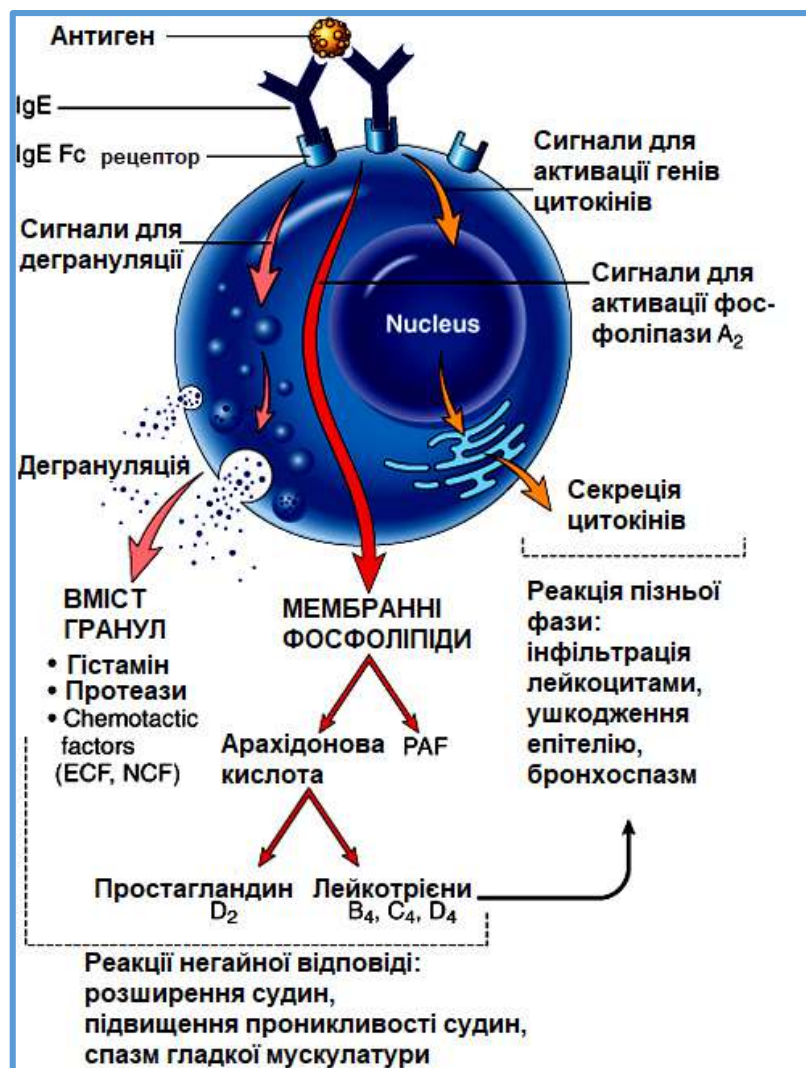


Рис. 5.2. I тип - анафілактичні реакції.

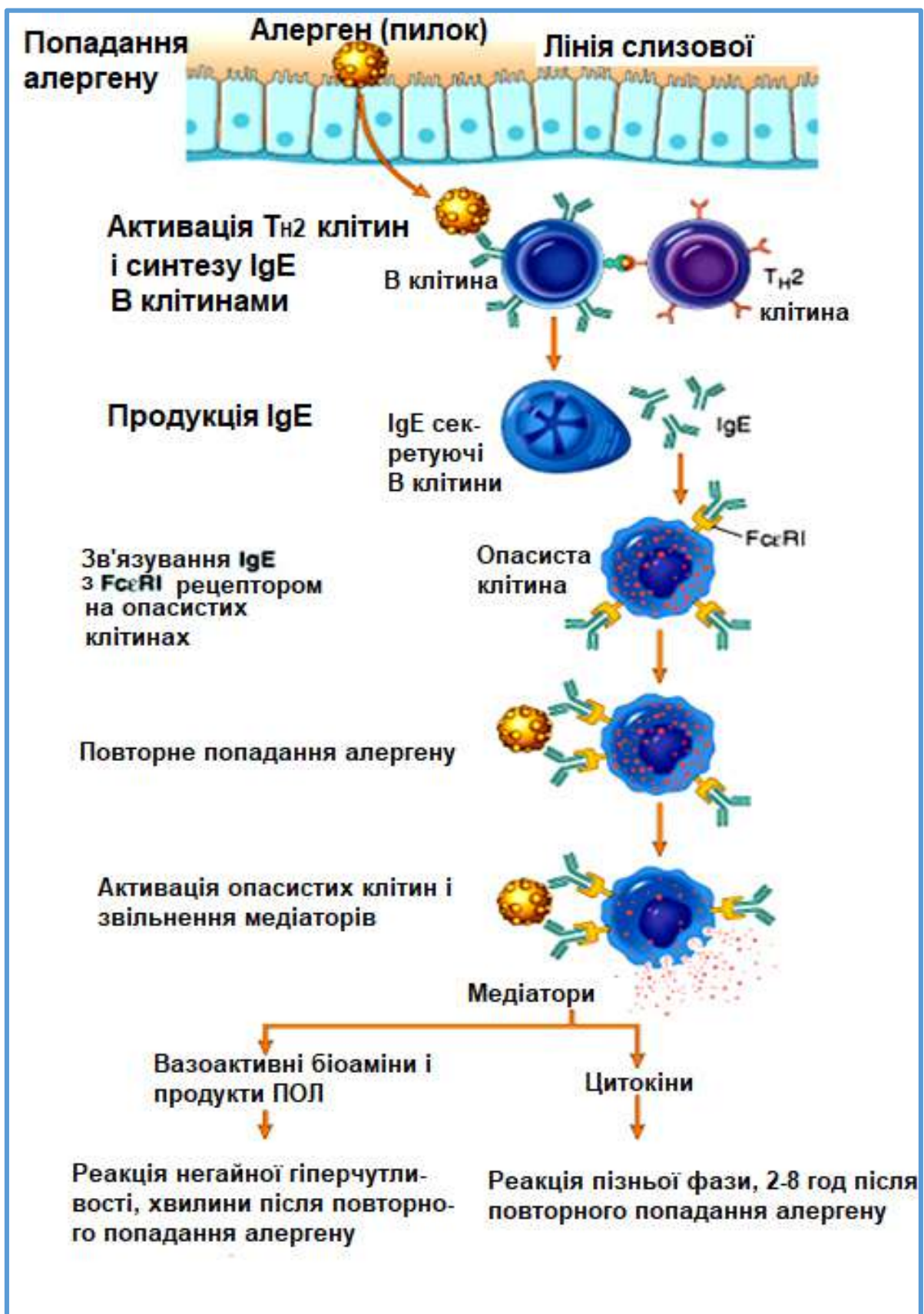


Рис. 5.2. I тип - анафілактичні реакції (продовження).

СЕНСИБІЛІЗАЦІЯ, яка включає **фіксацію IgE на опасистих клітинах і базофілах** потребує декілька ключових етапів:

1. Попадання алергену в організм. **Алерген (антиген)** потрапляє в організм через шкіру, слизові оболонки, легені або ШКТ. Він розпізнається **антигенпрезентуючими клітинами (дендритними клітинами, макрофагами, В-лімфоцитами)**.

2. Активація специфічної імунної відповіді. **АПК (антиген-презентуючі клітини)** представляють антиген на молекулах **МНС II** наївним **CD4⁺ Т хелперам (Th₀)** у лімфатичних вузлах. Якщо серед них є **Th2-клітини**, останні активуються і починають продукувати цитокіни: **IL-4** - стимулює дозрівання **В лімфоцитів** у плазматичні клітини, які виробляють **IgE**. **IL-5** – активує **еозинофіли**, які також беруть участь у алергічній відповіді. **IL-13** – посилює продукцію слизу та стимулює секрецію **IgE**.

3. Продукція та фіксація **IgE на опасистих клітинах та базофілах В-лімфоцити**, під впливом **IL-4**, переходять у **плазматичні клітини** і починають синтезувати специфічні **IgE** до цього алергену. **Fc-фрагменти IgE** зв'язуються з високоафінними **FcεRI** - рецепторами на **опасистих клітинах та базофілах**. Ці клітини стають **сенсibilізованими**, але ще не вивільняють медіатори запалення.

При **повторному контакті з тим самим алергеном** відбувається **перехресне зв'язування двох** сусідніх молекул **IgE** на поверхні **опасистих клітин**. Це призводить до дегрануляції - вивільнення **гістаміну, триптази, простагландинів, лейкотрієнів**, що спричиняє алергічні симптоми (**набряк, свербіж, бронхоспазм, анафілаксія** тощо).

УМОВИ, НЕОБХІДНІ ДЛЯ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ: Наявність **антигену (алергену)**. Генетична схильність (**атопія, HLA-алелі**). Активація **Th2-лімфоцитів** (рис. 5.3) і продукція **IL-4, IL-5, IL-13**. Переключення **В-лімфоцитів** на синтез **IgE** (рис. 5.4). Висока експресія **FcεRI** - рецепторів на **опасистих клітинах**. Достатня кількість **опасистих клітин і базофілів для фіксації IgE**. Якщо ці умови виконані, організм стає **сенсibilізованим**, а подальші контакти з алергеном можуть викликати алергічні реакції негайного типу (**I тип гіперчутливості за Кумбсом і Джеллом**).

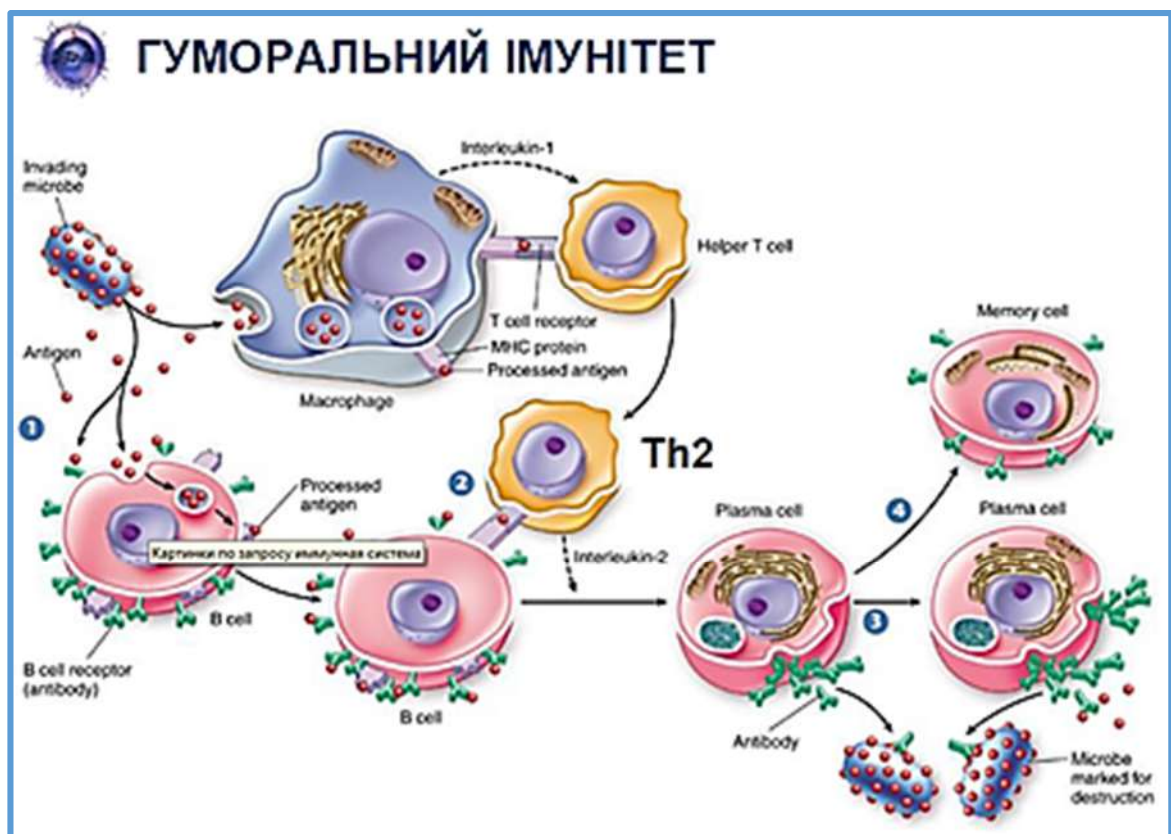


Рис. 5.3. Активація Th2-лімфоцитів.

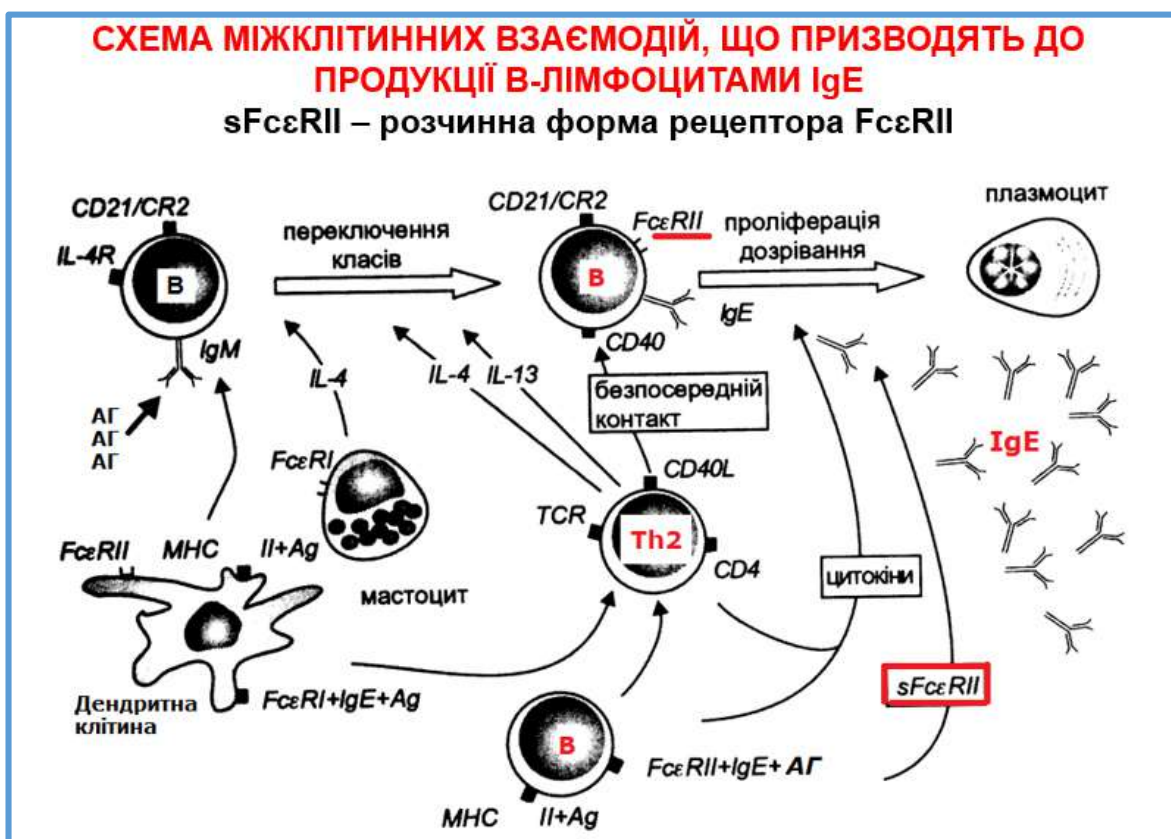


Рис. 5.4. Переключення В-лімфоцитів на синтез IgE.

АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ І ТИПУ АНАФІЛАКТИЧНІ ЗА КЛАСИФІКАЦІЄЮ КУМБСА ДЖЕЛЛА

Гуморальні антитіла фіксуються на поверхні клітин - тканинних базофілах, антиген перебуває у вільному стані. Реакція антиген-антитіло відбувається на поверхні цих клітин.

АНАФІЛАКСІЯ - стан зниженої стійкості до дії антигену, що настає в результаті імунізації. Відкрили зазначене явище **Портє і Ріше** в **1902 р.**, визначивши анафілаксію як стан підвищеної чутливості до **повторного парентерального введення білка**. Сьогодні **анафілаксія** - це **I тип алергічних реакцій** за класифікацією **Кумбса і Джелла**. Відомі генералізовані - **загальні** і **місцеві** анафілактичні реакції. До перших відносять **анафілактичний шок**, до других - **феномен Овері**.

ФЕНОМЕН ОВЕРІ - місцева анафілактична реакція. Є два варіанти його відтворення: **активний і пасивний**.

Активний варіант. Сенсibilізованій морській свинці внутрішньошкірно вводять завершальну дозу антигену разом з високомолекулярним барвником - **синім Еванса**. У місці введення антигену збільшується проникність судин шкіри і утворюється велика синя пляма.

Пасивний варіант. Несенсибілізованій морській свинці в шкіру вводять одночасно сироватку, яка містить антитіла проти антигену, сам антиген і барвник - синій Еванса. Спостерігається той самий результат. Приклади клінічних форм алергічних реакцій I типу: анафілактичний шок, кропив'янка, ангіо-невротичний набряк (набряк Квінке), бронхіальна астма, полінози (алергія на пилок рослин), алергічний нежить.

АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК

Морській свинці внутрішньовенно вводять 10^{-6} мл (0,07 мкг білка) кінської сироватки - **сенсibilізуюча доза**. Через 10-21 добу внутрішньовенно вводять ту ж сироватку в дозі, у 10 разів вищій за попередню – **завершальну дозу**. Через 10-15 хв після повторного введення сироватки настає летальний наслідок від анафілактичного шоку, який у морських свинок проявляється **спазмом бронхіол**. В інших видів тварин летальний наслідок настає в результаті **спазму сфінктерів печінкових вен** у собак, **спазму легених артерій** у кролів, а у людини, як і у морських свинок, унаслідок генералізованого **спазму бронхіол** та розвитку **гострої недостатності зовнішнього дихання**.

Механізми формування клінічних проявів анафілактичного шоку. Імунні та патохімічні механізми анафілактичних реакцій в кінцевому призводять до функціональних змін, які становлять суть патофізіологічної стадії алергічної реакції, що виявляє себе розвитком анафілактичного шоку.

Головними в цей період є наступні процеси.

I. Розлади загальної гемодинаміки, які виявляють себе **падінням артеріального тиску**:

а) **генералізоване розширення артеріол** і пов'язане з цим падіння загального периферичного опору;

б) **генералізоване підвищення проникності судин**, що призводить до виходу рідини з судин у інтерстицій та **зменшення об'єму циркулюючої крові**.

II. Порушення мікроциркуляції виникають як результат зниження артеріального тиску та **згущення крові**.

III. Розвиток **гострої недостатності зовнішнього дихання** із-за спазму бронхів, бронхіол і закупорки слизом повітроносних шляхів.

Зазначені процеси призводять до **гострої гіпоксії**, яка викликає **порушення функції дихального й серцево-судинного центрів** і в кінцевому підсумку – летальний наслідок (рис. 5.5).

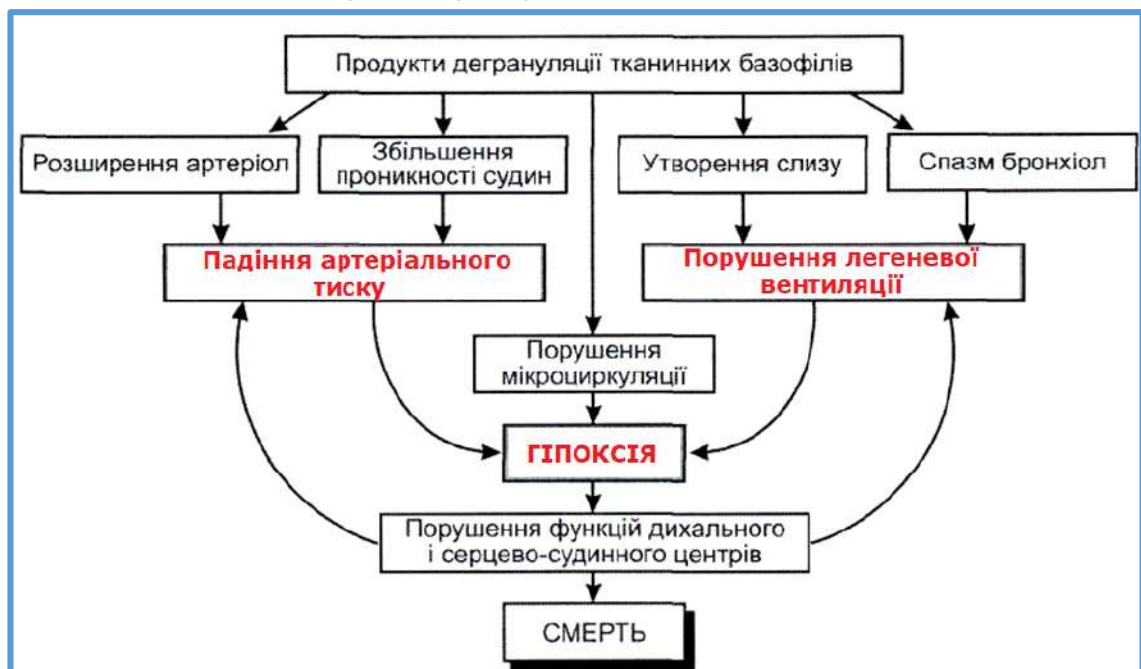


Рис. 5.5. Патогенез анафілактичного шоку.

АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ II ТИПУ (ЦИТОТОКСИЧНІ) ЗА КЛАСИФІКАЦІЄЮ КУМБСА І ДЖЕЛЛА.

Антигени локалізовані на **поверхні клітин**, **антитіла** у **вільному стані**.

Реакція антиген-антитіло має місце на поверхні клітини.

Цитотоксичні реакції. З метою відтворення алергічних реакцій II типу використовують **цитотоксичні сироватки**, що містять антитіла проти антигенів тканини. Зазначені сироватки отримують шляхом імунізації тварин тканинними антигенами. Подібним чином можна отримати антиміокардіальну, антинефротичну, антиретикулярну та інші цитотоксичні сироватки.

Приклади клінічних форм цитотоксичних реакцій. Цитотоксичні реакції проявляють клінічними формами: аутоалергічні захворювання, гемотрансфузійний шок, що спостерігається при **переливанні несумісної за групами АВО чи резус-фактором крові**; **гемолітична хвороба новонароджених** (резус-конфлікт); алергія на ліки.

Антигени:

а) компоненти мембран власних клітин (незмінені чи змінені під дією різних чинників);

б) вторинно фіксовані - адсорбовані на клітинних мембранах антигени, зокрема, лікарські препарати;

в) неклітинні компоненти тканин такі як колаген чи мієлін.

Антитіла:

IgG₁, IgG₂, IgG₃.

За походженням бувають **природними** - ізоантитіла до антигенів груп крові та **імунними** - утворюються в організмі внаслідок контакту з антигенами. Для розвитку цитотоксичних реакцій важливе значення мають властивості антитіл: здатність зв'язувати комплемент; ефект опсонізації; здатність проникати у тканини.

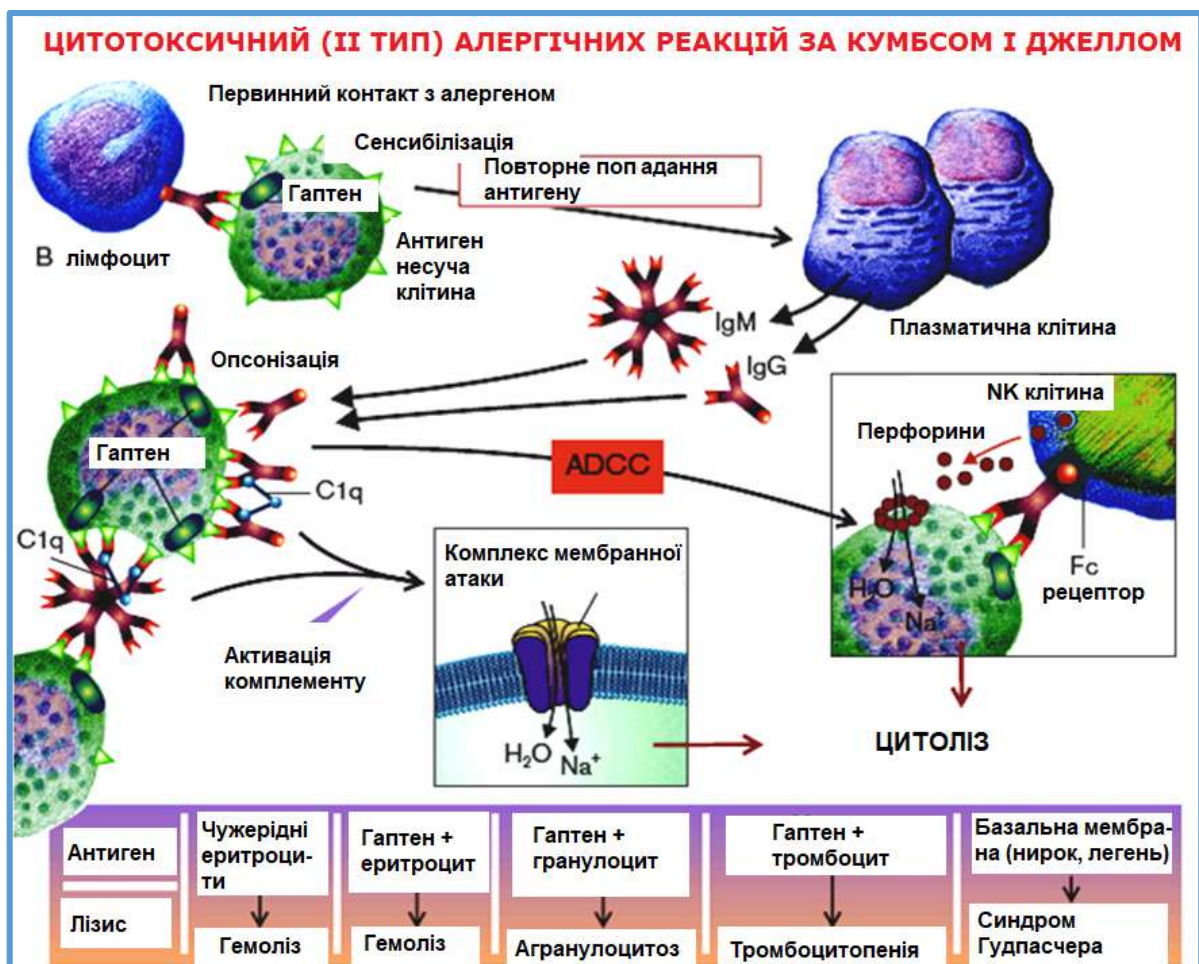


Рис. 5.6. Патогенез алергічних реакцій II типу (цитотоксичних) за Кумбсом і Джеллом.

АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ III ТИПУ - ІМУНОКОМПЛЕКСНІ ЗА КЛАСИФІКАЦІЄЮ КУМБСА І ДЖЕЛЛА

Імунокомплексний тип алергічної реакції (III тип). Суть: Імунокомплексна реакція виникає в результаті взаємодії розчинних антигенів із антитілами (переважно IgG та IgM) у позаклітинному середовищі (кров, міжклітинна рідина), без фіксації на поверхні клітин. **Механізм розвитку.** Утворення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) → зв'язування комплементу → активація запалення. Накопичення ЦІК в органах і тканинах з високим кровопостачанням або фільтраційною здатністю (нирки, судини, суглоби). Ушкодження тканин відбувається через: активацію комплементу (C3a, C5a – хемоатрактанти); залучення нейтрофілів; виділення лізосомальних ферментів і радикалів. Класичні клінічні приклади. **Сироваткова хвороба:** Розвивається через 7–14 діб після введення великої дози чужорідного білка.

Симптоми: висип, лихоманка, артралгії, лімфаденопатія, протеїнурія. **Феномен Артюса** (експериментальна локальна форма): Кролям підшкірно вводять білковий антиген (наприклад, кінську сироватку) через кожні 5 днів. З 3-го введення виникає набряк, з 6-го — центральний геморагічний некроз. **Захворювання, пов'язані з імунокомплексами.** 1. Викликані екзогенними антигенами: **Лікарська алергія, сироваткова хвороба, алергічний альвеоліт.** 2. Аутоімунні захворювання: Системний червоний вовчак; Ревматоїдний артрит; Вузликовий періартеріт; Тиреоїдит Хашимото. 3. Інфекційні хвороби: **Вірусний гепатит В; Постстрептококові ускладнення (гломерулонефрит, ревматизм).** Особливості ЦІК, що визначають патогенність Розмір комплексів: великі — швидко елімінуються, дрібні — довше циркулюють і осідають у тканинах. Структура “ґратки” в комплексі антиген-антитіло. Тривалість циркуляції в крові. Місце утворення: локалізація впливає на характер уражень (наприклад, ниркові клубочки при гломерулонефриті).

Підсумок: Імунокомплексна алергічна реакція — це патологічний процес, при якому циркулюючі імунні комплекси викликають запальне ушкодження тканин, активуючи систему комплементу та імунні клітини (рис. 5.7).

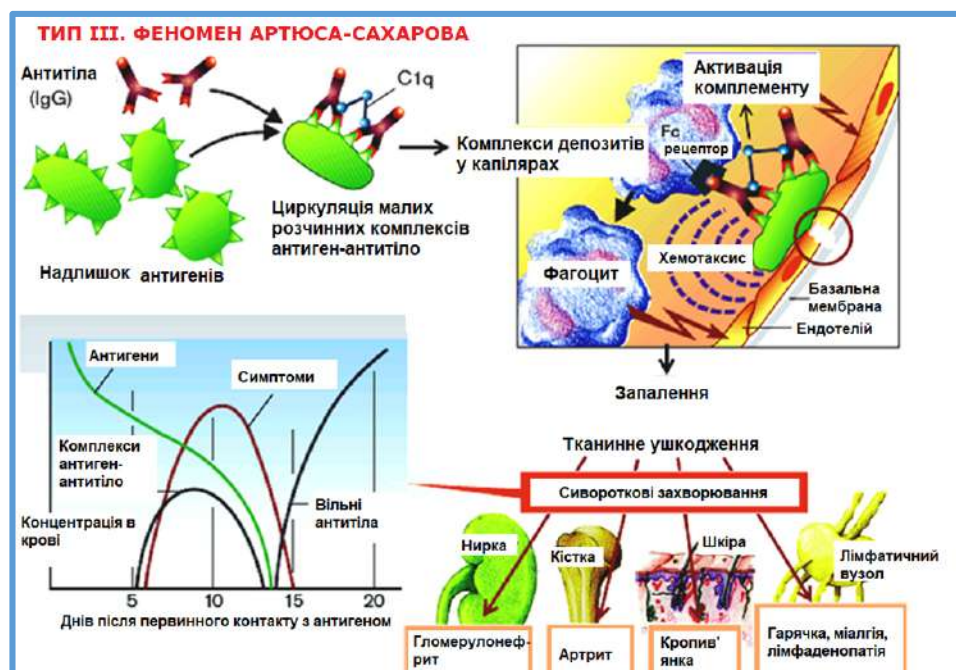


Рис. 5.7. Патогенез імунокомплексних алергічних реакцій.

III-й тип за класифікацією Кумбса і Джелла.

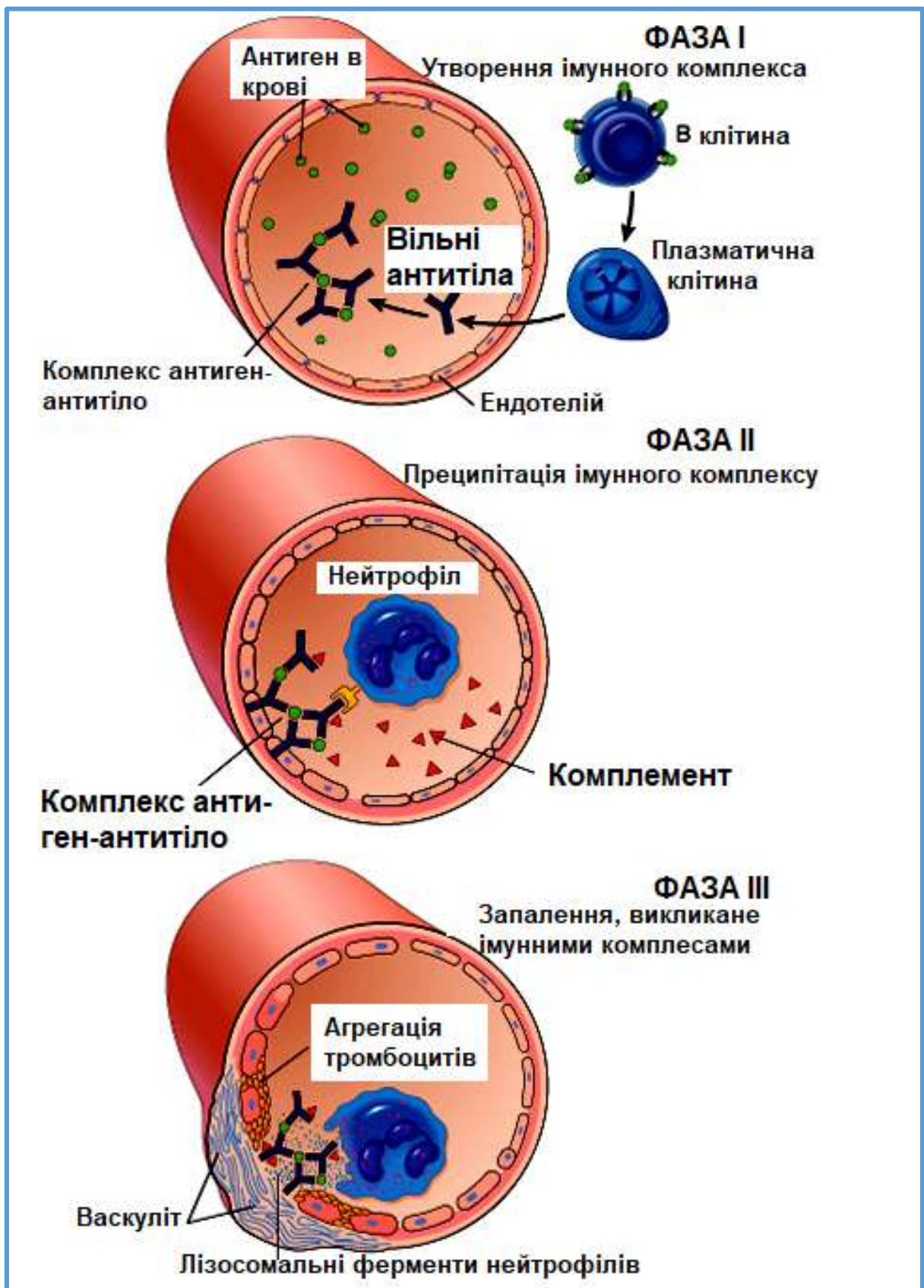


Рис. 5.7. Патогенез імунокомплексних алергічних реакцій.
III-й тип за класифікацією Кумбса і Джелла (продовження).

ВИДИ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ:

а) великі комплекси, які утворюються за надлишку антитіл. Швидко видаляються з крові, що циркулює, макрофагами, тому не чинять патогенної дії;

б) преципітовані, нерозчинні комплекси утворюються в еквівалентних співвідношеннях антигену та антитіл. Як і попередні, вони швидко видаляються із крові і тому ушкодження не викликають. Виняток складають випадки, коли зазначені комплекси утворюються на фільтруючій мембрані у клубочках нирок;

в) невеликі розчинні комплекси утворюються у великому надлишку антигену або у випадку одновалентних антигенів. Зазначені комплекси циркулюють в організмі тривалий час, водночас мають слабкий ушкоджувальний вплив;

г) розчинні комплекси проміжної величини утворюються в невеликому надлишку антигену, їхня середня молекулярна маса становить **900 тис. - 1 млн. дальтонів**. Саме ці комплекси є причиною розвитку алергічних реакцій III типу.

Умови, які сприяють розвитку імунокомплексних ушкоджень. У нормі видалення імунних комплексів здійснюється за участю комплементу та макрофагів. З огляду на зазначене, розвитку імунокомплексних ушкоджень сприяють: порушення системи комплементу; функціональні дефекти системи моноклеарних фагоцитів; умови, за яких швидкість утворення імунних комплексів істотно перевищує швидкість їх видалення.

АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ IV ТИПУ - ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ УПОВІЛЬНЕНОГО ТИПУ ЗГІДНО КЛАСИФІКАЦІЇ КУМБСА І ДЖЕЛЛА

З клітинами, які несуть на своїй поверхні антиген, взаємодіють **T-лімфоцити**, що мають специфічні до даного антигену рецептори.

Гіперчутливість уповільненого типу викликають:

а) введенням тваринам убитих вакцин або антигенних екстрактів бактеріальних клітин разом з ад'ювантом Фрейнда; б) введенням внутрішньошкірно мінімальних доз антигену.

Приклади гіперчутливості уповільненого типу: **туберкулінова реакція, контактний дерматит (шкірна базофільна**

алергія - феномен Джонса-Мота), реакція відторгнення трансплантата.

Імунологічна стадія алергічних реакцій IV типу.

Під час імунологічної стадії зазначеного типу реакцій відбувається сенсibilізація організму - утворення **клубу Т-лімфоцитів**, що мають на своїй поверхні **специфічні рецептори до даного антигену**.

Якщо утворення зазначених "сенсibilізованих" Т-лімфоцитів відбувається в самому організмі - це активна сенсibilізація. Введення в організм готових Т-лімфоцитів, що мають специфічні рецептори до даного антигену - це пасивна сенсibilізація.

Біологічно активні речовини, які виділяються під час патохімічної стадії алергічних реакцій IV типу - високомолекулярні речовини білкового і глікопротеїдного походження, які продукуються Т-лімфоцитами – ЛІМФОКІНИ: інтерлейкін-2, фактор бласттрансформації, міграційінгібуючий фактор (МІФ), фактор переносу Лоуренса, фактор активації макрофагів (МАФ), інтерферон.

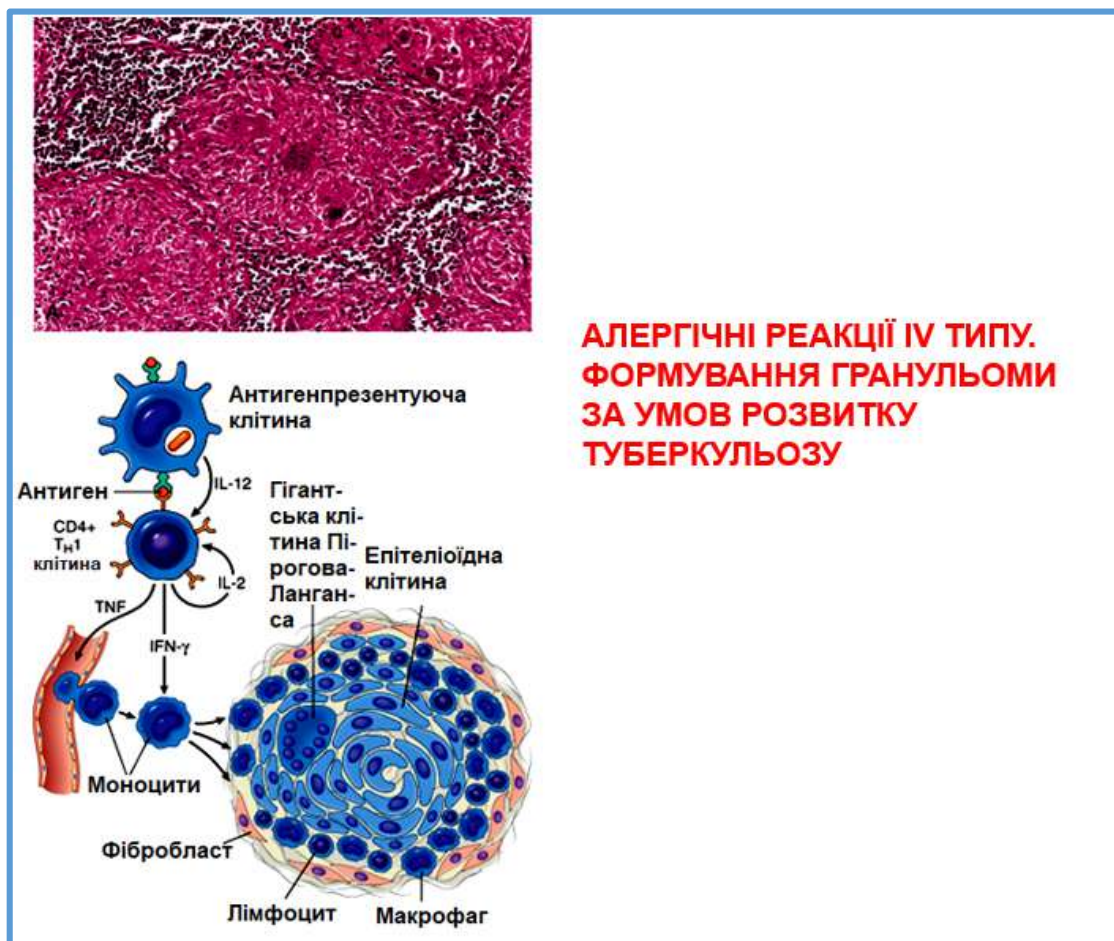


Рис. 5.8. Патогенез алергічних реакцій сповільненого типу.

IV тип за класифікацією Кумбса і Джелла.



Рис. 5.8. Патогенез алергічних реакцій сповільненого типу.

IV тип за класифікацією Кумбса і Джелла (продовження).

V тип за класифікацією Кумбса і Джелла – це стимулюючі алергічні реакції, патогенез яких наведено на рис. 5.9.

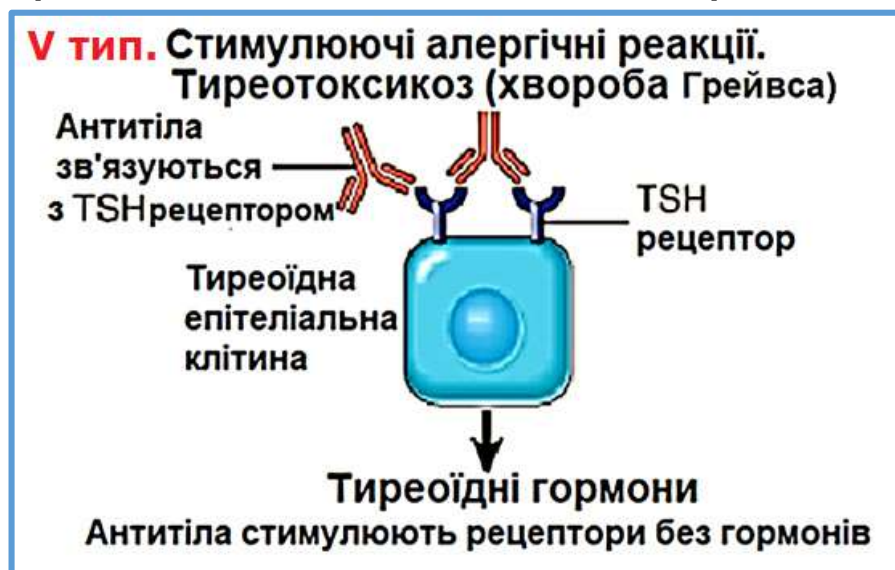


Рис. 5.9. Патогенез **V типу** - стимулюючих алергічних реакцій за класифікацією Кумбса і Джелла.

АУТОАЛЕРГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

1. Контакт імунної системи із забар'єрними органами (головний мозок, яєчко, щитоподібна залоза, кришталік ока). Розвиток **СИМПАТИЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ** при ушкодженні одного ока із-за ураження **гематофтальмічного бар'єра** може наступити ураження здорового ока із-за продукції аутоантитіл.

2. **Перехресні реакції**. Антитіла проти **М-протеїна** стрептокока ушкоджують ендокард → **ревматизм**.

3. **Соматичні мутації**.

4. Механізм аутоімунного ушкодження при синдромі **ДРЕСЛЕРА** пов'язаний із гіперчутливістю уповільненого типу (IV тип за класифікацією Кумбса і Джелла) та молекулярною мімікрією. Після інфаркту відбувається загибель клітин міокарда. Некротичні тканини вивільняють у кров внутрішньоклітинні білки: **актин, міозин, тропоніни, міокардіальний білок альфа**. Імунна система сприймає ці білки як чужорідні АГ. Антигенпрезентуючі клітини (макрофаги, дендритні клітини) поглинають їх і презентують Т-лімфоцитам. Активація CD4⁺ Т-хелперів стимулює продукцію прозапальних цитокінів **IL-1, IL-6, TNFα**. В-лімфоцити під впливом Т-хелперів починають продукувати АТ до перикардіальних білків. Виникають імунні комплекси, які осідають в тканинах **перикарда, плеври, легенів (пневмонія)**, спричинюючи їх запалення.

ПСЕВДОАЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ

Псевдоалергічні — реакції, що мають зовнішні клінічні ознаки алергічних, але не є такими, оскільки в їх основі лежать не імунні механізми тобто немає імунологічної стадії.

Реакції, подібні алергії, викликають хімічні фактори (лібератори гістаміну), які безпосередньо впливають на тканинні базофіли та викликають їх дегрануляцію; порушення системи комплементу (дефіцит інгібіторів його компонентів, неімунна активація); порушення метаболізму поліненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової (аспіринова бронхіальна астма).

Прикладами експериментального відтворення псевдоалергічних реакцій є феномени: **Шварцмана (місцева реакція)** та **Санареллі (загальна реакція)**.

ФЕНОМЕН ШВАРЦМАНА викликають введенням у шкіру тварин фільтрату культури збудника черевного тифу. Через

добу фільтрат уводять внутрішньовенно й на місці первинного введення спостерігають геморагічне запалення.

ФЕНОМЕН САНАРЕЛЛІ відтворюють при внутрішньовенному введенні нелетальної дози ендотоксину холерних вібріонів, а через добу - фільтрату культури кишкової палички. Розвивається тяжка загальна реакція за типом шоку.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ Й ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЇ

Запобігання контакту організму з алергенами - етіологічний принцип.

Попередження сенсibilізації, коли контакт організму з алергеном неминучий: створення імунологічної толерантності до даного антигену чи стану імунологічної супресії, якщо перше неможливо.

Десенсibilізація. Одним з методів є введення антигену в сенсibilізований організм дробовими дозами з метою поступового зв'язування антитіл - **метод Безредки**.

Вплив на патохімічну стадію алергічних реакцій: попередження утворення і вивільнення медіаторів алергії, їхня інактивація (**антигістамінні засоби, гістамінопексія**); блокада рецепторів до медіаторів алергічних реакцій на клітинах-мішенях.

Впливи на патофізіологічну стадію спрямовані на ліквідацію структурних та функціональних змін, які виникають при алергії. Зазначеного досягають застосуванням **спазмолітичних, протизапальних, гіпертензивних** чи інших фармакологічних препаратів.

Практичні навички з теми № 6:

“Загальна нозологія.

Патогенна дія факторів зовнішнього середовища”

Актуальність теми: Важливо усвідомити, що хворобу вивчають на **4 рівнях абстракції**. **I рівень абстракції** – вивчення хвороби у конкретного хворого, **II рівень** – вивчення хвороби як нозологічної одиниці, **III рівень** – вивчення хвороби як типового патологічного процесу, **IV рівень абстракції** - хвороба вивчається як філософське узагальнення, тобто проблема формулюється під кутом зору, що таке хвороба взагалі. **Патофізіологія** вивчає хворобу на **IV, III, II** рівнях абстракції, в той час як клінічні дисципліни вивчають хворобу на **I** та **II** рівнях. Патофізіологія – це методологія для конкретних клінічних дисциплін, теоретичний фундамент і філософія медицини. Загальні закони етіології, патогенезу, які представляють собою вивчення хвороби на **IV** рівень абстракції є справедливими для будь-якого типового патологічного процесу, для будь-якої нозології та для будь-якого пацієнта.

Інтегративність патофізіології, комплексний підхід та усвідомлення принципів зворотного зв'язку є потужним знаряддям у пошуку та розумінні патобіологічної природи, як основи для клінічного аналізу та правильного розуміння хвороби.

Загальні закономірності розвитку таких патологічних процесів як порушення імунологічної реактивності та алергія є справедливими для усвідомлення патогенезу будь-яких нозологій чи захворювань у конкретних хворих, що супроводжуються порушеннями імунітету чи розвитком алергії.

Тривалість заняття: 2 год

Цілі:

Знати: методологічне значення патофізіології, поняття хвороба, етіологія, патогенез, реактивність, патогенну дію фізичних факторів, імунопатологію, алергію.

Вміти: використовувати методологічне значення патофізіології, вчення про хворобу, етіологію, патогенез, реактивність, патогенну дію фізичних факторів, імунопатологію, алергію для аналізу клінічних ситуацій і тестових завдань Крок 1 та АМПС.

Практична частина: Аналіз тестових завдань **Крок 1 та АМПС** (Патофізіологія. Збірник тестових завдань для підготовки до складання етапу 1 ЄДКІ для студентів 3 курсу спеціальності 222 “Медицина”: електронний навчальний посібник. Укладачі: Роговий Ю.Є., Ходоровський В.М., Ліснянська Н.В., Слободян К.В., Дорошко В.А., Ходоровська А.А., Колеснік О.В., Перепелюк М.Д. Чернівці: БДМУ, 2024. **С. 6-56.**)

Контрольні питання:

1. Патофізіологія як навчальна дисципліна. Чотири рівні абстракції вивчення хвороби. Обґрунтування патофізіології, як методології конкретних клінічних дисциплін, теоретичного фундаменту та філософії медицини.
2. Експеримент - основний метод класичної патофізіології. Роль патофізіології на сучасному етапі. Інтегративність патофізіології. Декларація про роль і місце патофізіології в біомедичній культурі.
3. Роль В.В. Підвисоцького та О.О. Богомольця в розвитку патофізіології на Україні. Пам'ятна медаль на честь засновників патофізіології О.О. Богомольця та В.В.Підвисоцького. Українське наукове товариство патофізіологів.
4. Основні поняття нозології: здоров'я, норма, хвороба, патологічний стан, патологічний процес, патологічна реакція, типовий патологічний процес. Клінічна патофізіологія. Роль порушення принципу зворотного зв'язку в патогенезі хвороб.
5. Основні напрями вчення про хворобу (гуморальний, солідарний, віталістичний, анатомічний, целюлярний, функціональний), їх сучасний стан.
6. Філософські, медико-біологічні та соціальні аспекти вчення про хворобу. Принципи класифікації хвороб.
7. Універсальні періоди в розвитку хвороби. Варіанти завершення хвороб. Поняття про термінальні стани: преагонія, термінальна пауза, агонія, клінічна смерть, біологічна смерть. Принципи реанімації.
8. Визначення поняття “етіологія”. Основні напрями вчення про етіологію: монокаузалізм, кондиціоналізм, конституціоналізм, психосоматична концепція. Проблема причинності в патології, сучасний стан її вирішення.

9. Сучасні погляди на етіологію. Визначення та приклади прямого, непрямого та дизрегуляторного ушкодження.
10. Принципи етіотропної, патогенетичної і симптоматичної терапії.
11. Визначення поняття “патогенез”. Патологічні - руйнівні і компенсаторні - захисні реакції в патогенезі.
12. Причинно-наслідкові зв'язки, роль великих та малих вадних кіл у патогенезі; поняття про головну та вторинні ланки патогенезу. Специфічні та неспецифічні механізми розвитку хвороб. Загальне і місцеве в патогенезі.
13. Загальна і місцева дія термічних факторів на організм. Патологічні і пристосувально-компенсаторні зміни в патогенезі гіпо- та гіпертермії.
14. Механізми патогенної дії іонізуючого випромінювання на організм. Радіочутливість тканин. Загальна характеристика форм променевого ураження.
15. Пряма і непряма дія на організм іонізуючого випромінювання. Гостра променева хвороба, її форми. Патогенез кістково-мозкової форми гострої променевої хвороби. Віддалені наслідки дії іонізуючого опромінення.
16. Патогенез як єдність реакцій, що одночасно перебігають на молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному, органному та системному рівнях.
17. Дія на організм високого та низького атмосферного тиску. Патогенез синдромів компресії і декомпресії.
18. Каскадний механізм вікової дезадаптації до впливу гравітації, що виключає принцип повного фізичного, психологічного та соціального добробуту.
19. Чотири моделі медицини за В.М.Дільманом: екологічна, генетична, акумуляторна, онтогенетична.
20. Роль послідовної структури першого та паралельної структури другого рівня життєзабезпечення в етіології.
21. Патофізіологічний аналіз загального групування факторів ризику для здоров'я людини.
22. Патофізіологічний аналіз чинників ризику для здоров'я для 15 періодів онтогенезу з позицій етіології.
23. Типи зв'язків у патогенезі: пряма лінія, дивергенція, конвергенція, вадне коло. Відмінність саногенезу від патогенезу.
24. Адаптація і компенсація. Патофізіологічний аналіз.

25. Неспецифічні реакції в патогенезі: патологічний парабіоз, патологічна домінанта, порушення кортико-вісцеральної динаміки, нервово-трофічних впливів, стрес.
26. Сучасні уявлення про патогенез. Дизрегуляційний патологічний процес. Суть категорії “мистецтво медицини”.
27. Патофізіологія імунної системи. Вроджений і набутий імунітет. Гуморальний і клітинний типи імунної відповіді. Патофізіологія взаємодії антигенпрезентуючих клітин з наївними Т-хелперами - CD4⁺ Т-клітинами. Th1, Th2 лімфоцити. Подвійний сигнал.
28. Роль реактивності в патології. Реактивність і резистентність: визначення, види, механізми. Залежність реактивності від віку, статі, спадковості, стану нервової та ендокринної систем.
29. Біологічні бар'єри, їх ушкодження. Аутоімунні захворювання. Симпатичне запалення. Патогенез синдрому Дреслера.
30. Механізми захисту мікроорганізмів від імунної системи, патофізіологічний аналіз.
31. Механізми імунологічної толерантності: центральна, периферійна. Стан імунологічної толерантності за введення великих доз розчинного антигену – імунний параліч Фелтона. Дослід Медавара.
32. Агаммаглобулінемія Брутона, синдром Ді-Джорджі, синдром Незелоф-Алімфоцитоз.
33. Види імунної недостатності. Етіологія, патогенез первинних і вторинних імунодефіцитів. Типові прояви імунної недостатності. Синдроми: Луї-Барр, Віскотта-Олдрича, Швейцарський тип.
34. Етіологія, патогенез СНІДу. Патофізіологічна характеристика періодів ВІЛ-інфекції. Типові клінічні прояви. Принципи профілактики і терапії ВІЛ-інфекції.
35. Класифікація імунних реакцій за механізмами пошкодження клітин або їх дисфункції (за Кумбсом і Джелом).
36. Визначення поняття “алергія”, принципи класифікації алергічних реакцій. Класифікація і характеристика алергенів.
37. Алергічні реакції 1 типу - анафілактичні, за Кумбсом і Джелом. Етіологія, патогенез, клінічні прояви місцевих та системної анафілактичних реакцій. Кропив'янка, набряк

- Квінке, бронхіальна астма, феномен Овері, анафілактичний шок, сивороткова хвороба.
38. Алергічні реакції 2 типу - цитотоксичні, цитолітичні за Кумбсом і Джелом. Етіологія, патогенез, клінічні прояви.
 39. Алергічні реакції 3 типу - імунокомплексні, за Кумбсом і Джелом. Етіологія, патогенез, клінічні прояви місцевих та системних реакцій.
 40. Алергічні реакції 4 типу (опосередковані клітинами), за Кумбсом і Джелом. Етіологія, патогенез, клінічні прояви.
 41. Алергічні реакції 5 типу - стимулюючі. Етіологія, патогенез, клінічні прояви.
 42. Аутоімунні хвороби: загальна характеристика, принципи класифікації, сучасні уявлення про етіологію і патогенез.
 43. Псевдоалергічні реакції. Феномен Шварцмана і Санареллі.
 44. Основи трансплантації органів і тканин. Причини і механізми відторгнення трансплантату, засоби попередження. Гомологічна хвороба (реакція “трансплантат проти хазяїна”).

"Патофізіологія клітини. Клітинне ушкодження"

Типові ушкодження клітини – це загальні закономірності розладів внутрішньоклітинного **гомеостазу**, **гомеорезису** та **гомеоморфозу**. В патофізіології дані порушення, які включають **ліпідну**, **кальцієву**, **електролітно-осмотичну**, **ацидотичну**, **протеїнову**, **нуклеїнову** тріади, **апоптоз**, **дистрофії** і **дисплазії**, **порушення ліміту Хейфліка**, **аутофагію**, **роль сиртуїнів**, **старіючих клітин**, **порушення внутрішньоклітинних органел та компонентів** аналізуються на третьому рівні абстракції вивчення хвороби як **типового патологічного процесу**, які в подальшому можна використовувати в клініці при аналізі хвороби на другому рівні абстракції як нозологічної одиниці та першому рівні у конкретного хворого.

Будова клітини в нормі та визначення поняття ушкодження наведено на рис. 7.1.

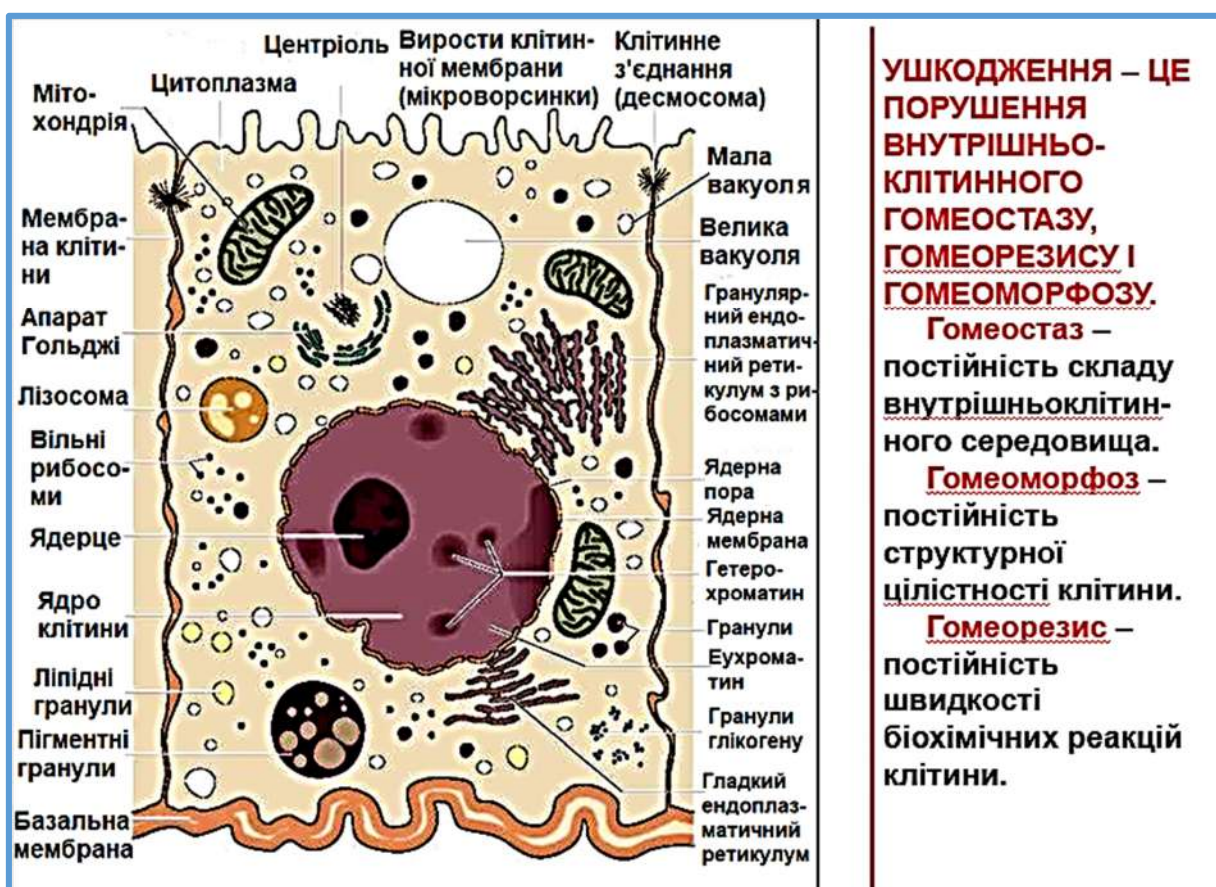


Рис. 7.1. Будова клітини в нормі та визначення поняття "ушкодження клітини".

КЛАСИФІКАЦІЯ УШКОДЖЕННЯ КЛІТИНИ:

ГОСТРЕ УШКОДЖЕННЯ – одноразовий інтенсивний вплив ушкоджувального чинника.

ХРОНІЧНЕ УШКОДЖЕННЯ – розвивається повільно внаслідок дії менш інтенсивних чинників, водночас має місце їх багаторазовий вплив.

У залежності від періоду життєвого циклу клітини пошкодження може бути: **МІТОТИЧНИМ** та **ІНТЕРФАЗНИМ**.

За ступенем порушення внутрішньоклітинного гомеостазу: **ОБОРОТНЕ** і **НЕОБОРОТНЕ** (рис. 7.2).

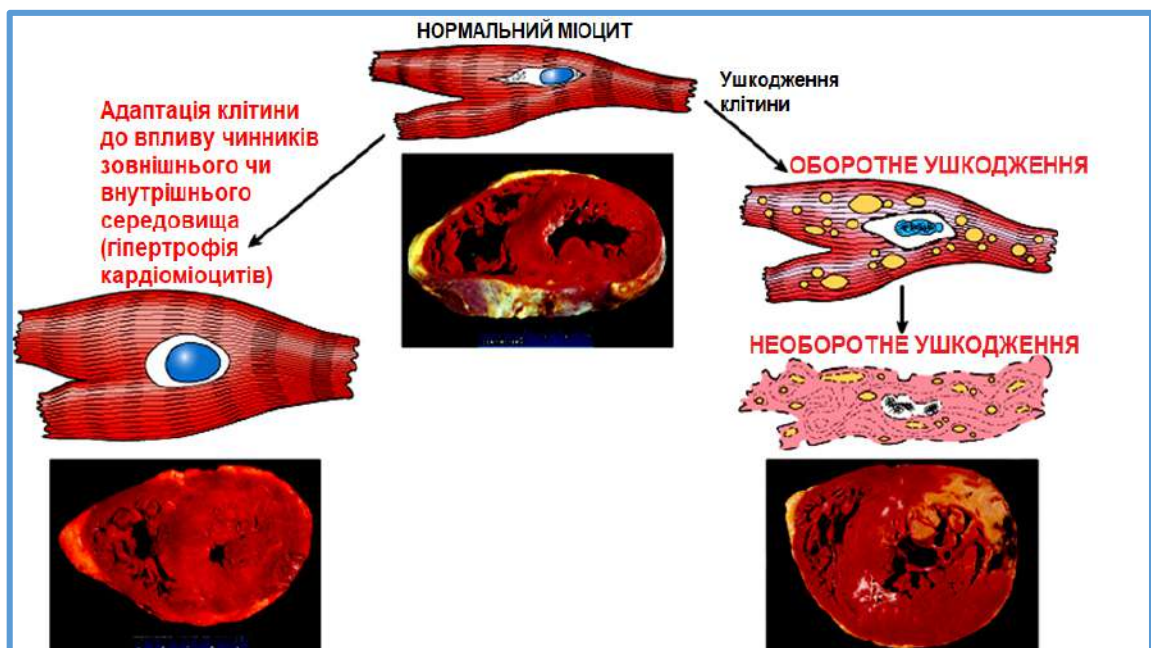


Рис. 7.2. Оборотне і необоротне ушкодження клітини.

Варіанти ушкодження:

НАСИЛЬНИЙ ВАРІАНТ – дія на здорову клітину хімічних, фізичних та біологічних чинників, інтенсивність яких перевищує звичайні збурювальні впливи.

ЦИТОПАТИЧНИЙ ВАРІАНТ – розвивається за недостатньої активності захистних механізмів клітини (гіповітаміноз, дефіцит антиоксидантів, порушення нервової трофіки), коли звичайні збурювальні стимули викликають ушкодження. До такого

варіанту дуже чутливі клітини з високою функціональною активністю (кардіоміоцити, нейрони).

БЕЗПОСЕРЕДНЄ (первинне ушкодження - **первинна альтерація**).

ОПОСЕРЕДКОВАНЕ ушкодження клітини (**вторинна альтерація**).

КЛІТИННИЙ ЦИКЛ.

Клітини організму можуть знаходитися в одному з 3-х станів: **у циклі**, в **стані спокою** із можливістю повернення в цикл, в **стані термінального диференціювання**.

ПЕРІОДИ ЦИКЛУ:

мітоз (M),

синтез ДНК (S),

проміжні (gap) періоди –

G₁(передсинтетичний),

G₂ (постсинтетичний).

Під час Інтерфази (період між двома поділами) клітина росте і готується до мітозу. Впродовж фази **G₁** існує відповідальний момент

(**точка рестрикції - R**), коли вирішується, чи вступить клітина в наступний цикл поділу чи перейде в

фазу спокою – G₀, в якій вона може знаходитися невизначено довго. Термінально диференційовані клітини постійно знаходяться в стані спокою, тоді як клітини, що зберегли здатність до поділу можуть повернутися в цикл при відповідній стимуляції. Критично важливими в циклі є моменти входження клітини в фазу синтезу **ДНК**

(**межа фаз G₁/S**) і в мітоз

(**межа – G₂/M**), де діють своєрідні контрольно-пропускні пункти (**checkpoints**), які перевіряють цілісність (готовність до реплікації) **ДНК** в першому випадку і завершення реплікації в другому. Клітини з пошкодженою молекулою ДНК блокуються на границі **G₁/S** (рис. 7.3).

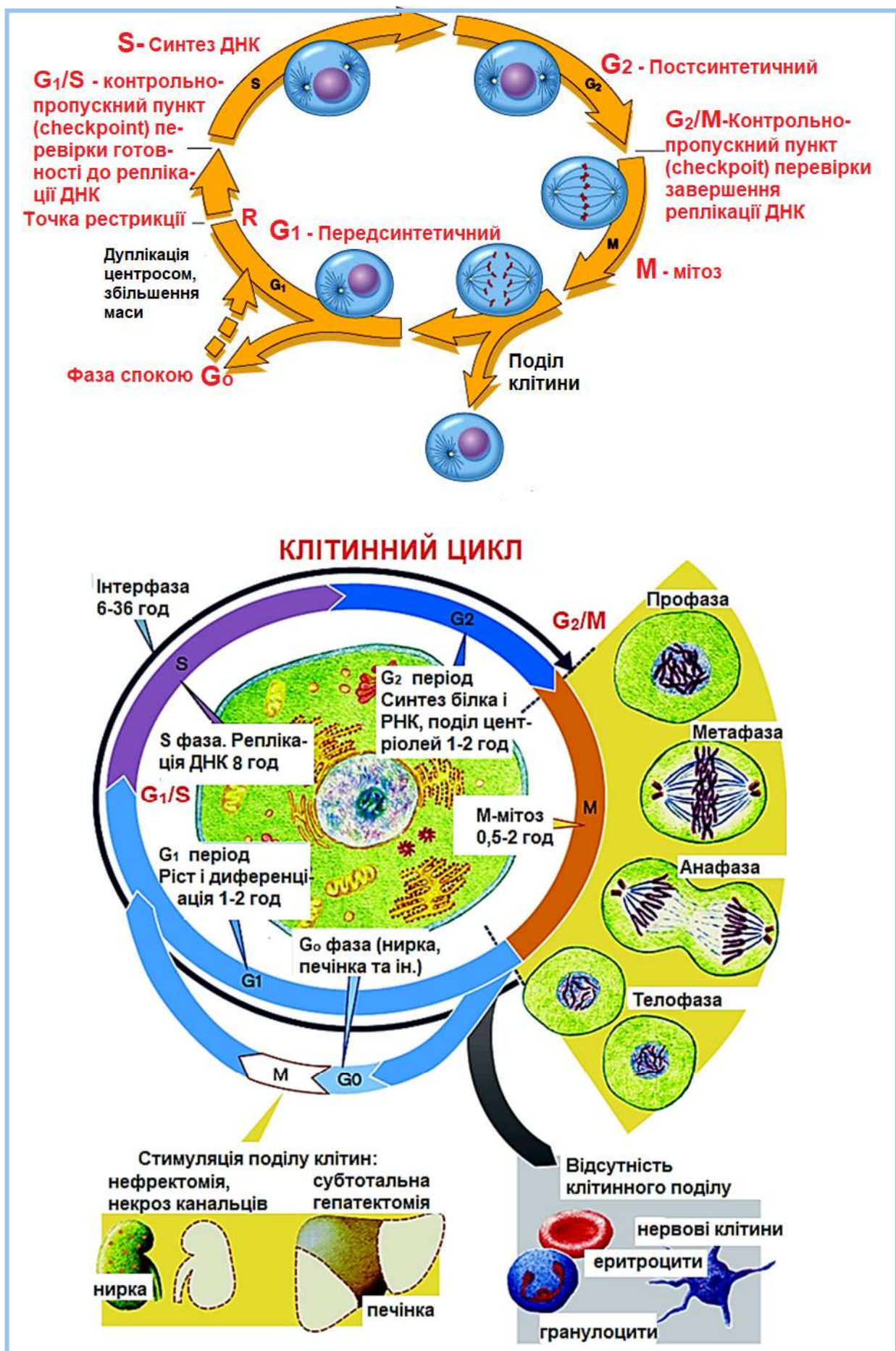


Рис. 7.3. Клітинний цикл.

ПАТОГЕНЕЗ УШКОДЖЕННЯ КЛІТИНИ

1. ЛІПІДНІ МЕХАНІЗМИ.
2. КАЛЬЦІЄВІ МЕХАНІЗМИ.
3. ЕЛЕКТРОЛІТНО-ОСМОТИЧНІ МЕХАНІЗМИ.
4. АЦИДОТИЧНІ МЕХАНІЗМИ.
5. ПРОТЕЇНОВІ МЕХАНІЗМИ.
6. НУКЛЕЇНОВІ МЕХАНІЗМИ.

ЛІПІДНІ МЕХАНІЗМИ включають тріаду:

- А) ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ,
- Б) АКТИВАЦІЯ ФОСФОЛІПАЗ,
- В) ДЕТЕРГЕНТНА ДІЯ ВЖК І ЛІЗОФОСФОЛІПІДІВ.

Пероксидне окиснення ліпідів включає 3 стадії: I-утворення активних форм кисню, II – утворення вільних радикалів, III – утворення пероксидів ліпідів і інших речовин. Активні форми кисню: $\cdot\text{O}_2^-$ супероксиданіон радикал, H_2O_2 - пероксид водню, $\cdot\text{OH}$ – гідроксильний радикал, $\cdot\text{O}_2$ – синглетний кисень (рис. 7.4). Ланки антиоксидантної системи: I – **Антикисневий захист** (ретинол, каротиноїди, рибофлавін – зменшують вміст кисню в клітині шляхом підвищення його використання чи поєднання окиснення та фосфорування), II – **Антирадикальний захист** (СОД, токоферолі, маннітол – переводять активні радикали в нерадикальні сполуки), III – **Антипероксидний захист** – ГПО, КТ, серотонін – інактивують гідропероксили ліпідів). Активація ПОЛ може бути за 2-х умов: 1) **↑вільних радикалів** (дія променевої радіації, гіпероксії, CCl_4 і ін.). 2) **Дефіцит антиоксидантів** (↓ активності СОД, КТ, ГПО, дефіцит Se, Cu, вітамінів E, C). Фосфоліпаза A_2 відщеплює від фосфатидилхоліну арахідонову кислоту, що призводить до утв. лізофосфатидилхоліну, який проявляє детергентну дію. Активують фосфоліпазу A_2 іони кальцію.

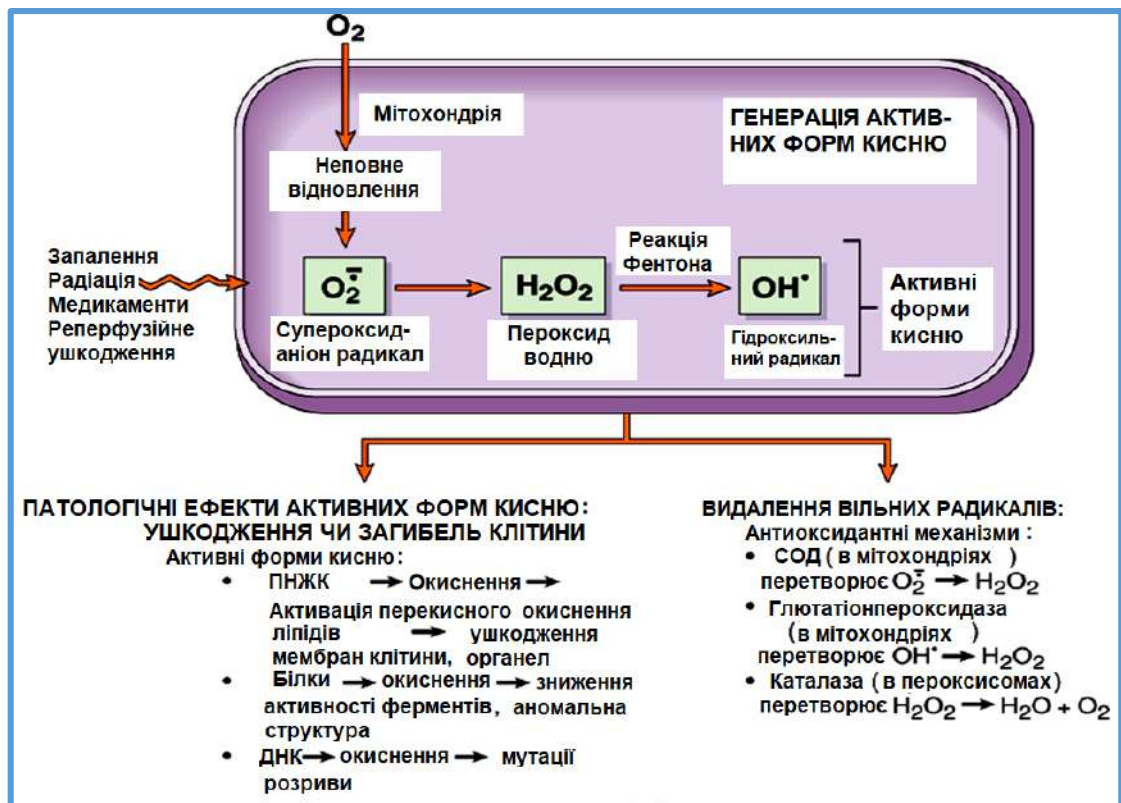


Рис. 7.4. Роль активних форм кисню в ушкодженні клітини.

ПОРУШЕННЯ БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ МЕМБРАН включає 2 механізми:

1. Іонофорний – створення умов для збільшення проникності ліпідного бішару мембрани за рахунок утворення пероксидних кластерів.

2. Механізм електричного пробоя – електромеханічний розрив мембрани внаслідок порушення електроізолюючих властивостей мембрани (пероксидні кластери, дія лізофосфоліпідів, ВЖК).

ПОРУШЕННЯ МАТРИЧНОЇ ФУНКЦІЇ ліпідного бішару обумовлено зміною активності ферментів вмонтованих у мембрану. Зокрема Ca^{++} - АТФ-аза як ліпідзалежний фермент знижує свою активність за активації перекисного окиснення ліпідів із руйнуванням ліпідів, що її оточують і **може відійти від мембрани (рис. 7.5).**

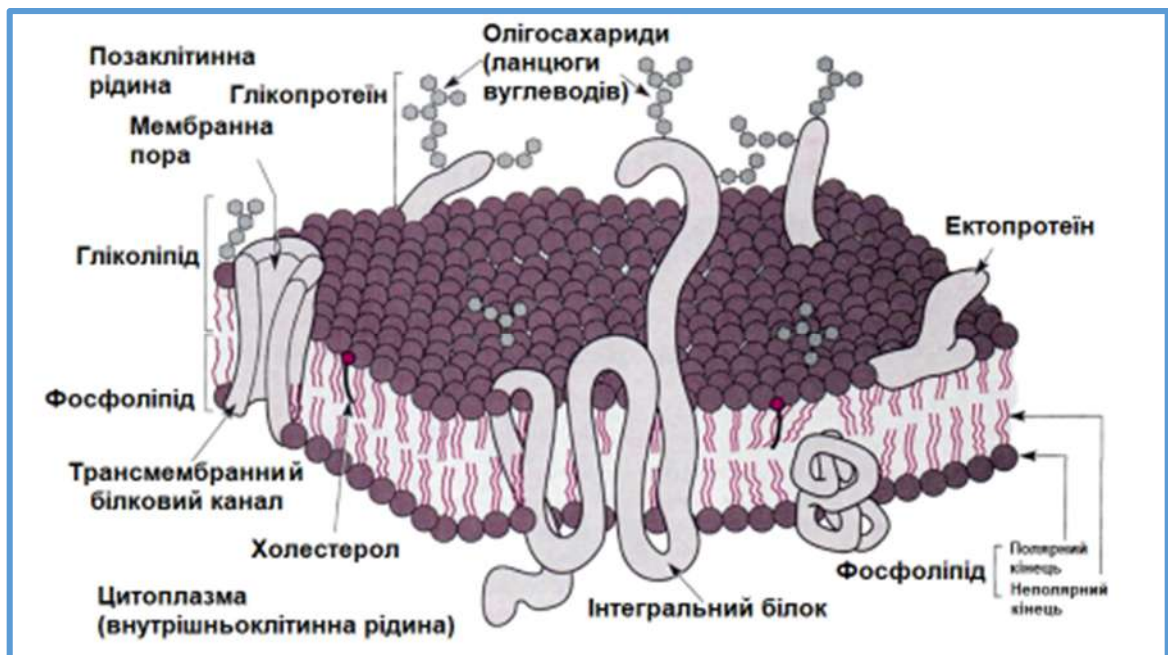


Рис. 7.5 Рідинно-мозаїчна модель цитоплазматичної мембрани.

КАЛЬЦІЄВІ МЕХАНІЗМИ УШКОДЖЕННЯ КЛІТИНИ.
 Ушкодження клітини реалізується за рахунок зростання концентрації Ca^{++} в цитоплазмі клітини (рис. 7.6), що зумовлене надмірним надходженням Ca^{++} в клітину, або внаслідок порушення його видалення з клітини: 1) гіперкальціємія, 2) порушення бар'єрної функції мембрани (активація ліпідних механізмів ушкодження), 3) недостатність Ca^{++} - АТФ-ази, 4) порушення Na^+ - Ca^{++} обмінної системи (забезпечує видалення Ca^{++} з цитоплазми за рахунок градієнту концентрації Na^+ між цитоплазмою та позаклітинною рідиною, який створюється Na^+ - K^+ - АТФ-азою, 5) порушення Ca^{++} - акумулюючої здатності мітохондрій – полягає в тому, що енергія транспорту електронів іде не на синтез АТФ, а на транспорт Ca^{++} із цитоплазми в мітохондрії).

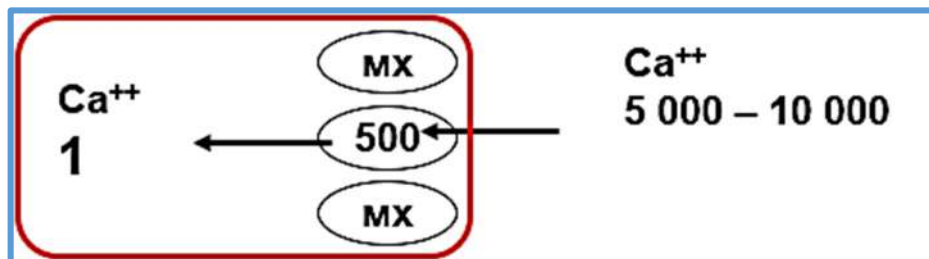


Рис. 7.6. Концентрація іонізованого кальцію в позаклітинному просторі в 10 000 разів більша ніж в середині клітини.

Наслідки $\uparrow$ концентрації Ca^{++} в цитоплазмі клітини:

1. Контрактура міофібрил.
2. Активація протеаз.
3. Активація фосфоліпази A_2 .
4. Розщеплення О/Р.

Електролітно-осмотична тріада ушкодження клітини наведена на рис. 7.7.

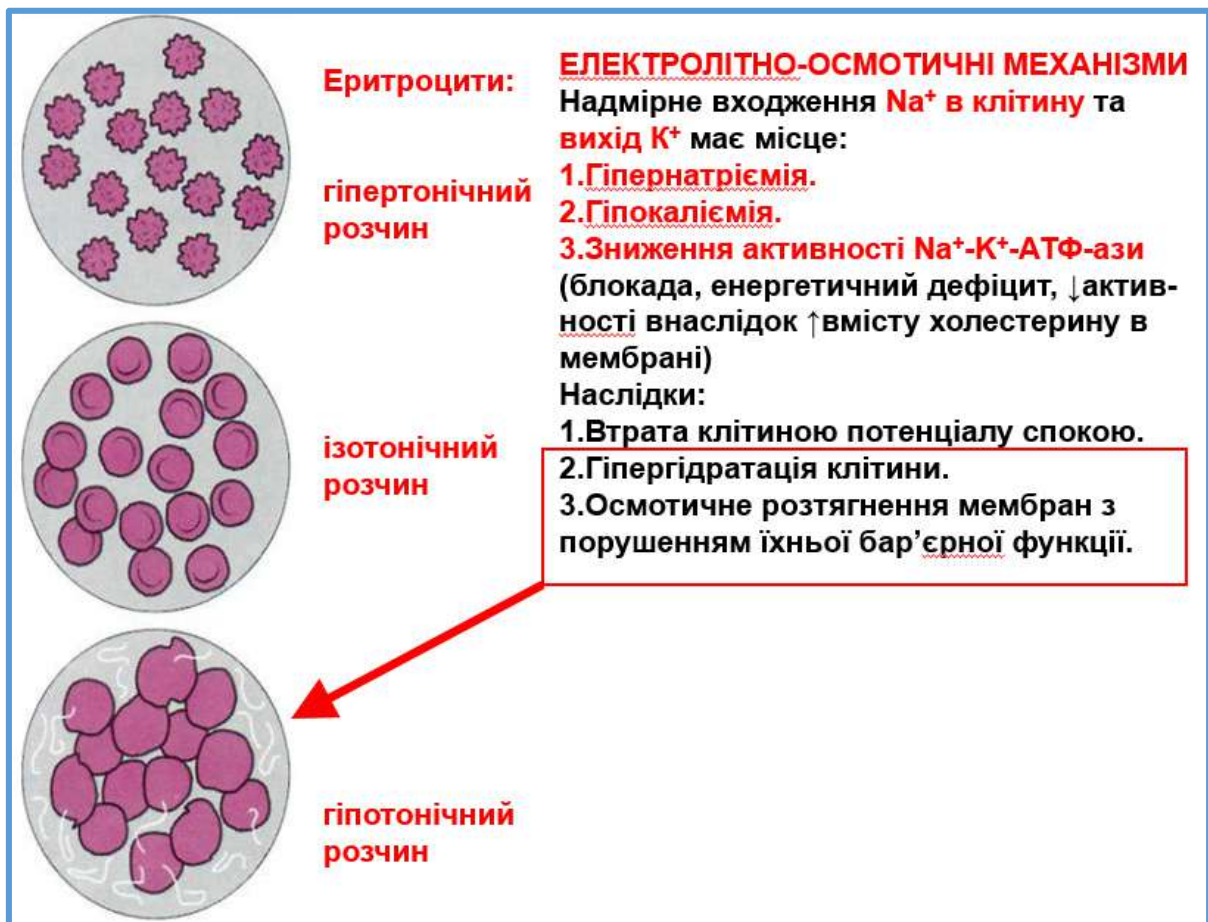


Рис. 7.7. Електролітно-осмотична тріада ушкодження клітини.

АЦИДОТИЧНІ МЕХАНІЗМИ - це розвиток внутрішньоклітинного метаболічного ацидозу:

1. Надмірне входження H^+ в клітину за умов розвитку системного метаболічного чи респіраторного ацидозу.

2. **Активация анаеробного гліколізу при гіпоксії**, ушкодженні циклу Кребса =>↑трикарбонових кислот, гідроліз фосфоліпідів =>↑ВЖК, розпад АТФ, АДФ =>↑фосфорна кислота.

3. **Дефіцит компонентів буферних систем клітини**: фосфатний і білковий буфер.

Наслідки: 1) блокада ферментів, 2) денатурація білка, 3) протеоліз (лізосомальні гідролази).

ПРОТЕЇНОВІ МЕХАНІЗМИ:

1. Блокада ферментів.
2. Денатурація білка.
3. Протеоліз (лізосомальні гідролази).

НУКЛЕЇНОВІ МЕХАНІЗМИ:

1. Порушення реплікації ДНК.
2. Порушення транскрипції.
3. Порушення трансляції.

РОЛЬ ЛІМІТУ ГЕЙФЛІКА В УШКОДЖЕННІ КЛІТИНИ — межа поділу соматичних клітин, названа на честь її відкривача **Леонарда Гейфліка** в 1961 році. Людські клітини, які діляться вмирають приблизно після **50 поділів** і виявляють ознаки старіння за наближення до зазначеної межі. Для більшості людських клітин **ліміт Гейфліка - це 52 поділи**. Межа Гейфліка зумовлена скороченням **теломер**, ділянок **ДНК на кінцях хромосом** (рис. 7.8). Якщо в клітині відсутня активна **теломераза**, що характерно для більшості соматичних клітин, при кожному поділі клітини **теломери зменшуються**, тому що ДНК-полімераза нездатна реплікувати кінці молекули ДНК. Коли після певного числа поділів теломери зникають зовсім, клітина зазвичай завмирає в певній стадії клітинного циклу чи запускає програму **апоптозу** - запрограмованої смерті клітини.

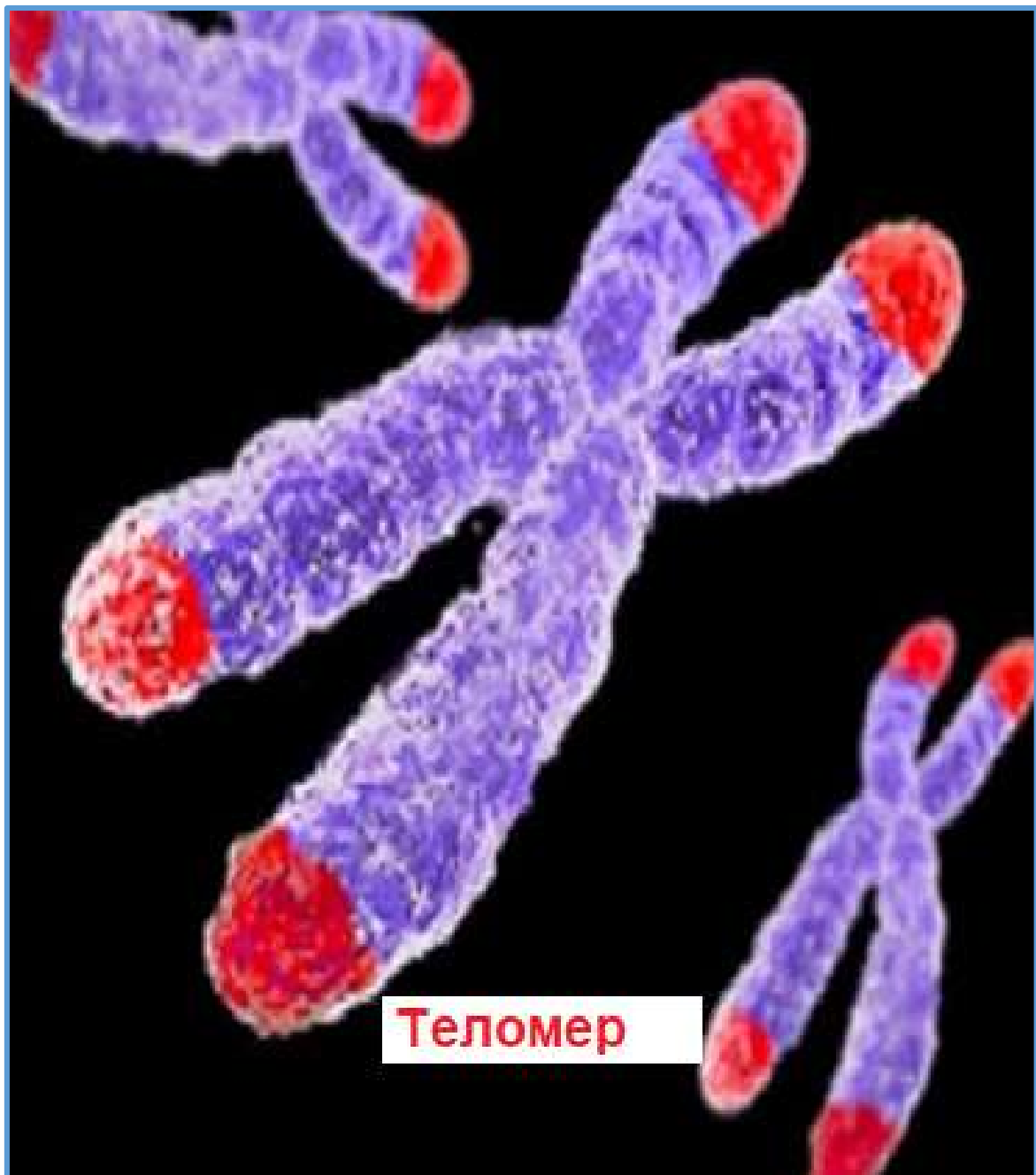


Рис. 7.8. Теломери – кінцеві ділянки хромосом зникають при досягненні ліміту Гайфліка.

ОСНОВНІ ГРУПИ ТИПОВИХ ФОРМ УШКОДЖЕННЯ КЛІТИНИ:

- ДИСТРОФІЇ.
- ДИСПЛАЗІЇ.
- ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ СУБКЛІТИННИХ СТРУКТУР І КОМПОНЕНТІВ.
- НЕКРОЗ.

- **АПОПТОЗ.**

ДИСТРОФІЇ - (від латинського dys.- розлад + грецького – trophe- харчую)- розлади метаболізму в клітинах, що супроводжується порушенням їх функцій, пластичних процесів та структурних змін, що ведуть до порушення життєдіяльності.

Основні **механізми дистрофій**:

1. Синтез аномальних речовин у клітині, зокрема **АМІЛОЇДА** (рис. 7.9).

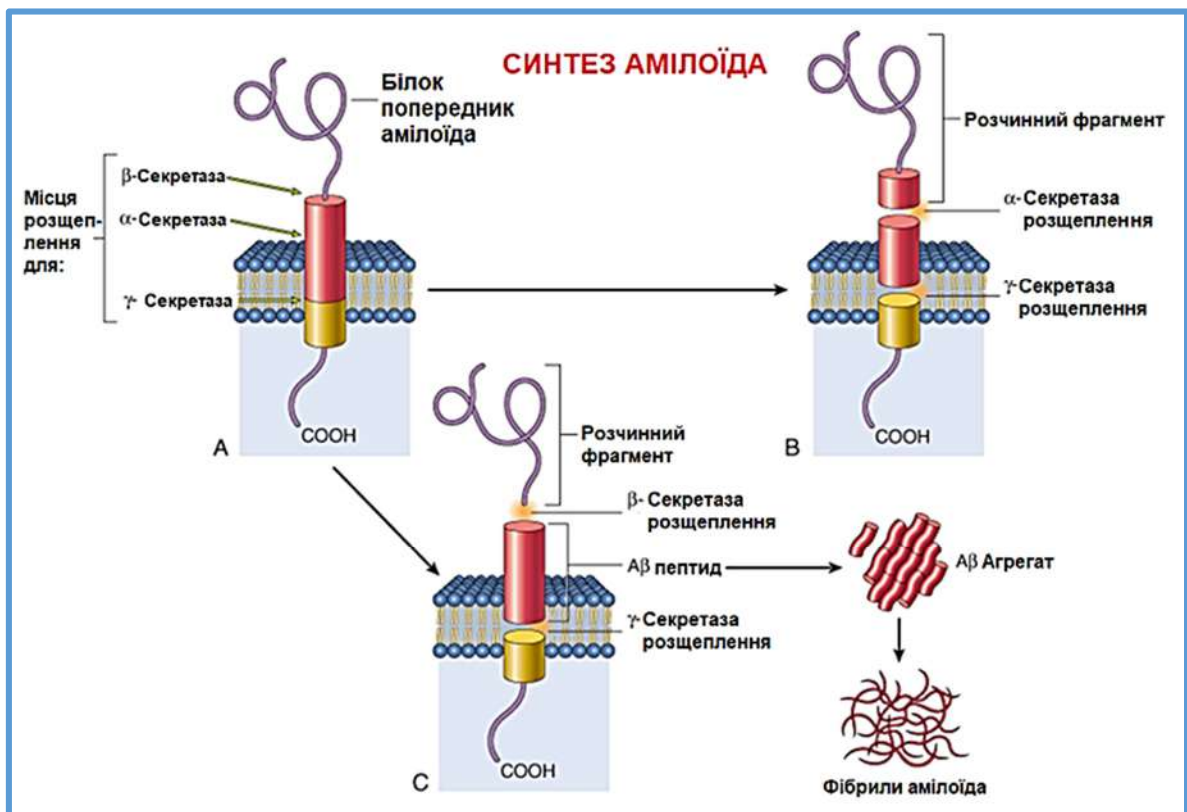


Рис. 7.9. Механізм синтезу амілоїда.

2. Надмірна **трансформація** одних сполук у інші, зокрема жирів і вуглеводів у білки, вуглеводів у жири.

3. Декомпозиція (**фанероз**) білково-ліпідних комплексів мембран.

4. **Інфільтрація** клітини органічними чи неорганічними сполуками, зокрема: холестерином при атеросклерозі.

Види дистрофій: 1) **білкові** - диспротеїнози, 2) **жирові** - ліпідози, 3) **вуглеводні**, 4) **пігментні**, 5) **мінеральні**.

1. Білкові дистрофії: зерниста дистрофія, гіаліново-крапельна дистрофія, гідропічна дистрофія.

2. Жирові дистрофії: проявляються зростанням вмісту внутрішньоклітинних ліпідів чи появою їх у клітинах, де вони в нормі відсутні або утворенням ліпідів аномальної хімічної будови. Ліпідози найбільш часто зустрічаються в клітинах печінки, нирок, серця, мозку.

Вуглеводні дистрофії - це порушення обміну полісахаридів (глікогену, мукополісахаридів) та глікопротеїнів (муцину, мукоїдів). Причинами зазначених дистрофій частіше бувають ендокринопатії (недостатність інсуліну) або ферментопатії (низька активність ферментів, які приймають участь в процесах синтезу і розпаду вуглеводів). Вуглеводні дистрофії, пов'язані з порушенням обміну глікопротеїдів, характеризуються накопиченням муцинів і мукоїдів, що мають слизисту консистенцію. Тому їх називають **слизистими дистрофіями**, зокрема низька продукція гормонів щитоподібної залози при **мікседемі**.

ПІГМЕНТНІ ДИСТРОФІЇ:

1. Гемоглобіногенні диспигментози - **гемосидероз**, гемохроматоз, порфірія, гемомеланоз, накопичення надлишку прямого білірубіну в гепатоцитах (рис. 7.10).

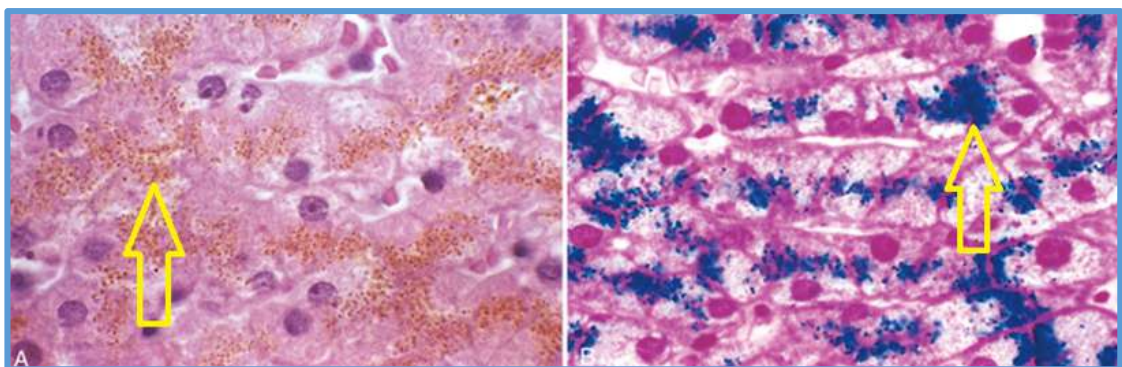


Рис. 7.10. Відкладання гемосидерину в гепатоцитах. Справа-специфічна реакція на залізо із берлінською лазур'ю.

2. Протеїногенні - тирозиногенні диспигментози (меланоз, охроноз, лейкодерма, альбінізм, вітіліго).

3. Ліпідогенні диспигментози - ліпофусциноз (рис.7.11).

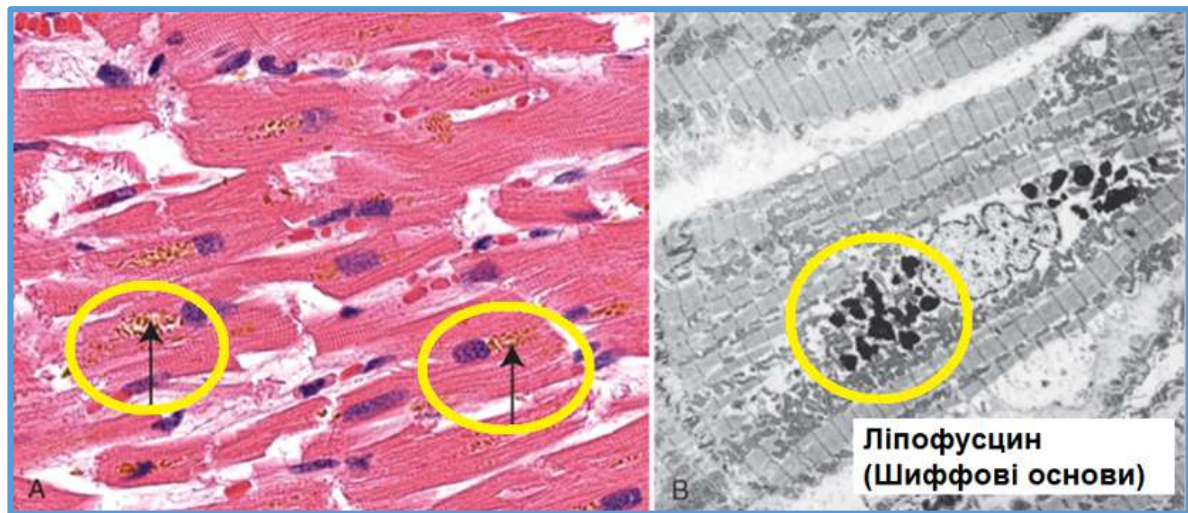


Рис. 7.11. Відкладання ліпофусцину в кардіоміоцитах.

Мінеральні дистрофії: зростання чи зниження вмісту мінеральних речовин у клітинах (заліза, кальцію, калію, цинку, міді).

Кальциноз – це накопичення надлишку солей кальцію в клітинах: лізосомах, мітохондріях, канальцях саркоплазматичної сітки. Найбільш часто має місце **кальциноз клітин міокарда**, слизової оболонки шлунка, епітелію канальців нефрону, легень, стінок артерій (рис. 7.12).

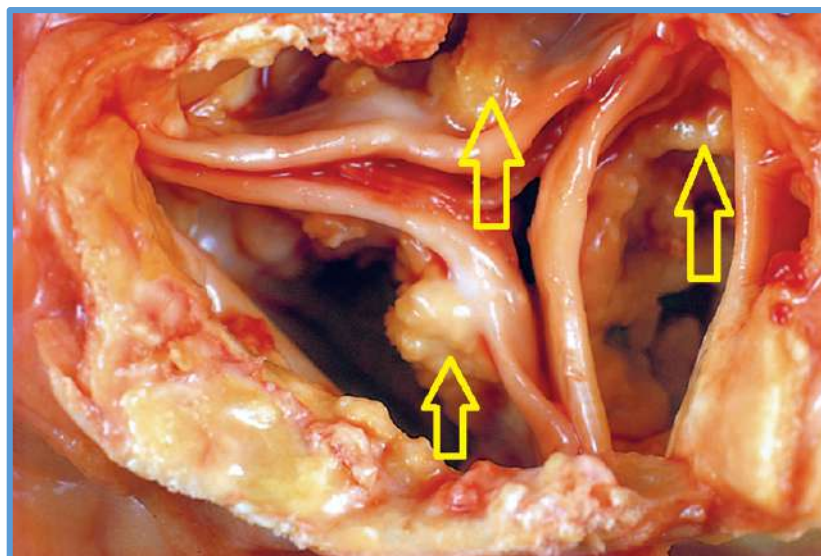


Рис. 7.12. Кальциноз клапанів аорти.

Сидерози – це відкладання міді при гепатоцеребральній дистрофії (хворобі Вільсона-Коновалова).

ДИСПЛАЗІЇ - (від латинського dys.- розлад + грецького – plasis- утворення)- **розлади процесів розвитку (диференціації, спеціалізації) клітин, які проявляються стійкими змінами їх структури і функцій з порушеннями життєдіяльності.**

Етіологією дисплазій є чинники фізичного, хімічного або біологічного характеру, які пошкоджують геном клітини з порушенням генетичної програми чи механізмів її реалізації.

Дисплазії виявляються змінами величини і форми клітин, їх ядер та інших органел, числа і будови хромосом. Клітини збільшені в розмірах, неправильної форми (клітини-монстри), спостерігається диспропорція в співвідношенні органел та виявляються дистрофічні зміни.

Приклади: 1. Мегалобласти при В₁₂-фолієводефіцитній анемії (рис. 7.13).

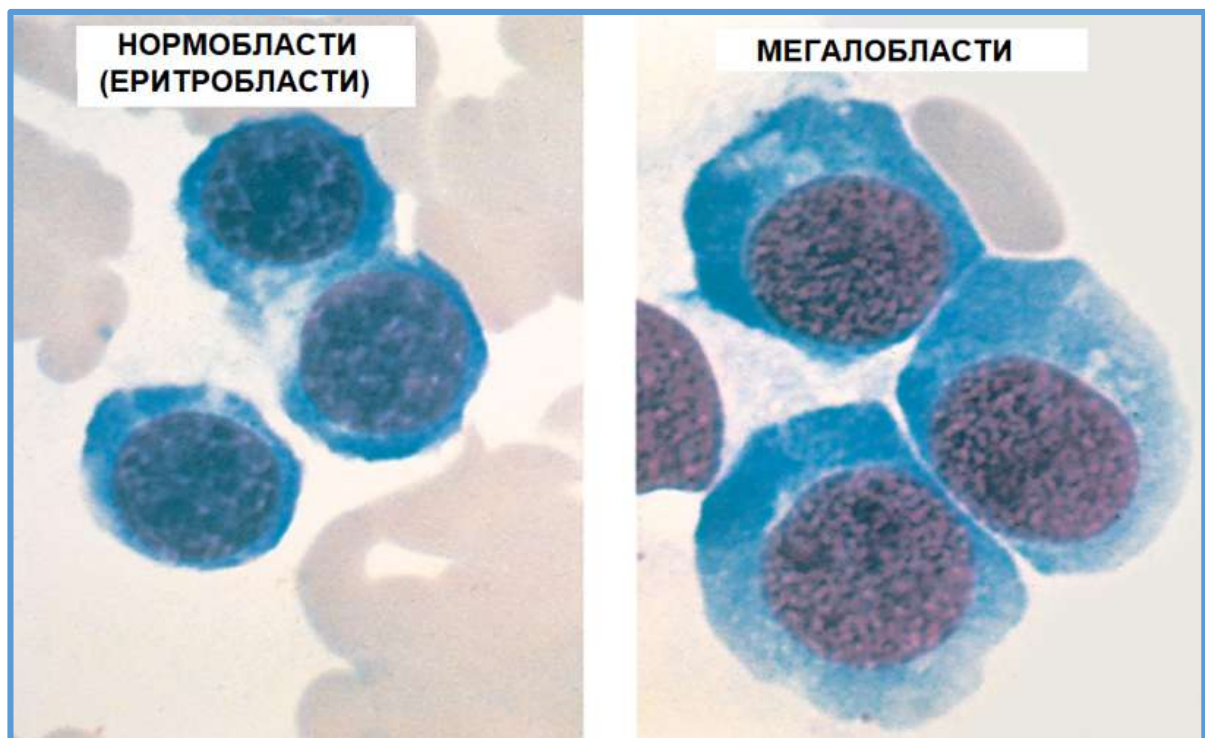


Рис. 7.13. Мегалобласти при В₁₂-фолієводефіцитній анемії.

Мегалобласти більших розмірів, мають відносно недорозвинуте ядро з сітчастим хроматином і значну базофілію цитоплазми.

2. Серповидно-клітинні еритроцити за наявності патологічного HbS (рис. 7.14).



Рис. 7.14. Серповидно-клітинні еритроцити - дрепаноцити за наявності патологічного HbS.

3.Крупні нейрони-"монстри" при пошкодженні кори мозку (туберозний склероз).

4.Багатоядерні гігантські клітини з хаотичним розміщенням хроматину при нейрофіброматозі (хвороба Реклінгаузена).

ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ СУБКЛІТИННИХ СТРУКТУР І КОМПОНЕНТІВ.

Ядро: зміни розмірів, форми, конденсація хроматину по периферії ядра, розриви ядерної оболонки, наявність включень, супутників ядра.

Мітохондрії: ↓кількості мітохондрій по відношенню до загальної маси клітини, зменшення чи збільшення їх розмірів, зміна форми, набряк мітохондрій, їх вакуолізація, розриви мембрани мітохондрій, фрагментація, гомогенізація крипт, втрата двохконтурності. Відкладання в матриксі органічних (мієлін, ліпіди, глікоген) і неорганічних (солі кальцію) сполук.

Лізосоми: механічний розрив мембрани (лабілізація). Лізосомні хвороби характеризуються дефіцитом активності

лізосомальних ферментів з накопиченням у клітині речовин, які в нормі метаболізуються за участю лізосом.

Рибосоми: руйнування груп рибосом (полісом), ↓кількості рибосом, відрив органел від внутрішньоклітинних мембран. Ці зміни супроводжуються ↓інтенсивності синтезу білка.

Ендоплазматична сітка- при пошкодженні має місце розширення каналців сітки, утворення крупних вакуолей і цистерн, місцева деструкція мембран каналців сітки, їх фрагментація.

Пероксисоми: при пошкодженні клітини спостерігається збільшення чи зменшення кількості пероксисом. “Пероксисомні хвороби”-спадковий дефіцит ферментів пероксисом, частіше – каталази.

Комплекс Гольджі – порушення його супроводжується структурними змінами, подібними до змін ендоплазматичної сітки. При цьому порушується виведення із клітин продуктів життєдіяльності та інактивації в ній токсичних сполук.

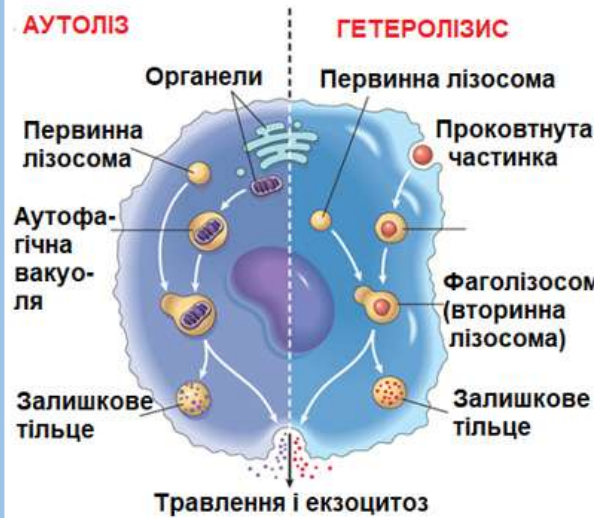
Мікротрубочки, мікрофіламенти, проміжні філаменти складають “скелет” клітини, що забезпечує виконання опорної, транспортної, контрактильної, рухової функцій. Пошкодження цитоскелету призводить до порушення току секреторних гранул, реалізації фагоцитозу, мітотичного поділу клітин, впорядкованого руху рісниць епітелію дихальних шляхів, чи “хвоста” сперматозоїдів.

Гіалоплазма: ↑чи ↓в гіалоплазмі рідини, протеоліз, коагуляція білка, утворення включень, яких не має в нормі, порушення впорядкованого характеру циркуляції цитоплазматичної рідини.

Клітинна мембрана порушення її основних функцій: захистної, бар'єрної, контактної, інформаційної, транспортної.

НЕКРОЗ – омертвіння клітини в результаті її необоротного ушкодження (рис. 7.15).

Некроз і аутоліз



Некроз – це омертвіння клітини внаслідок необоротного ушкодження. Некроз – це завершальний етап дистрофій, дисплазій, а також наслідок прямої дії ушкоджувальних агентів значної інтенсивності. Зміни, що передують некрозу називаються **некробіозом** чи **патобіозом**.

Більшість клітин, що омертвіли гідролізуються лізосомальними ферментами, тобто має місце їх **аутоліз**. Крім аутолізу в процесі лізису пошкоджених клітин приймають участь інші клітини – фагоцити, а також мікроорганізми. Цей процес отримав назву – **гетеролізис**.

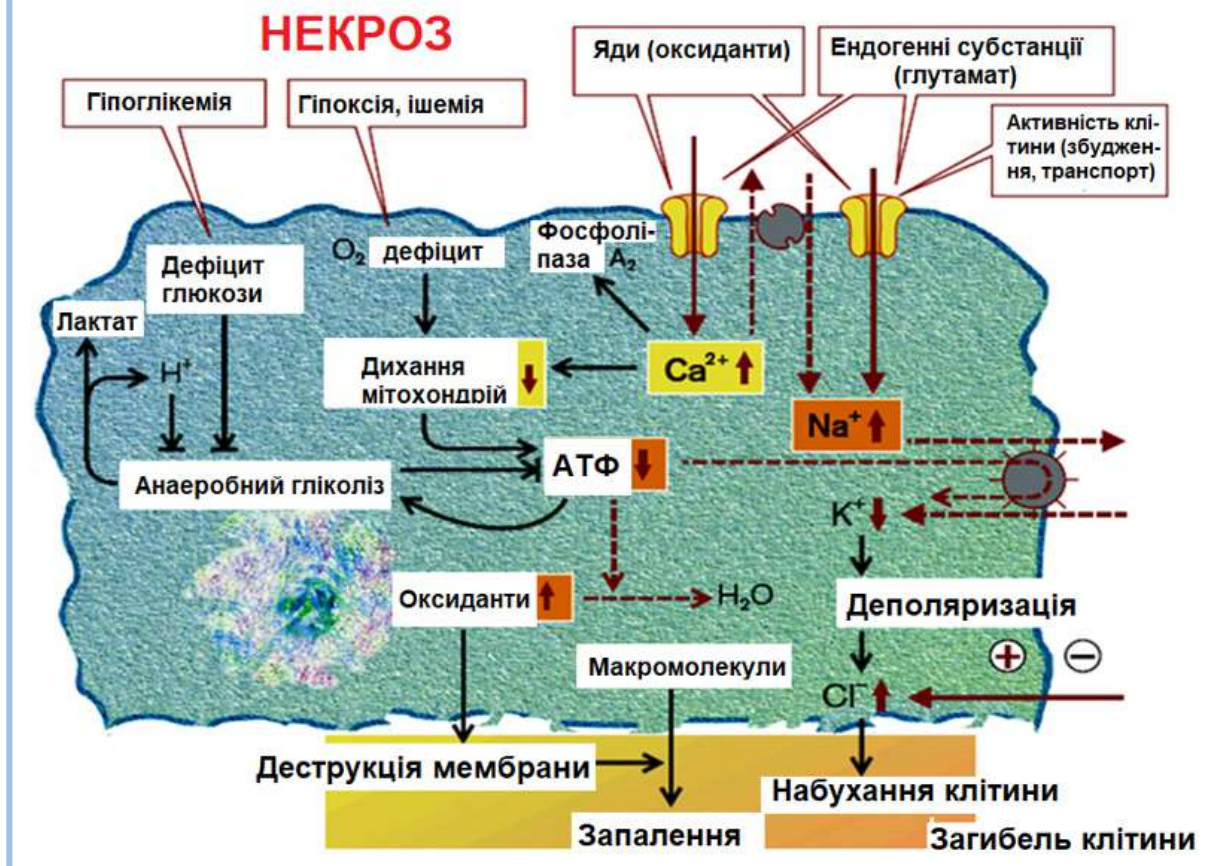


Рис. 7.15. Некроз.

Запрограмоване омертвіння клітини називається – АПОПТОЗ (рис. 7.16).

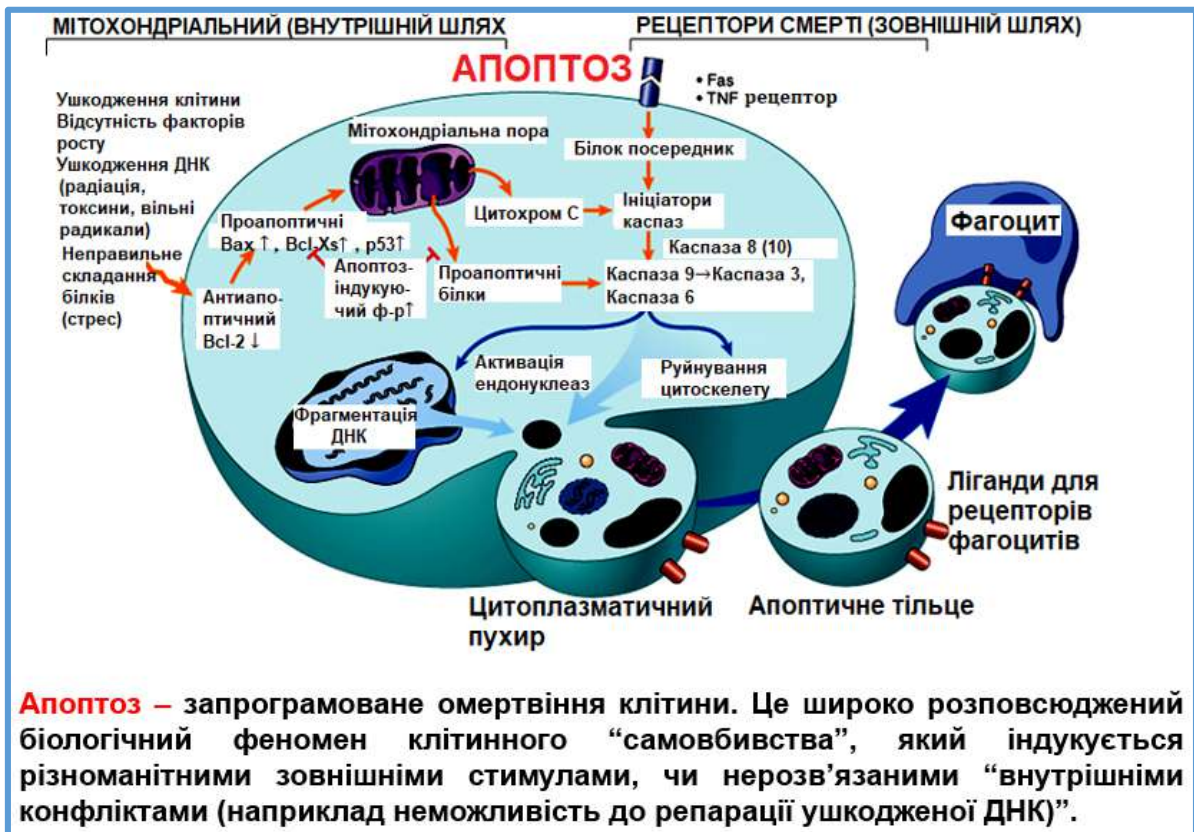


Рис. 7.16. Апоптоз.

АПОПТОЗ: ОСНОВНІ ЕТАПИ ПРОГРАМОВАНОЇ ЗАГИБЕЛІ КЛІТИНИ. Апоптоз — це генетично запрограмований процес клітинного самознищення, необхідний для підтримання гомеостазу, оновлення тканин та запобігання патологічним змінам. Його реалізація відбувається в три основні фази:

I. Фаза ініціації (запуск процесу загибелі)

На цьому етапі відбувається активація каспаз — специфічних протеаз, які є ключовими ефекторами апоптозу. Існує два основних шляхи їх активації:

Зовнішній шлях запускається через активацію так званих "рецепторів смерті" (належать до родини рецепторів фактора некрозу пухлин – TNF-рецепторів). Їх взаємодія з лігандами (наприклад, TNF-α) призводить до активації адапторного білка, який ініціює каспазу-8 (або каспазу-10 у людини). Ця каспаза активує каскад подальших каспаз, що запускають ланцюгову реакцію клітинної деструкції.

Внутрішній (мітохондріальний) шлях. Виникає у відповідь на дефіцит факторів росту або клітинний стрес, що спричиняє підвищення проникності мітохондріальної мембрани та утворення "пор", через які в цитоплазму виходять цитохром с, AIF (apoptosis-inducing factor) та інші молекули. Цитохром с формує з білками цитозолу апоптосому, яка активує каспазу-9, що також призводить до каскадної активації інших каспаз.

II. Фаза реалізації (ефекторна або «екзекуційна»)

Активовані каспази-3, -6 та інші каспази-виконавці спричиняють ключові морфологічні й біохімічні зміни: деградація цитоскелетних білків; руйнування структур ядерного матриксу; активація ДНК-ази через інактивацію її інгібіторів — це призводить до фрагментації ДНК; клітина зменшується в об'ємі, ядерна оболонка руйнується, і утворюються апоптичні тільца — фрагменти клітини, обмежені мембраною, які містять щільно упаковані залишки цитоплазми й ядра.

III. Фаза елімінації (видалення загиблх клітин)

Апоптичні тільца та залишки клітин швидко розпізнаються й поглинаються макрофагами без розвитку запальної реакції. Це досягається завдяки: вивільненню хемотаксичних сигналів апоптичними клітинами ще на ранніх етапах; експресії маркерних білків на поверхні загиблх клітин, які полегшують їхнє розпізнавання фагоцитами. Своєчасне видалення апоптичних клітин є критично важливим для запобігання вторинному некрозу, розриву мембран, витоку вмісту лізосом і розвитку запалення.

ЗАХИСНО-КОМПЕНСАТОРНІ МЕХАНІЗМИ КЛІТИНИ ПРИ ПОШКОДЖЕННІ

У відповідь на дію патогенних факторів клітина активує низку пристосувальних реакцій, спрямованих на збереження життєдіяльності, відновлення структури та стабілізацію функцій. Ці реакції умовно поділяються на кілька груп:

- 1. Відновлення енергетичного балансу.** Активація гліколізу та посилення продукції АТФ у збережених мітохондріях; Стимуляція транспорту АТФ до зон з дефіцитом енергії; Оптимізація використання АТФ шляхом переорієнтації клітинного метаболізму.
- 2. Захист структурних компонентів клітини.** Антиоксидантний захист: підвищення активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази; Буферні системи: підтримання рН і нейтралізація кислих продуктів; Детоксикаційні механізми: індукція ферментів мікосомального окиснення; Молекулярна репарація: відновлення білків, ферментів і мембран.
- 3. Нормалізація внутрішньоклітинного іонного гомеостазу.** Усунення енергетичного дефіциту як умови відновлення іонного транспорту; Стабілізація мембран, зниження проникності; Буферування внутрішньоклітинної рідини.
- 4. Відновлення цілісності генетичного матеріалу.** Ремонт ДНК: виправлення розривів у ланцюгах; Інактивація ушкоджених ділянок (епігенетичний контроль); Ресинтез нормальних послідовностей ДНК на пошкоджених місцях.
- 5. Корекція клітинної регуляції.** Зміна кількості або чутливості рецепторів до зовнішніх сигналів; Модифікація активності вторинних месенджерів (цАМФ, цГМФ); Регуляція внутрішньоклітинних сигнальних каскадів (ферменти, іони, білки).
- 6. Тимчасове зниження функції.** Зниження функціональної активності як адаптація до стресу — енергозбереження.
- 7. Регенерація.** Відновлення ушкоджених клітин за рахунок проліферації або диференціації.
- 8. Гіпертрофія.** Збільшення об'єму клітини, зумовлене зростанням синтетичної активності та кількості органел.
- 9. Гіперплазія.** Зростання числа клітин у тканині, як компенсаторна реакція на втрату або функціональне перевантаження.

АУТОФАГІЯ. РОЛЬ В УШКОДЖЕННІ КЛІТИНИ.

Осумі Йосінорі — японський клітинний біолог, лауреат Нобелівської премії з фізіології та медицини **2016 року (рис. 7.17)**



Рис. 7.17. **ОСУМІ ЙОСІНОРИ** — японський клітинний біолог, лауреат **Нобелівської премії** з фізіології та медицини **2016 року**.

за
відкриття механізмів **автофагії**. **Аутофагія** — це контрольований клітинний механізм утилізації власних ушкоджених органел і ділянок цитоплазми, який реалізується за участі лізосомальних ферментів. Цей процес критично важливий для клітинного гомеостазу, особливо в умовах стресу, дефіциту поживних речовин, голодування або потреби в оновленні клітинних компонентів. **Механізм:** Аутофагія починається з ізоляції органели або ділянки цитоплазми подвійною мембраною, яка формує **аутофагосому**. Аутофагосома зливається з **лізосомою**, утворюючи **аутофаголізому**, де відбувається деградація її вмісту. Продукти розщеплення (амінокислоти, жирні кислоти, моносахариди) реутилізуються для синтезу нових молекул, підтримуючи метаболізм клітини. **Біологічна роль:** У печінці, наприклад, мітохондрії мають життєвий цикл до 10 діб, після чого підлягають знищенню через аутофагію. При **інтервальному голодуванні** (режими **16/8, 18/6, 20/4**), перебуванні в сауні або впливі **молекулярного водню** аутофагія активується як захисна адаптивна відповідь. У гепатоцитах, після завершення

детоксикаційних процесів (наприклад, після дії фенобарбіталу), надлишкові мембрани ендоплазматичного ретикулулу селективно знищуються через аутофагію. В умовах голоду, навпаки, процес набуває неселективного характеру, утилізуючи випадкові ділянки цитоплазми для енергетичного виживання. **Функціональне значення:** Забезпечує **клітинне самоочищення**, усуваючи пошкоджені структури. Сприяє **антивірусному та антибактеріальному захисту**, шляхом руйнування патогенів всередині клітини. Важлива для ембріогенезу, ремоделювання тканин та апоптозу, коли клітина потребує знищення непотрібних частин. Порушення або пригнічення аутофагії призводить до накопичення пошкоджених білків та органел, що може сприяти нейродегенеративним, метаболічним та онкологічним хворобам.

РОЛЬ СИРТУЇНІВ В ЗАХИСТІ ВІД УШКОДЖЕННЯ КЛІТИНИ

У нормі **гени** намотані навколо білків **гістонів**. Для того, щоб відбулося зчитування генетичної інформації, **ген** слід розмотати. Після чого, його необхідно швидко намотати на білок – **гістон**, щоб він не зазнав ушкодження. Цю функцію виконують **сиртуїни** (рис. 7.18).

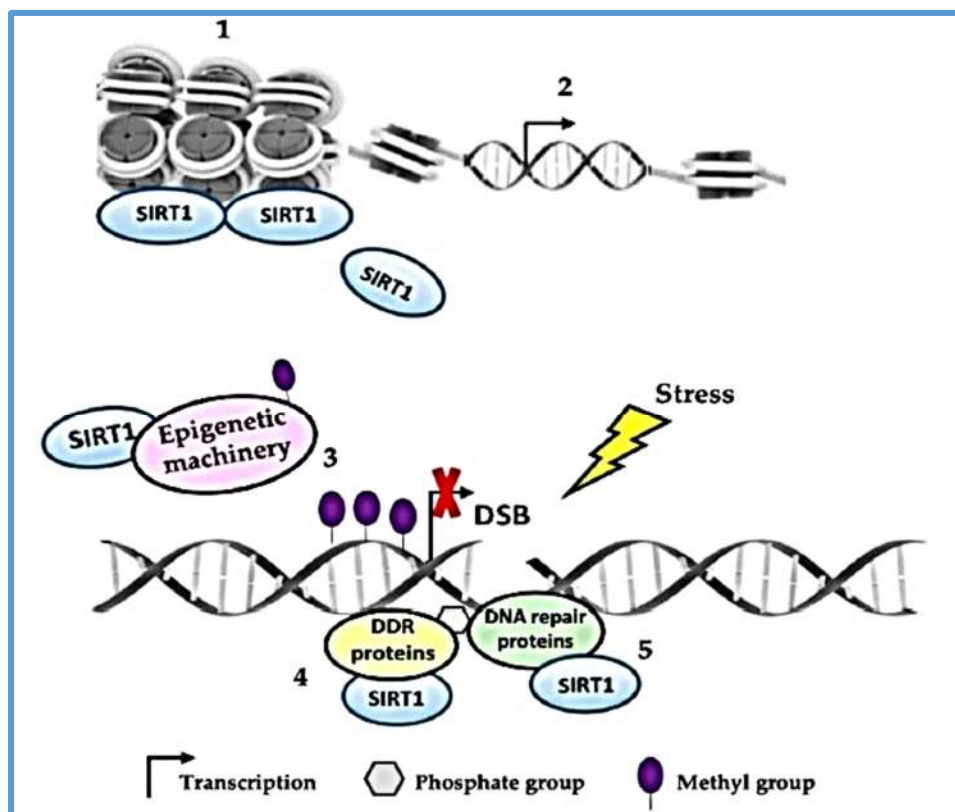


Рис. 7.18. Сиртуїни. Захист від ушкодження клітини.

Sirtuin-1 (SIRT1) як епігенетичний регулятор та модулятор репарації ДНК. **SIRT1** сприяє утворенню гетерохроматину і може бути пов'язаний з транскрипційно репресованими повторюваними локусами **ДНК** (1); під час стресу **SIRT1** може дисоціювати з цих ділянок у напрямку до місця пошкодження ДНК, що призводить до реорганізації хроматину, яка сприяє транскрипційним змінам (2); **SIRT1** залучає епігенетичні механізми до транскрипційного приглушення навколо ділянки пошкодження ДНК (3); **SIRT1** також бере участь у рекрутуванні та деацетилюванні **DDR** (4) та білків репарації ДНК (5), допомагаючи на багатьох етапах шляхів репарації. **DSB - дволанцюгові розриви. DDR – (DNA Damage Response)** – білки, що виявляють пошкодження ДНК та координують їх відновлення.

"Порушення периферичного кровообігу і мікроциркуляції"

Типові порушення мікроциркуляції – розлади в системі судин мікроциркуляторного русла, діаметр яких не перевищує 100 мкм (**сладж та капілярно-трофічна недостатність**) та місцеві розлади периферичного кровообігу (**артеріальна гіперемія, венозна гіперемія, ішемія, тромбоз, стаз, емболія, реперфузійний синдром no-reflow**). В патофізіології дані порушення аналізуються на третьому рівні абстракції вивчення хвороби як типового патологічного процесу, які в подальшому можна використовувати в клініці при аналізі хвороби на другому рівні абстракції як нозологічної одиниці та першому рівні у конкретного хворого.

МІКРОЦИРКУЛЯЦІЙНЕ КРОВОНОСНЕ РУСЛО включає в себе судини, діаметр яких не перевищує 100 мкм (рис. 8.1):

- ☐ артеріоли,
- ☐ метаартеріоли,
- ☐ прекапілярні сфінктери,
- ☐ основний канал,
- ☐ капіляри,
- ☐ венули,
- ☐ артеріоло-венулярні анастомози

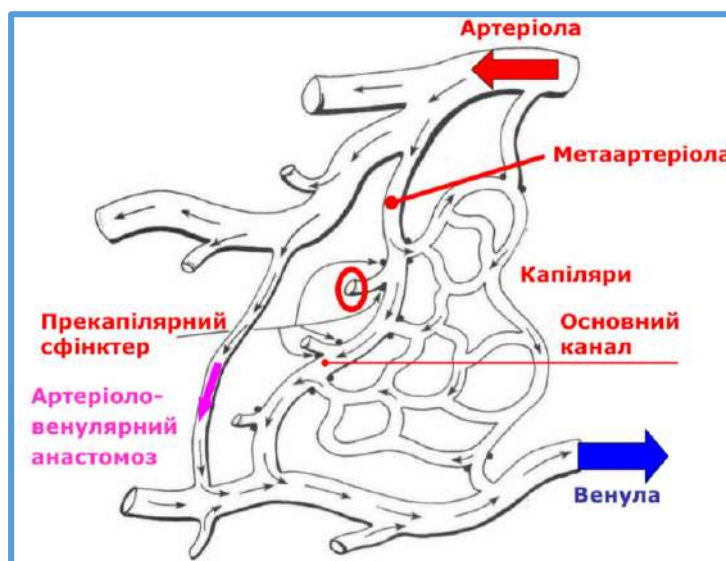


Рис. 8.1. Будова мікроциркуляційного кров'яного русла.

- ❑ Із всіх судин мікроциркуляційного русла тільки артеріоли володіють механізмом активного скорочення (**приносні судини діаметром до 2 мм**). Їм належить провідна роль у визначенні тиску і кровотоку в мікроциркуляційному руслі. При цьому артеріоли мають значну симпатичну інервацію, а в ряді органів і парасимпатичну.
- ❑ Прекапілярні, метаартеріолярні і анастомозні сфінктери інервовані не значно. Прекапілярні сфінктери не мають проміжних положень: кожний сфінктер у певний момент часу закритий або повністю відкритий (декілька разів впродовж 1 хв). Загальне число відкритих сфінктерів пропорційно метаболічним запитам певної ділянки тканини чи органу $\approx 20\%$ (**Шок $\approx 100\%$**).
- ❑ Капіляри не інервуються і не мають гладеньком'язевих елементів, не мають нервів і більшість метаартеріол. У венулах інервація і скоротливі елементи представлені в незначній кількості.
- ❑ Артеріоли мають α_1 -рецептори на гладеньком'язевих клітинах, які зв'язують норадреналін =>спазм судин.
- ❑ β_2 -рецептори артеріол зв'язують адреналін =>вазодилатація.
- ❑ α_1 -рецепторів багато в артеріолах шкіри, нирок, селезінки, ШКТ. Мало α_1 -рецепторів у судинах мозку, серця, не має їх в матці.
- ❑ Вазодилататорних β_2 -рецепторів багато у судинах мозку, серця, статевих органів, скелетних м'язів, слинних залоз, печінці.
- ❑ Парасимпатичні вазодилататори не мають великого значення в регуляції вазомоторних реакцій судин.

БАЗАЛЬНИЙ ТОНУС

периферійний чи міогенний компонент, який полягає в скоротливому автоматизмі гладенько-м'язевих клітин, що виникає внаслідок внутрішньої нестабільності їх мембран і розповсюджується від клітини до клітини. Міогенна активність підсилюється при розтягненні під впливом тиску крові (**ауторегуляція кровотоку**). Добре розвинута в нирках, головному мозку. Зміна базального тону – головний механізм місцевої регуляції кровообігу, який в стані спокою на **80%** визначає загальну констрикторну активність гладеньком'язевих волокон прекапілярних резистивних судин і прекапілярних сфінктерів (рис. 8.2).



Рис. 8.2. Базальний тонус.

Роль вазоконстрикторного впливу волокон норадренергічних нервів у стані спокою є не істотною порівняно з базальним тонусом, але суттєво зростає при патології (вазоконстрикторний вплив: норадреналіну, ангіотензину 2, вазопресину, особливо у м'язах та шкірі).

Найбільш потужними із усіх відомих вазоконстрикторів є паракринні пептиди ендотеліни, що виробляються клітинами внутрішнього епітелію судин у відповідь на механічні впливи, тромбін, норадреналін.

Ендотелін 3 діє у судинах мозку, кишечника і нирок.

Ендотелін 2 активний в нирках і кишечнику.

Ендотелін 1 універсальний для судинного русла.

Сильними вазоконстрикторами є ЛТВ₄, ТхА₂, пептиди АПУД системи (нейропептид Y). Вазодилататори представлені на рис. 8.3.

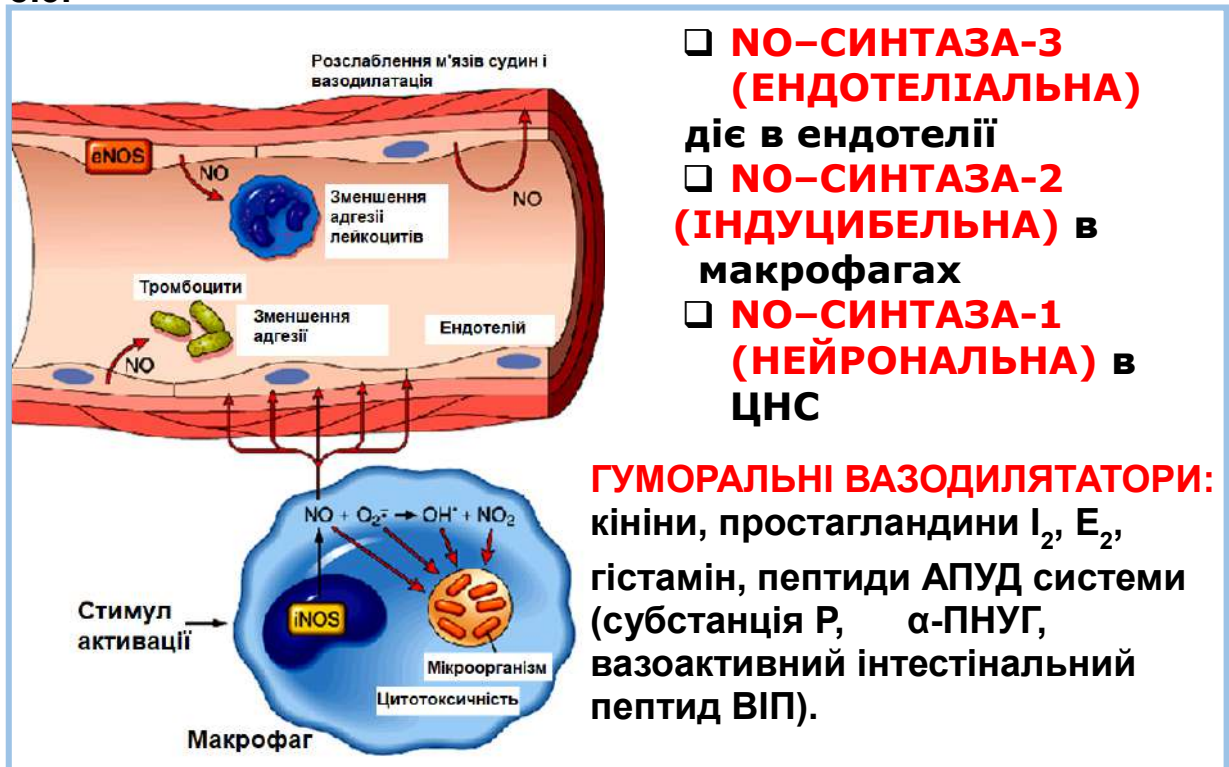


Рис. 8.3. Гуморальні вазодилататори.

ПІДТРИМКА ВІДПОВІДНОСТІ МІСЦЕВОГО КРОВООБІГУ І МЕТАБОЛІЧНИХ ЗАПИТІВ ТКАНИН ЗДІЙСНЮЄТЬСЯ ЗА РАХУНОК ТАКИХ МЕХАНІЗМІВ:

ГІСТОМЕТАБОЛІЧНИЙ МЕХАНІЗМ – розширення мікросудин і відкриття сфінктерів під впливом вазоактивних продуктів тканинного обміну: СО₂, молочна кислота, К⁺, Н⁺, аденозин. Під впливом останнього інтактний ендотелій мікросудин виробляє з аргініну за допомогою ферменту NO – синтази ендотеліальний фактор релаксації (оксид азоту II). NO-синтаза-3 діє в ендотелії, NO-синтаза-2 в макрофагах, NO-синтаза-1 у нервовій системі. NO опосередковує судиннорозширювальний ефект кінінів, ацетилхоліну, катехоламінів, нейропептидів АПУД системи. NO-це головний паракринний вазодилататор. Ушкодженні тканини виділяють ряд медіаторів із потужним вазодилаторним впливом: гістамін, брадикінін, каллідін, ПГ I₂, ПГ E₂.

КИСНЕВОЗАЛЕЖНИЙ МЕХАНІЗМ оснований на властивостях гладеньком'язевих міоцитів розслаблятися при

гіпоксії чи енергодефіциті навіть за відсутності хімічних вазодилататорів (розширення судин шкіри при авітамінозі В1 – бері-бері, підйомі в гори, отруєнні ціанідами, гіпоглікемії, посиленій роботі за рахунок відносної гіпоксії).

ГІСТОМЕХАНІЧНИЙ МЕХАНІЗМ оснований на підвищенні базального тонузу гладеньком'язевих клітин при їх розтягненні. Цей міогенний автоматизм захищає мікросудини від їх пошкодження високим системним АТ.

Таким чином, завдяки наявності **базального тонузу і систем гістометаболічного та кисневозалежного механізмів** стабілізація і регуляція місцевого кровообігу залежить виключно від рівня **місцевого метаболізму**, при цьому центральна регуляція не має істотного впливу на мікроциркуляцію.

Довготривала гіпоксія чи гіперфункція органа призводять до активації **хронічних механізмів адаптації** мікроциркуляторного русла за рахунок **підсилення ангиогенезу**. Макрофаги і тромбоцити виділяють фактори: $TNF\alpha$, тромбоцитарний фактор росту за рахунок яких утворюються нові мікросудини.

РОЛЬ ДИНАМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ У МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ.

Еритроцити одночасно входять в **40 млрд. капілярів**, устя яких у **2 рази менші діаметра еритроцита**. Негативний заряд мембрани еритроцита є тією енергетично активною першоосною, що за взаємодії з глікокаліксом, зрештою виступає рушійною силою мікроциркуляції. Внаслідок роботи серця відбувається зіткнення еритроцита з устям капіляра з інтенсивним зближенням від'ємних зарядів поверхні капіляру і еритроцита (**статичний компонент біоінертизації**). Це супроводжується розлабленням філаментів на внутрішній мембрані еритроцита, який набуває максимальної деформованості і входить у капіляр. За рахунок енергії АТФ, що утворюється при активації анаеробного гліколізу еритроциту, зростає тонус філаментів мембранного скелету, еритроцит починає розпрямлятися (включається **механізм біоінертизації за**

динамічним компонентом). Відновлюється дисковидна форма еритроциту, який виконує механічну роботу по переміщенню крові через капіляр, виступаючи у ролі поршня. Переміщенню крові сприяє рух еритроциту по капіляру не боком, а фронтом (рис. 8.4).

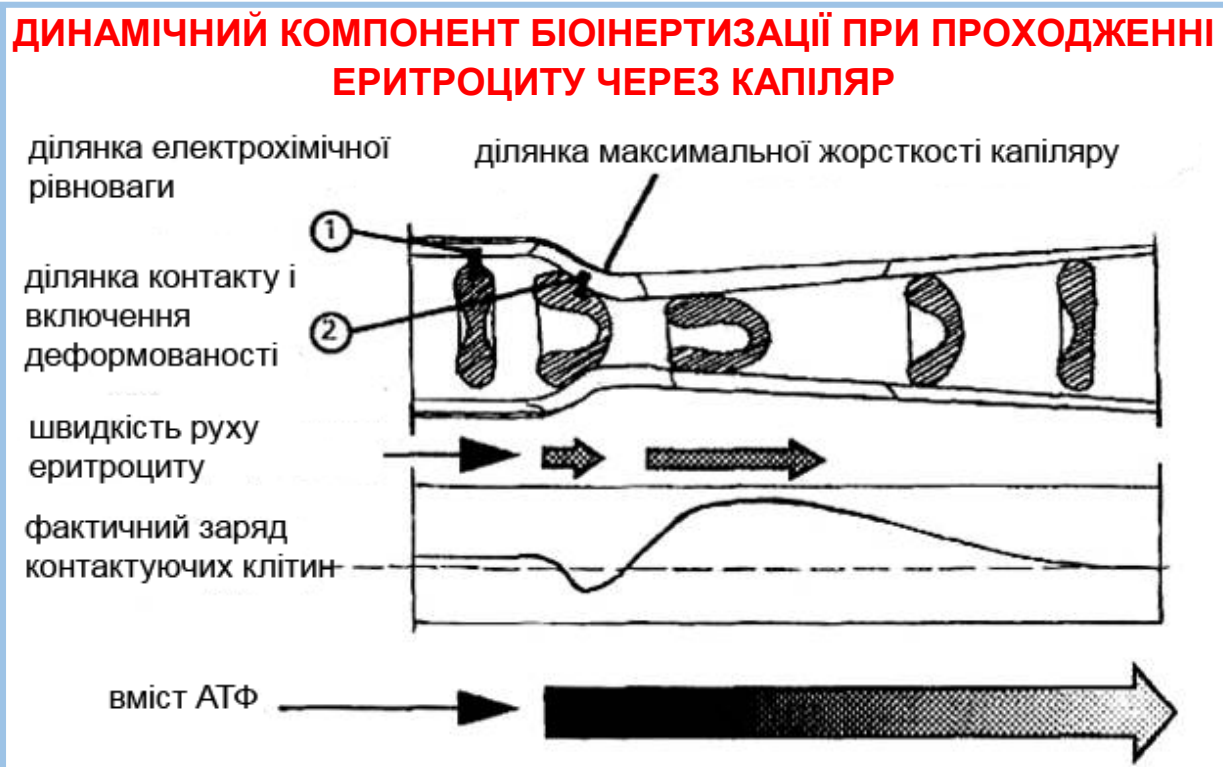


Рис. 8.4. Роль еритроцита в мікроциркуляції.

СЛАДЖ (від **англ. sludge**- густа грязь, баговиння, мул) - це прилипання один до одного еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів з підвищенням в'язкості крові, що утруднює її перфузію через мікросудини.

Викликають сладж: перев'язка судин, пошкодження тканин, надлишок брадикініну, серотоніну, тромбіну, норадреналіну, внутрішньовенне введення декстрану, отруєння миш'яком, кадмієм, бензолом, аніліном, ШОК, олігурична стадія ГНН, мієломна хвороба.

Сладж буває **оборотним і необоротним**. У перші хвилини після ушкодження в капілярах і венулах утворюються агрегати з тромбоцитів і хіломікронів. Агрегати еритроцитів утворюються в перші години після ушкодження напочатку у венулах, а в

подальшому в артеріолах, що зумовлено зниженням швидкості течії крові (рис. 8.5).

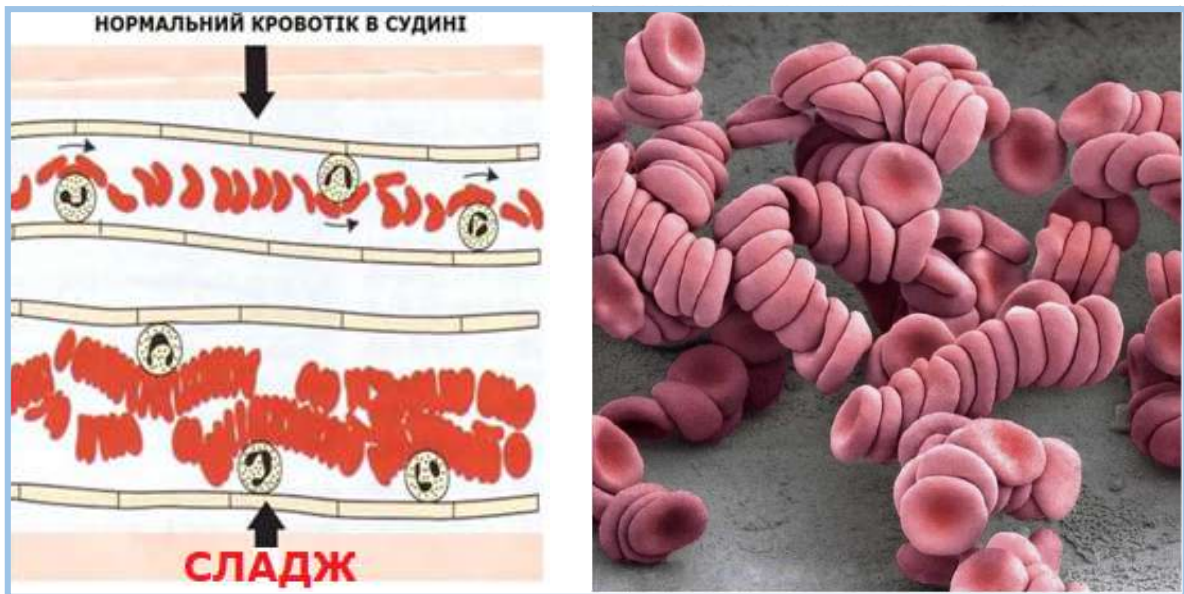


Рис. 8.5. Сладж.

СУСПЕНЗІЙНА СТАБІЛЬНІСТЬ КРОВІ забезпечується величиною негативного заряду еритроцитів і тромбоцитів і співвідношенням альбумінів/(глобулінів і фібриногену). Зменшення негативного заряду еритроцитів найчастіше зумовлене збільшенням концентрації заряджених молекул глобулінів і фібриногену з їх абсорбцією на поверхні еритроцитів. За цих умов зазнає гальмування альбуміново-глобуліновий коефіцієнт (A/G в нормі 1,5-2,0) і прискорюється швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ). Підсилюється цей процес при зниженні швидкості кровотоку.

В ОСНОВІ ПОРУШЕНЬ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ЛЕЖАТЬ ТАКІ ЗМІНИ:

1. Парціальна обтурація мікросудин внаслідок осідання на ендотелії агрегатів еритроцитів.
2. Повна обтурація мікросудин агрегатами тромбоцитів та еритроцитів. Істотне сповільнення течії крові, сепарація тобто відокремлення плазми від еритроцитів. Маятникоподібний рух крові із завислими в ній агрегатами, стаз. Внаслідок закупорки метаартеріол великою кількістю

агрегатів еритроцитів, капіляри пропускають лише плазму. При цьому ушкоджується стінка мікросудин із набуханням та десквамацією епітелію.

КАПІЛЯРО-ТРОФІЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ – це комплекс порушень мікроциркуляції на завершальному етапі розвитку сладжа, який характеризується значними розладами метаболізму та функцій органів і тканин та недостатнім рівнем трофічного забезпечення із наростанням проникності венул і капілярів та виходом рідини за їх межі, згущення крові, підвищення її в'язкості, утворення множинних мікротромбів, сповільнення течії крові.

НЕДОСТАТНІСТЬ ЛІМФАТИЧНОЇ СИСТЕМИ – це стан за якого лімфатичні судини не виконують свої функції ефективного дренажу інтерстиційної рідини:

1. **Механічна недостатність** утруднений ток лімфи (пухлина, рубець, видалення лімфовузлів, облітерація лімфатичних судин при запаленні, тромбоз), ↑ тиску в ділянці магістральних венозних судин (кут Пірогова, де впадає грудна лімфатична протока), недостатність клапанів лімфатичних судин, припинення м'язових скорочень.
2. **Динамічна недостатність** об'єм транссудату перевищує можливість лімфатичної системи провести ефективний дренаж інтерстиційної рідини.
3. **Резорбційна недостатність** – структурні зміни основної речовини, накопичення білків і осадження їх патологічних видів в інтерстиційній рідині =>лімфатичний набряк => слоновість.

Класифікація порушень мікроциркуляції узагальнена на рис. 8.6.



Рис. 8.6. Класифікація порушень мікроциркуляції.

Рання і пізня фази підвищення проникливості судинної стінки для білка наведені на рис. 8.7.

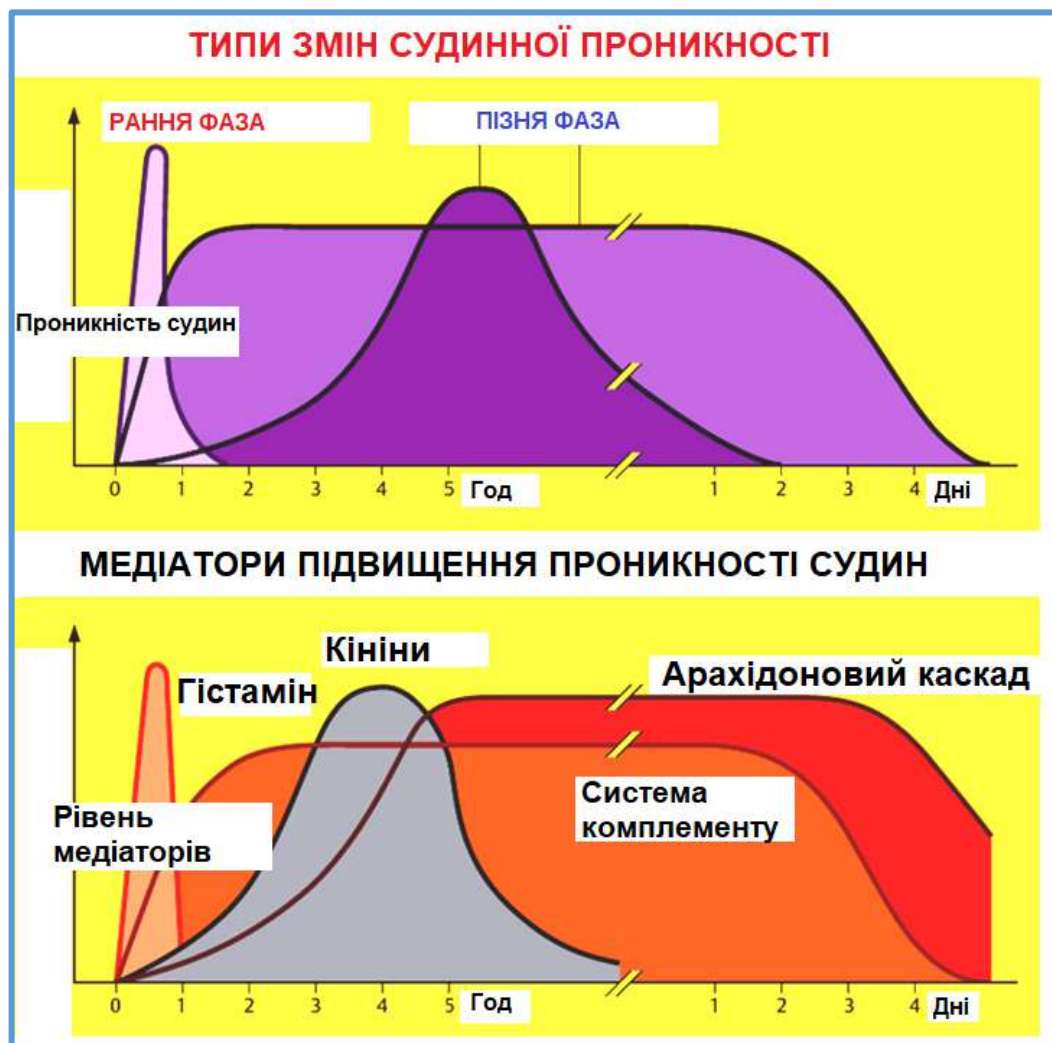


Рис. 8.7. Рання і пізня фази підвищення проникливості судинної стінки для білка.

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРЕМІЯ - динамічне збільшення кровенаповнення органу чи тканини внаслідок підвищення притоку крові через його судини, при цьому зростає швидкість кровотоку, відкриваються нові функціонуючі капіляри.

Захистне-приспосувальне значення: сприяє мобілізації ресурсів органу, промиванню тканини, участь у терморегуляції, ерекції. Патогенне значення - за наявності дефектів судинної стінки (аневризм) ↑ ризик кровотечі, викликає головну біль, шум у вухах, головокружіння (рис. 8.8, табл. 8.1.).



Рис. 8.8. Артеріальна гіперемія. Головна ланка патогенезу.

Табл. 8.1. Артеріальна гіперемія. Детальна характеристика.

Притік крові ↑	Лінійна швидкість кровотоку ↑
Відтік крові ↑ = притоку	pO_2 в тканинах ↑
Діаметр артеріол ↑	Артеріоло-венулярна різниця за O_2 ↑
Діаметр венул ↑	pH тканини ↑ до норми, якщо був ацидоз
Сумарний діаметр і число функціонуючих капілярів ↑	pCO_2 тканини ↓ до норми, якщо був ↑
Тиск в артеріолах ↑ ↑	Місцева температура ↑
Тиск у венулах ↑	Утворення тканинної рідини ↑
Артеріоло-венулярна різниця за тиском ↑	Лімфовідтік ↑
Об'ємна швидкість кровотоку ↑	Набряку не має
Потік крові – ламінарний, поділ на осьовий і плазматичний кровотік підкреслюється	Зовнішній вигляд: яскраве почервоніння, наявність видимої пульсації, поява не помітних в стані спокою судин, незначне ↑ органу в об'ємі.
Близькі наслідки: активація метаболізму, ↑ працездатності	Віддалені наслідки за хронічного перебігу: гіпертрофія, гіперплазія, прискорений розвиток органу, тканини.

ВИДИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРЕМІЇ

НЕЙРОТОНІЧНА

↑ впливу судиннорозширювальних нервів,
безпосередній вплив ацетилхоліну, NO.

НЕЙРОПАРАЛІТИЧНА

↓ впливу судиннозвужувальних нервів; ↑ вазодилататорного впливу холінергічних нервів;
перетин симпатичних адренерг. нервів,
гангліоблокатори, симпатолітики,
 α_1 адреноблокатори

МЕТАБОЛІЧНА

поруш. гумор. регуляції тону м'язевих елементів судин, ↑ впливу судиннорозширювальних речовин: гіпоксемія, гіперкапнія, лактат, аденозин, АДФ, H^+ , K^+ , гістамін, NO, ПГЕ₂, кініни.

ВЕНОЗНА ГІПЕРЕМІЯ – це збільшення кровенаповнення органу чи тканини внаслідок зменшення відтоку крові по венах чи сповільнення швидкості кровотоку. Цей процес також називають пасивною гіперемією чи венозним застоєм.

Захистне-приспосувальне значення: сприяє формуванню запального бар'єру → ацидоз → активація протеаз → гіперонкія → бар'єр з односторонньою проникністю (рис. 8.9, табл. 8.2).

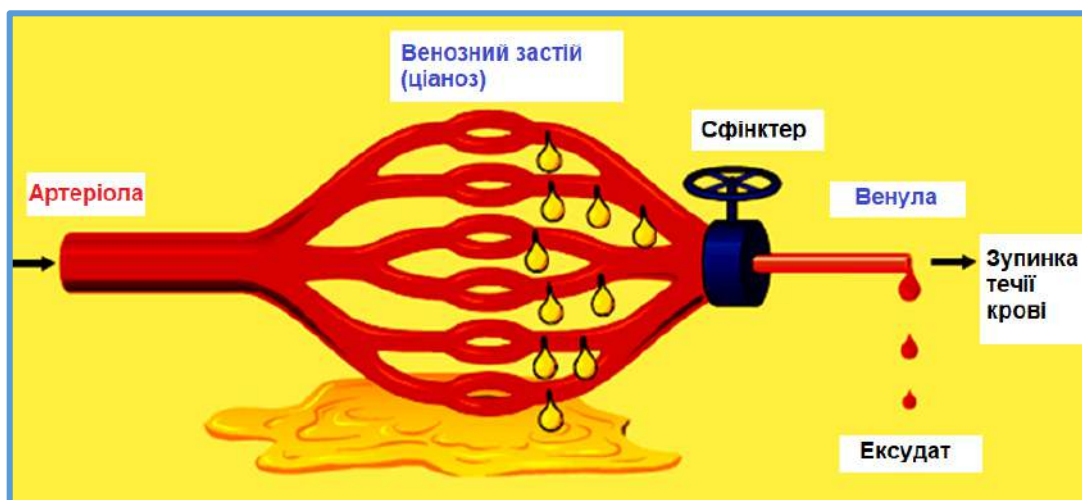


Рис. 8.9. Венозна гіперемія. Головна ланка патогенезу.

Табл. 8.2. Венозна гіперемія. Детальна характеристика.

Притік крові без змін	Потік крові – зникає поділ на осьовий і плазматичний кровотік
Відтік крові ↓ і є меншим притоку	pO_2 в тканинах ↓
Діаметр артеріол без змін	Артеріоло-венулярна різниця за O_2 ↓
Діаметр венул ↑ ↑	pH тканини ↓ ацидоз (активація анаеробного гліколізу)
Капіляри пасивно розтягнені, число функціонуючих капілярів не змінено	pCO_2 тканини ↑
Тиск в артеріолах без змін	Місцева температура ↓
Тиск у венулах ↑	Утворення тканинної рідини ↑ ↑ => набряк (закон Старлінга)
Артеріоло-венулярна різниця за тиском ↓	Зовнішній вигляд: темно-червоний чи синюшно-багровий колір (ціаноз НbH), значне ↑ органу в об'ємі за рахунок набряку.
Об'ємна швидкість кровотоку ↓	Віддалені наслідки: діapedез, фіброз, атрофія паренхіми, розростання стромы, індурація.
Лінійна швидкість кровотоку ↓	Патогенне значення: циркуляторна гіпоксія, органосклероз.

ІШЕМІЯ – зменшення кровенаповнення органу чи тканини внаслідок зниження притоку крові у його судинну сітку. Цей стан за характером гемодинаміки є протилежним артеріальній гіперемії.

ВИДИ ІШЕМІЇ:

1. **Компресійна,**
2. **Обтураційна,**
3. **Ангіоспастична.**

Захистне-приспосувальне значення: фактор гемостазу, формування запального бар'єру.

Патогенне значення: гіпоксія і некроз тканин, зниження функціональних характеристик органу (рис. 8.10, табл 8.3).

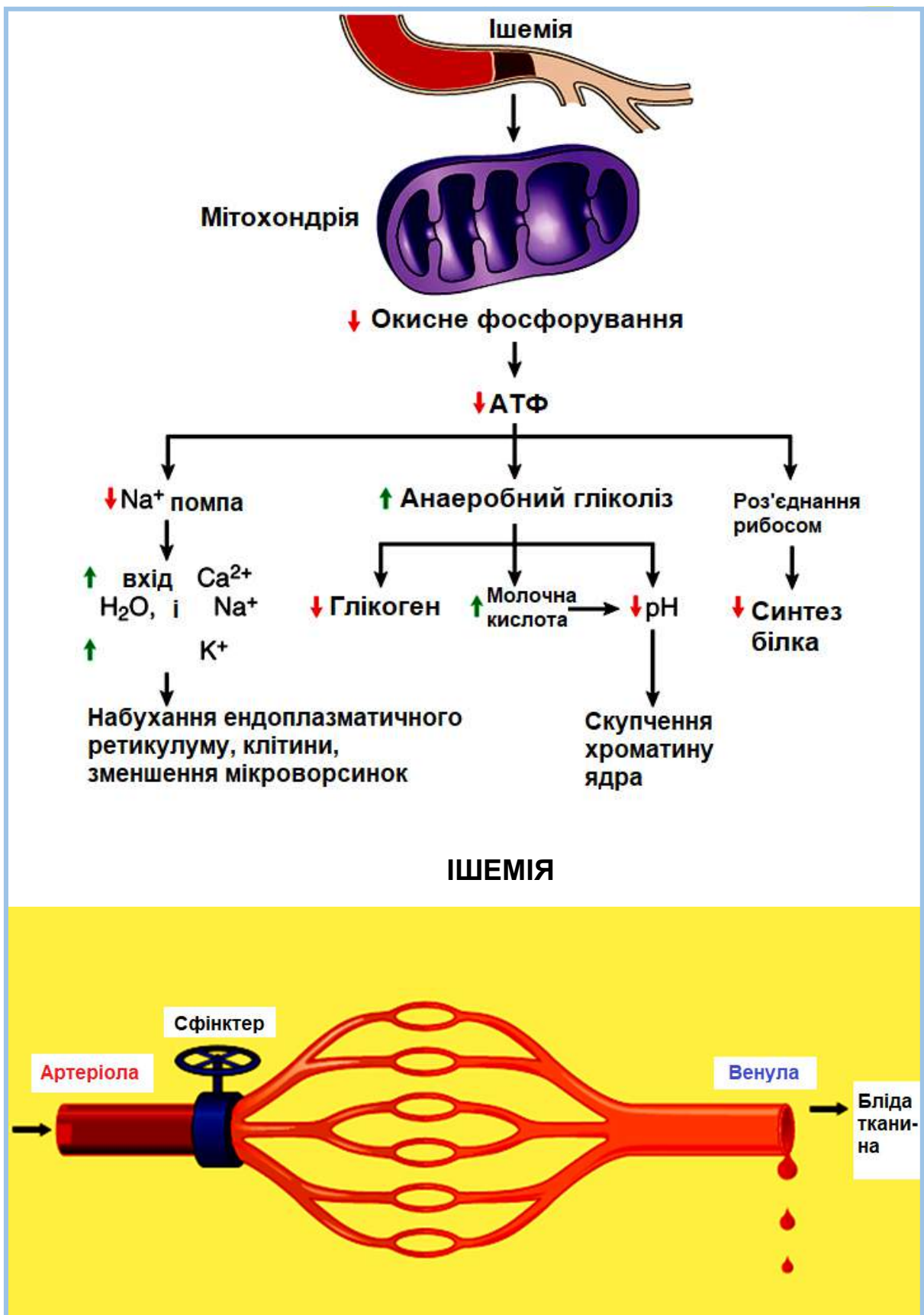


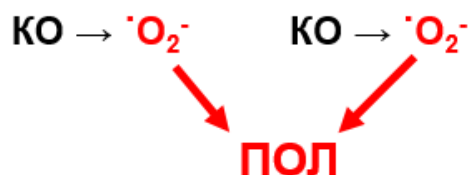
Рис. 8.10. Ішемія. Головна і вторинні ланки патогенезу.

Табл. 8.3. Ішемія. Детальна характеристика.

Притік крові ↓	Лінійна швидкість кровотоку ↓
Відтік крові ↓	pO_2 в тканинах ↓
Діаметр артеріол ↓	Артеріоло-венулярна різниця за O_2 ↓
Діаметр венул ↓	pH тканини ↓ ацидоз (анаеробний гліколіз)
Сумарний діаметр і число функціонуючих капілярів ↓	pCO_2 тканини ↑
Тиск в артеріолах ↓	Місцева температура ↓
Тиск у венулах ↓	Утворення тканинної рідини ↓
Артеріоло-венулярна різниця за тиском ↓	Лімфовідтік ↓
Об'ємна швидкість кровотоку ↓	Набряку не має
Потік крові – зникає поділ на осьовий і плазматичний кровотік	Зовнішній вигляд: блідість, судини стають вузькими і менш помітними, об'єм органу дещо ↓
Близькі наслідки: істотна циркуляторна гіпоксія, ішемічний стаз, некроз, який називається-інфаркт	Віддалені наслідки: атрофія органу, постнекротичний склероз.

РЕПЕРФУЗІЙНИЙ СИНДРОМ

За ішемії має місце активація ПОЛ. Порушується Ca^{++} -депонувальна функція мітохондрій. Ca^{++} виходить в цитоплазму активує специфічну протеазу, яка призводить до перетворення ксантиндегідрогенази в ксантиноксидазу (КО).
 $АТФ \rightarrow АДФ \rightarrow АМФ \rightarrow Аденозин \rightarrow інозитол \rightarrow Гіпоксантин \rightarrow Ксантин \rightarrow Сечова кислота.$



Суть патогенезу синдрому **no-reflow** наведено на рис. 8.11.

СИНДРОМ NO-REFLOW

НЕДОВІДНОВЛЕННЯ КРОВОТОКУ ПРИ РЕПЕРФУЗІЇ



- ☐ Адгезія і агрегація еритроцитів і тромбоцитів
- ☐ Мікротромби
- ☐ Набухання ендотелію
- ☐ набряк
- ☐ Дія T_xA_2

МЕХАНІЗМИ ФЕНОМЕНА NO-REFLOW

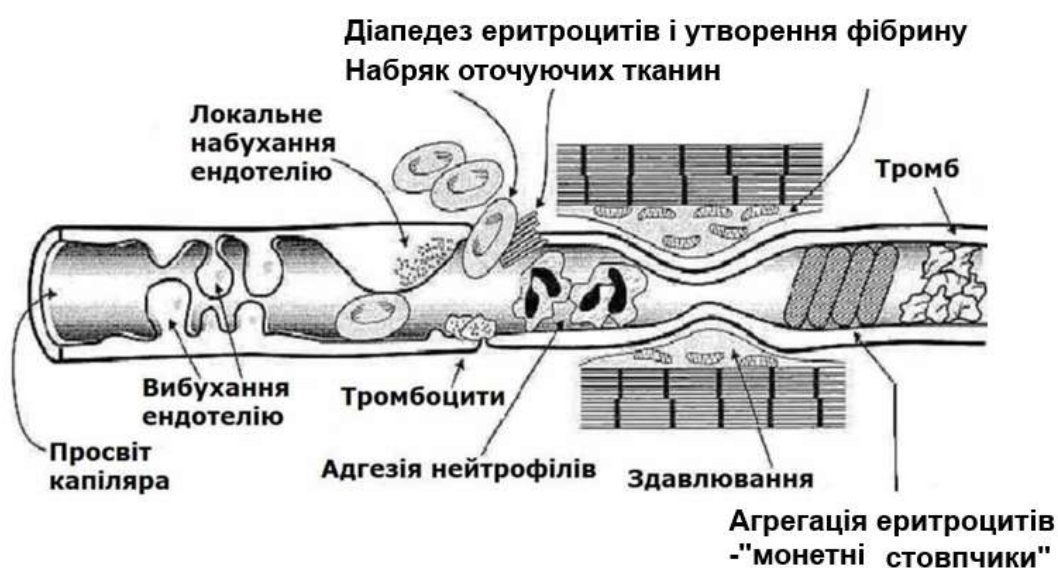


Рис. 8.11. Патофізіологія синдрому **no-reflow**.

СТАЗ - повна зупинка кровотоку в судинах. Стаз може розвинутися у результаті прогресуючого $\uparrow$ тиску у венозних судинах, який вирівнюється з тиском у артеріальних. У цьому

випадку він слідує за венозною гіперемією і носить назву - **застійного**. Якщо артеріальний тиск знижується до рівня венозного, можлива зупинка кровотоку після періоду ішемії. Такий стаз називається – **постішемичним**. Стаз може виникнути у результаті порушення кровотоку в капілярах за рахунок розладу текучості і в'язкості крові. Це є **істинний капілярний** стаз.

Особливість **істинного стаза при мікроскопії**: гомогенний характер кров'яних мас у мікросудинах і згущення крові. При ішемичному чи застійному стазі стовпчик крові є гранулярним, контури окремих формених елементів легко розрізняються, згущення крові не має. Істинний стаз має місце при: дегідратації, поліцитемії, макроглобулінемії, серповидно-клітинній анемії, аутоімунній холодовій анемії, шоці, при дії скипидару, концентрованого розчину хлориду натрію.

ТРОМБОЗ (від грецького - комок) - це прижиттєве локальне пристіночне утворення в судинах чи серці щільного згустка із формених елементів крові та стабілізованого фібрину. Тромби бувають: **білі, червоні, змішані**.

Білий тромб – побудований із склеєних тромбоцитів і лейкоцитів та має вигляд клітинного корка. Кількість фібрину в ньому є мінімальна, а еритроцитів зовсім не має.

Червоний тромб – має голівку, яка представляє собою аналог білого тромба, шароподібне тіло (чередуються шари тромбоцитів і фібрину) і червоний хвіст, який багатий фібрином і еритроцитами.

У патогенезі тромбозу важлива роль належить **ТРИАДІ ВІРХОВА**:

- 1.Пошкодження судинної стінки** (ушкодження ендотелію).
- 2.Сповільнення кровотоку** (гіперкоагуляція).
- 3.Зміна складу крові** (порушення реології крові) (рис. 8.12).

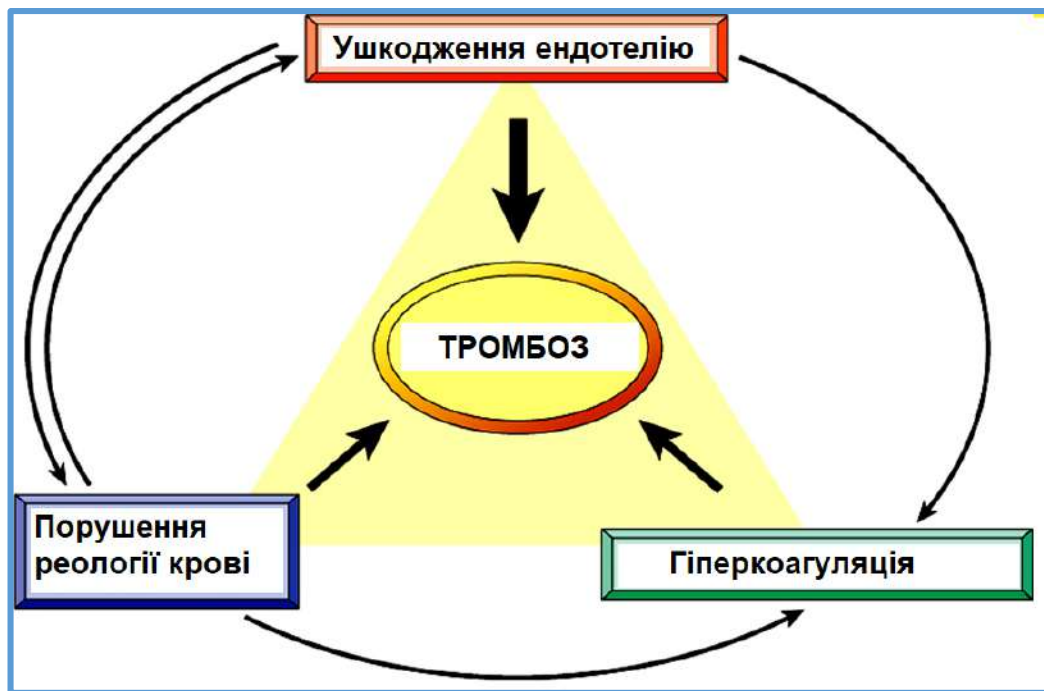


Рис. 8.12. Триада Вірхова.

ТРОМБОЦИТАРНО-СУДИННИЙ ГЕМОСТАЗ – роль у розвитку тромбозу (рис. 8.13, 8.14).



Рис. 8.13. Чотири стадії тромбоцитарно-судинного гемостазу.

МЕХАНІЗМИ АДГЕЗІЇ І АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ТА ЇХ ПОРУШЕННЯ

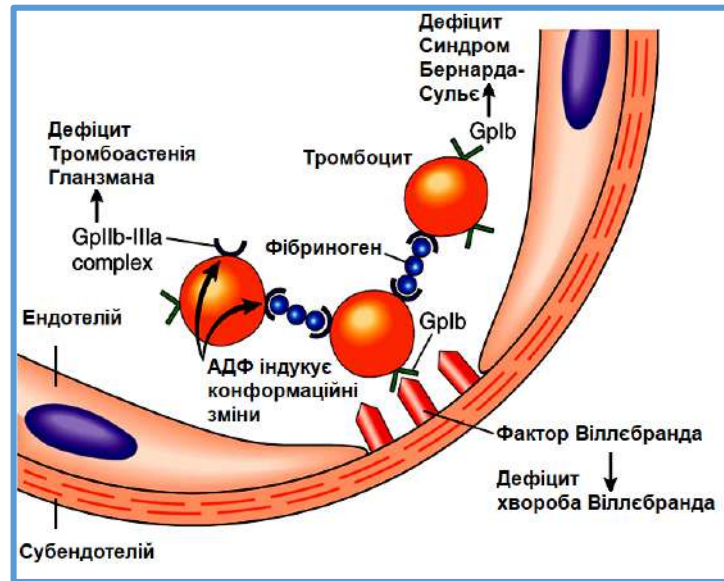
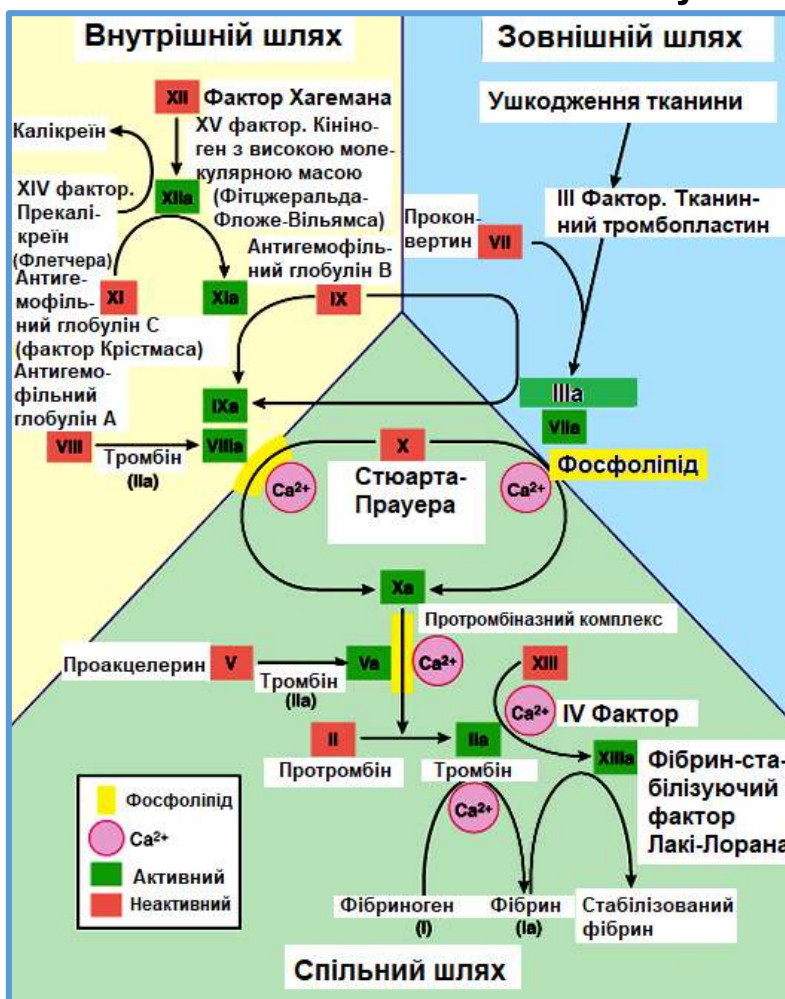


Рис.8.14. Спадові порушення тромбоцитарно-судинного гемостазу.



**РОЛЬ АКТИВАЦІЇ
ЗОВНІШНЬОГО І
ВНУТРІШНЬОГО
МЕХАНІЗМІВ
ЗГОРТАННЯ КРОВІ У
РОЗВИТКУ
ТРОМБОЗУ
(Рис. 8.15)**

Рис. 8.15. Коагуляційний гемостаз.

ЕМБОЛІЯ

патологічний процес, який зумовлений циркуляцією в крові і лімфі частинок і конгломератів не властивих нормальному кровотоку. Самі ці частинки називаються емболами.

ВИДИ ЕМБОЛІЇ:

Ретроградна емболія – ембол рухається проти течії крові під дією сили земного тяжіння. Це має місце у венозних судинах при щільності ембола більшій ніж щільність плазми крові, коли сповільнений кровотік за підвищення внутрішньогрудного тиску.

Парадоксальна ортоградна емболія – має місце при наявності дефекту міжпередсердної чи міжшлуночкової перегородки. За цих умов ембол може потрапити із басейну нижньої чи верхньої порожнистої вени у артеріальний кровотік минуючи розгалудження легеневої артерії.

Емболія буває **одиначними чи множинними** емболами.

За природою емболів: **тромбоемболія** (особливо небезпечна легеневої артерії – рис. 8.16), **жирова емболія**, **тканинна емболія** (**пухлинна** – метастазування, **амніотична** – емболія навколоплодними водами, **адипоцитарна** – емболія ХМ при панкреатиті із-за дефіциту ліпази), **мікробна емболія** і **паразитарна емболія**, **повітряна емболія**, **газова емболія** (N_2 – кесонна хвороба), **емболія інородними тілами**.

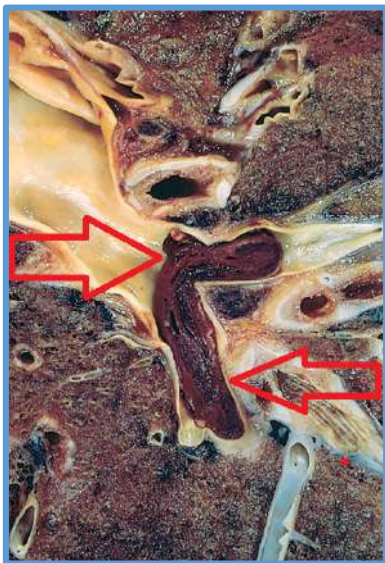


Рис. 8.16. **Тромбоемболія легеневої артерії.**

У розвитку тромбоемболії легеневої артерії особливо небезпечним є накопичення **D-димеру**, як продукта активації системи фібринолізу (рис. 8.17)

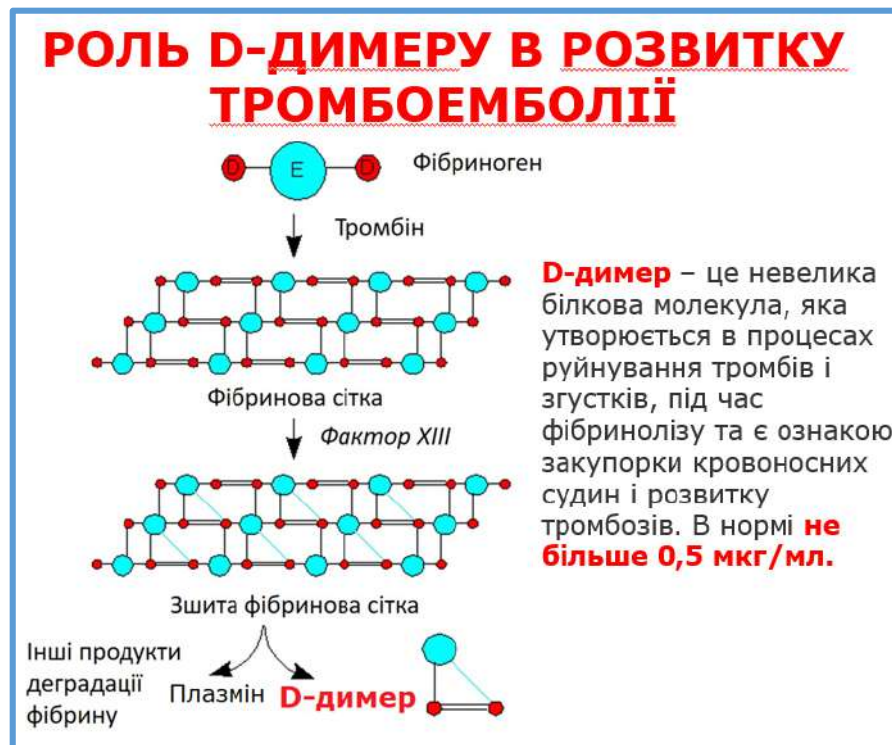


Рис. 8.17. D-димер.

Патофізіологія емболії ворітної вени наведена на рис. 8.18.

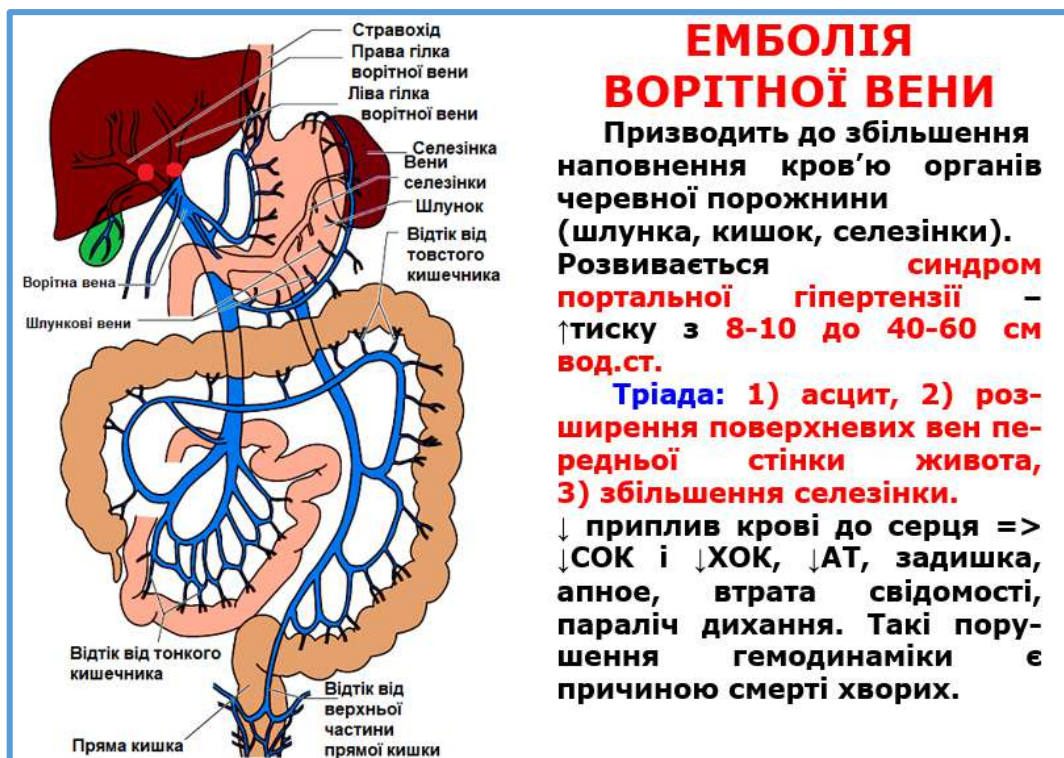


Рис. 8.18. Патофізіологія емболії ворітної вени.

Конспект на тему № 9

«Запалення»

ЗАПАЛЕННЯ - типовий патологічний процес, що представляє собою сформовану в процесі еволюції реакцію живих тканин на **місцеві ушкодження**, включає в себе складні поетапні зміни **мікроциркуляції**, **системи крові** та **сполучної тканини**, які спрямовані в кінцевому на **ізоляцію і видалення** ушкоджувального агенту і **відновлення чи заміщення ушкоджених тканин**. Методологічне обґрунтування ролі запалення як типового патологічного процесу наведено на рис. 9.1., для якого характерним є 5 признаков (рис. 9.2).



Рис. 9.1. Методологічне обґрунтування ролі запалення як типового патологічного процесу.



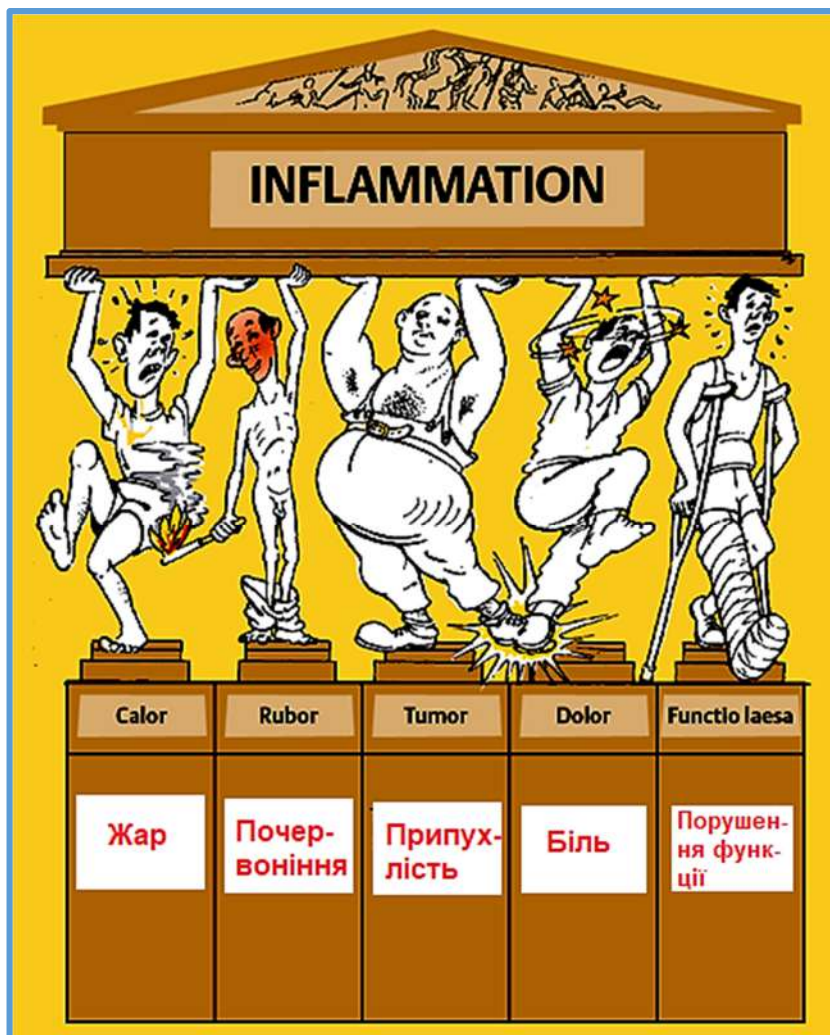


Рис. 9.2. 5 місцевих ознак запалення.

ТЕОРІЇ ЗАПАЛЕННЯ

- 1. НУТРИТІВНА** - (Вірхов Р., 1858 р. Спостерігав у ділянці запалення клітини, які характеризувалися здатністю до інтенсивного харчування та розмноження. Запалення за Вірховим пов'язане з розладами харчування клітин. Теорія носить автономний, локалістичний характер, базується на позиціях целюлярної патології)
- 2. СУДИННА** – (Юліус Конгейм 1839-1884 р. Описав на брижі жаби стадії судинної реакції при запаленні: ішемію, артеріальну гіперемію, венозну гіперемію, стаз; крайове розміщення лейкоцитів і їх вихід за межі судинної стінки).

3. **БІОЛОГІЧНА** – (Мечніков І.І., 1845-1916 р. В основі запалення лежить фагоцитоз, який був відкритий на прозорій особині морської зірки – шип мандаринового дерева).
4. **НЕРВОВО-ТРОФІЧНА**- (Мажанді Ф., 1830 р. Спостерігав виразку рогової оболонки ока при перетині трійчастого нерву).
5. **ФІЗИКО-ХІМІЧНА** - (G. Schade, 1923. Набряк, ацидоз, гіперосмія, гіперонкія, “пожежа обміну речовин”)
6. **БІОХІМІЧНА** - V.Menkin, 1948-1950 р. Вивчив роль медіаторів запалення у розвитку судинної реакції, фагоцитозу, проникності капілярів, еміграції лейкоцитів, таких як ексудин, лейкотаксин, некрозин, пірексин, чинник лейкоцитозу.

ЕТІОЛОГІЯ ЗАПАЛЕННЯ - ФЛОГОГЕННІ ЧИННИКИ

ЕКЗОГЕННІ:

- 1) чинники фізичного походження (ультрафіолетове випромінювання, іонізуюча радіація, механічні, термічні, дія тиску)
- 2) хімічні чинники (луги, солі важких металів, кислоти, феноли, альдегіди)
- 3) біологічні (найпростіші, комахи, віруси, бактерії, грибки, черви).

ЕНДОГЕННІ:

(токсичні продукти обміну, жовчні кислоти, реакція на пухлину, жовчні чи сечові камені, тромб, комплекс АГ-АТ).

ПАТОГЕНЕЗ ЗАПАЛЕННЯ (тріада ГЕРЛАХА)

1.АЛЬТЕРАЦІЯ (первинна, вторинна).

2.ЕКСУДАЦІЯ (а) судинна реакція: ішемія, артеріальна гіперемія, венозна гіперемія, стаз; б) екстравазація рідини; в) крайове розміщення лейкоцитів; в) еміграція лейкоцитів; г) позасудинні процеси: хемотаксис, фагоцитоз).

3.ПРОЛІФЕРАЦІЯ (дія протизапальних медіаторів, активація фібробластів, фіброплазія і ангиогенез, репарація).

ПЕРВИННА АЛЬТЕРАЦІЯ зумовлена прямою ушкоджувальною дією флогогенного агенту.

ВТОРИННА АЛЬТЕРАЦІЯ – викликається вторинними змінами в ділянці первинної альтерації (ПОЛ, ацидоз, дегрануляція тучних клітин, лабілізація лізосом із звільненням лізосомальних ферментів, які викликають звільнення БАР медіаторів запалення).

Лізосоми – “стартовий майданчик запалення”

Лізосомальні ферменти (кисла фосфатаза, катепсини Д, Е, В, В₁, еластаза, колагеназа, арилсульфатаза, β-глюкоронідаза, фосфоліпаза А₂, гіалуронідаза, кисла РНК-аза, кисла ДНК-аза):

- 1) кислі гідролази (рН – 5,0);
- 2) латентність;
- 3) компартменталізація.

МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ (БАР)

- 1. КЛІТИННОГО ПОХОДЖЕННЯ** (гістамін, серотонін, лізосомальні ферменти, цитокіни, ПГ, ЛТ, ПОЛ, катіонні білки, циклічні нуклеотиди), NO(II) (рис. 9.3), цитокіни (рис. 9.4).

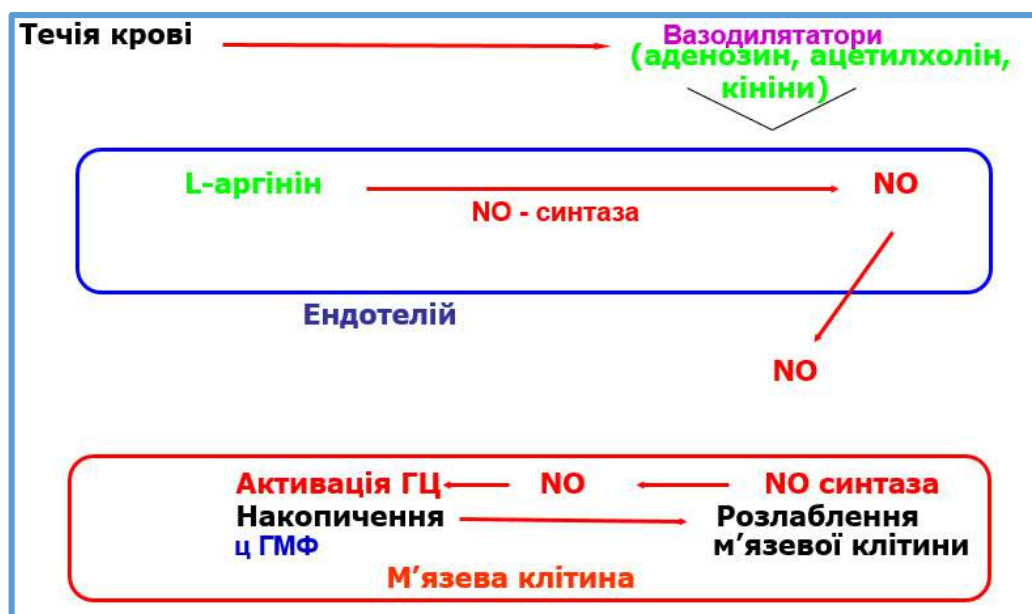


Рис. 9.3. Роль ендотеліального фактору релаксації NO(II) у патогенезі артеріальної гіперемії при запаленні.

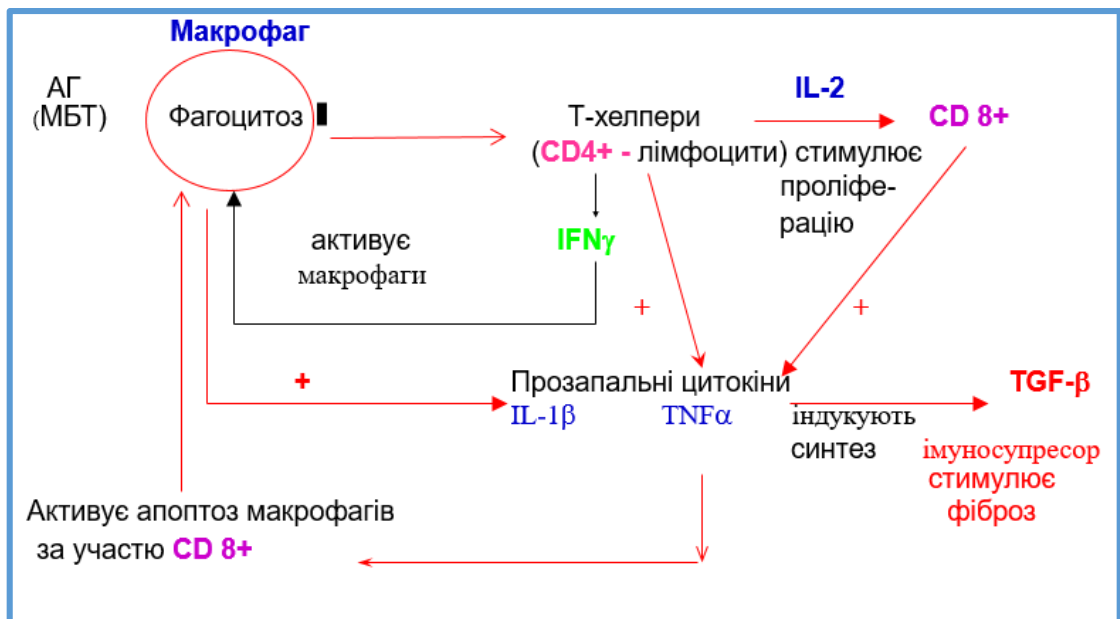


Рис.9.4. Роль цитокінів у патогенезі запалення.

2. ГУМОРАЛЬНІ – активуються в плазмі крові (калікреїн-кінінова система, плазмова система згортання крові, система зв'язування комплементу)

Гістамін (гранули тучних клітин)- розширяє дрібні судини, підвищує проникливість стінки для білка. У малих дозах розширює артеріоли, у великих звужує венули.

Серотонін (тромбоцити, хромафінні клітини слизової оболонки кишечника, нервові структури) підвищує проникливість судинної стінки для білка.

Гепарин (тучні клітини)- антикоагулянт, підвищує проникливість судинної стінки для білка.

Лізосомальні катіонні білки (нейтрофільні гранулоцити) підвищують проникливість судинної стінки для білка, бактерицидна дія, сприяють звільненню гістаміну з тучних клітин, фактори хемотаксису, зв'язують лейкоцити з ендотелієм при їх крайовому розміщенні, переводять колоїдну речовину базальної мембрани із стану геля в золь (вихід лейкоцитів).

ПГ E₂, ПГ I₂ розширяють судини, підвищують проникливість судинної стінки для білка.

ТхА₂ - агрегація тромбоцитів.

ЛТ В₄ – прилипання лейкоцитів до ендотелію, звільнення лізосомальних ферментів із ПМЯЛ, стимулює генерацію 'O₂⁻ нейтрофілами (підвищення проникливості капілярів, розвиток набряку).

ОН⁻- деполімеризація гіалуронової кислоти, деградація протеїнгліканів.

ПРСА (ЛТС₄, ЛТЕ₄, ЛТD₄, ЛТF₄) - ЛТС₄ і ЛТD₄ підвищують проникливість судинної стінки в 100-10000 сильніше гістаміну, **ЛТС₄** індукує звільнення гістаміну тучними клітинами.

Циклічні нуклеотиди (модулятори запалення)

цАМФ гальмує виділення гістаміну і лізосомальних ферментів.

цГМФ сприяє виділенню гістаміну і лізосомальних ферментів.

ГУМОРАЛЬНІ БАР

КІНІНИ (нейровазоактивні поліпептиди)

Брадикінін (9 амінокислот),

Каллідін (10 амінокислот)

1. Розширяють артеріоли, підвищують проникливість судинної стінки для білка.

2. Впливають на реологічні властивості крові (здатність знаходитися в рідкому стані).

3. Медіатори сверблячки і болю (рис. 9.5).

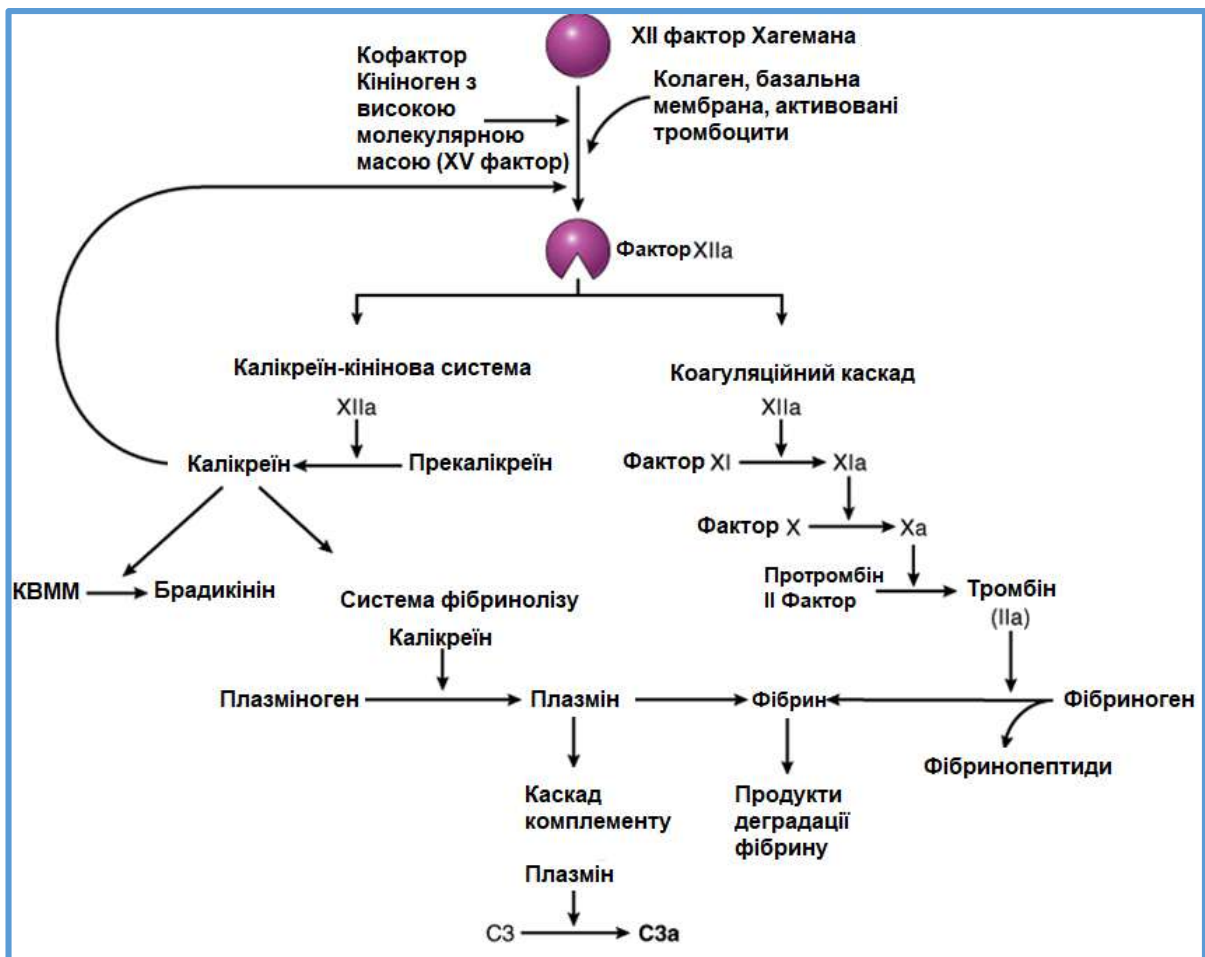


Рис. 9.5. Роль кінінів у патогенезі запалення.

Комплемент система білків плазми крові, які активують каскад реакцій обмеженого протеолізу. **C3a** - підвищують проникливість судинної стінки для білка, **C5a** – дегрануляція тучних клітин, **C567** – хемотаксис лейкоцитів, **C5** – фіксується на сенсibiliзованих АТ клітинами і руйнує їх мембрани. Клітини навантажені **C36** стають об'єктом активного фагоцитозу. **C14235**-підвищує чутливість клітин до ушкоджувальної дії ПМЯЛ. Фактор Хагемана (XII) активує систему комплементу через білок **C1s**. Катепсин G, еластаза нейтрофілів активують утворення **C5a**.

Патофізіологія підвищення проникності судинної стінки для білка наведена на рис. 9.6, яка включає дві фази: **ранню і пізню**.

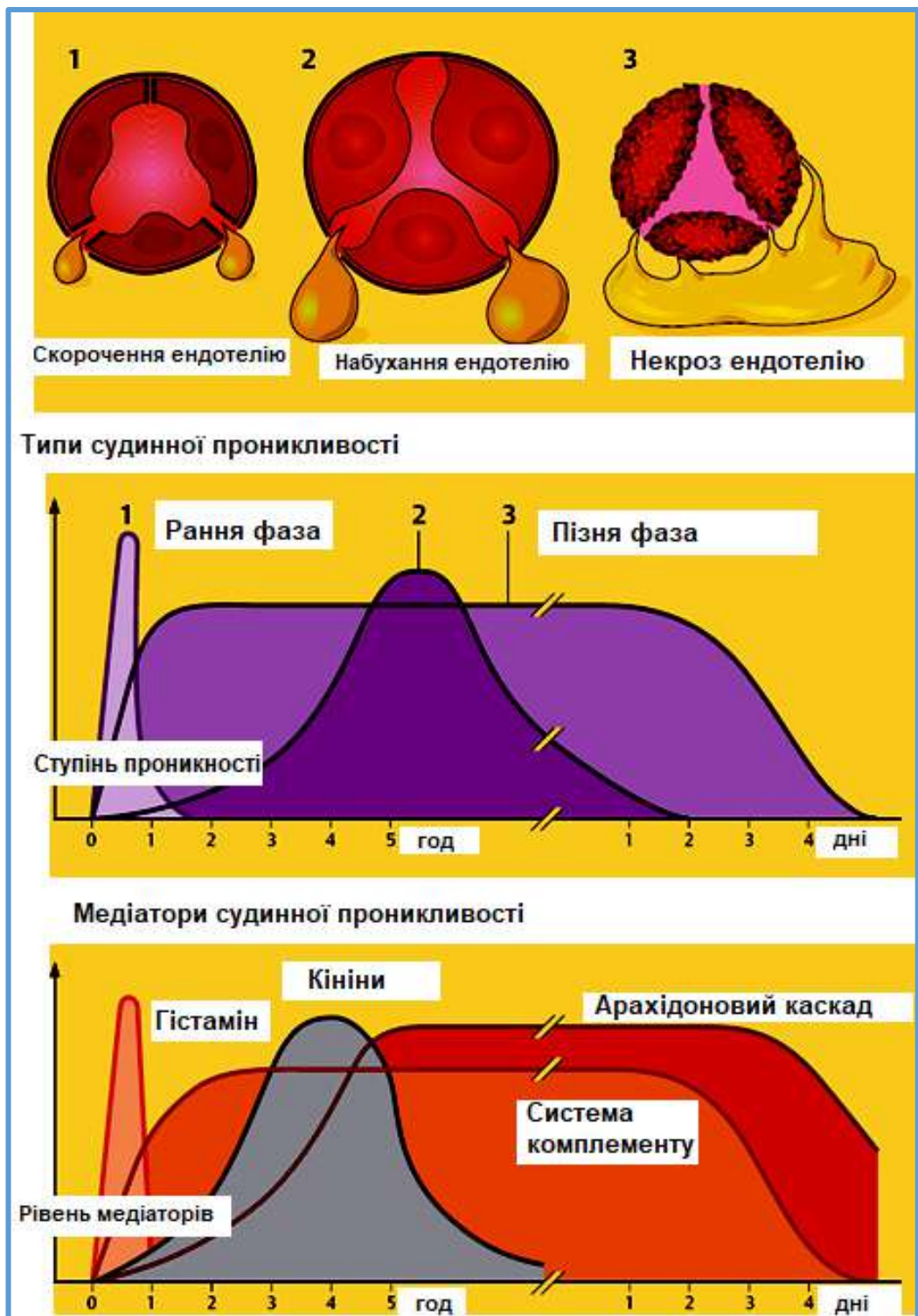


Рис. 9.6. Патофізіологія підвищення проникності судинної стінки для білка за розвитку запалення.

Патофізіологія судинної реакції при запаленні наведена на рис. 9.7.

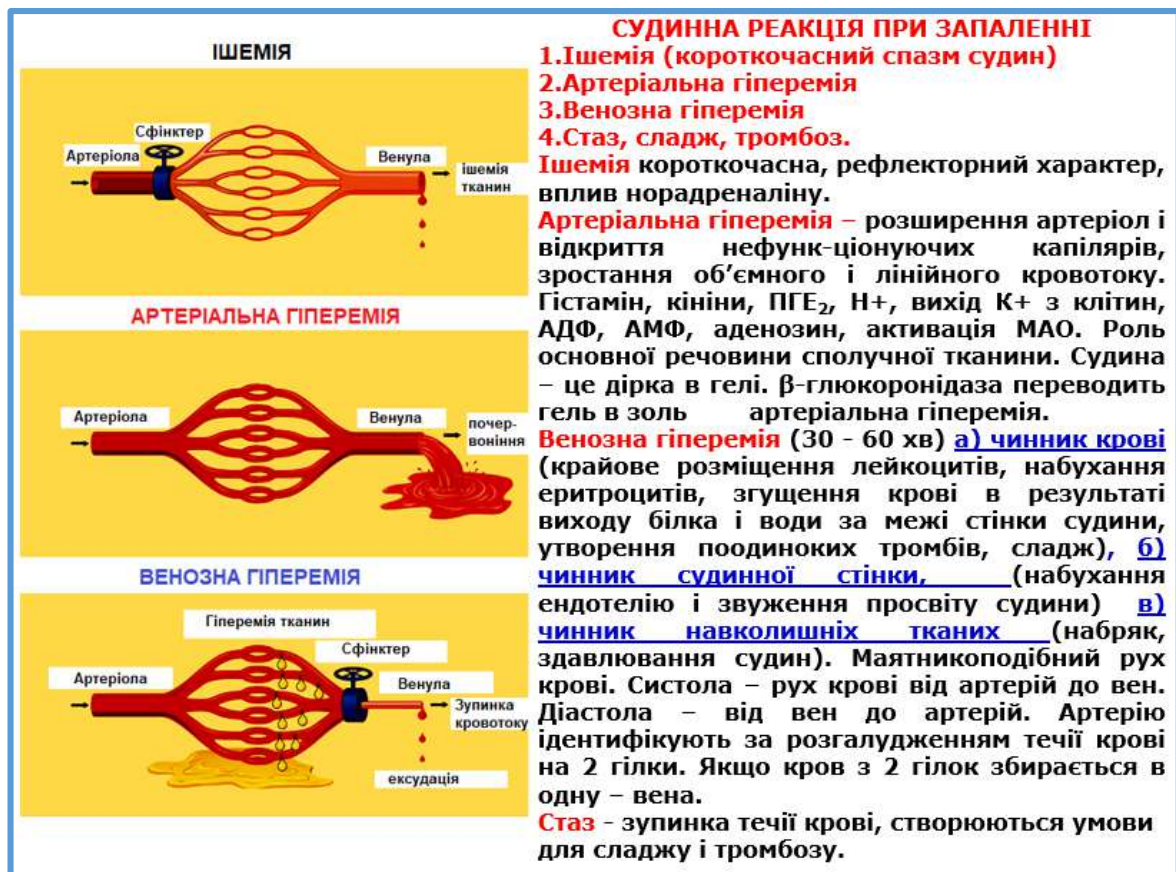


Рис. 9.7. Патофізіологія судинної реакції при запаленні.

Далі переходимо до аналізу ексудації (рис. 9.8.).

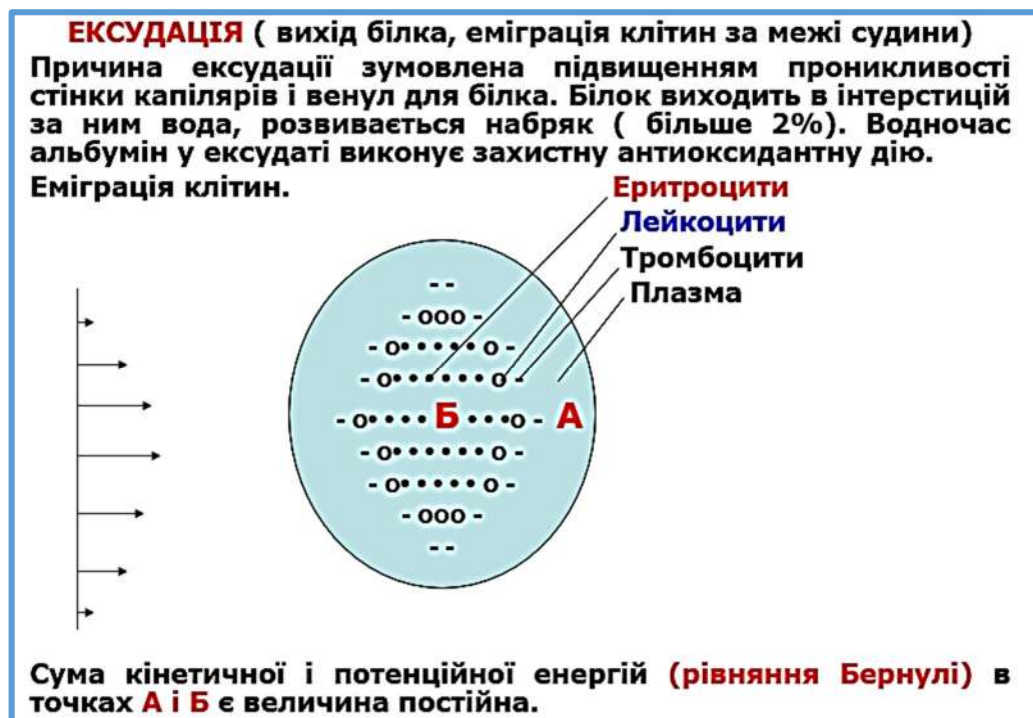


Рис. 9.8. Ексудація.

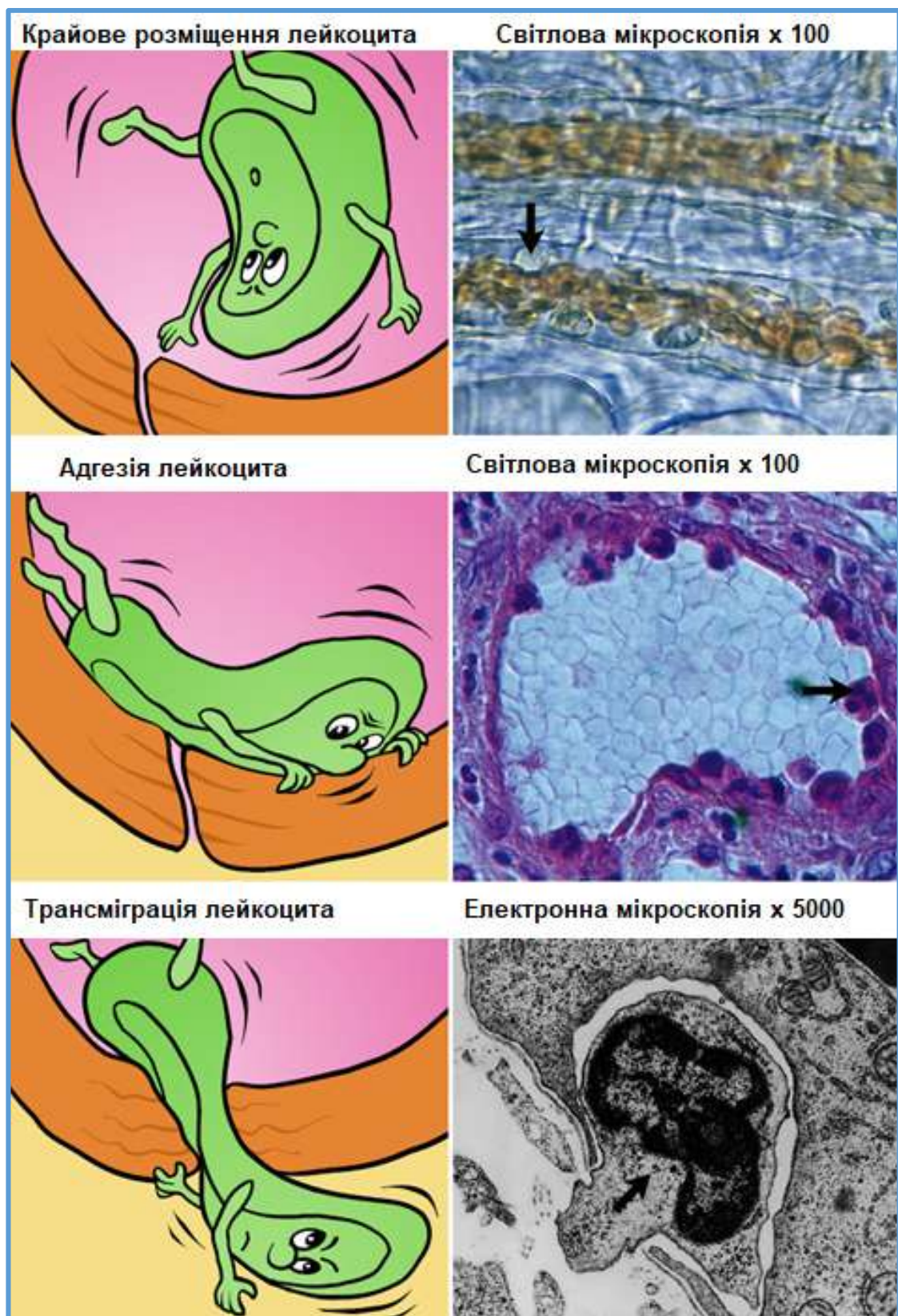


Рис. 9.8. Ексудація (продовження 1).

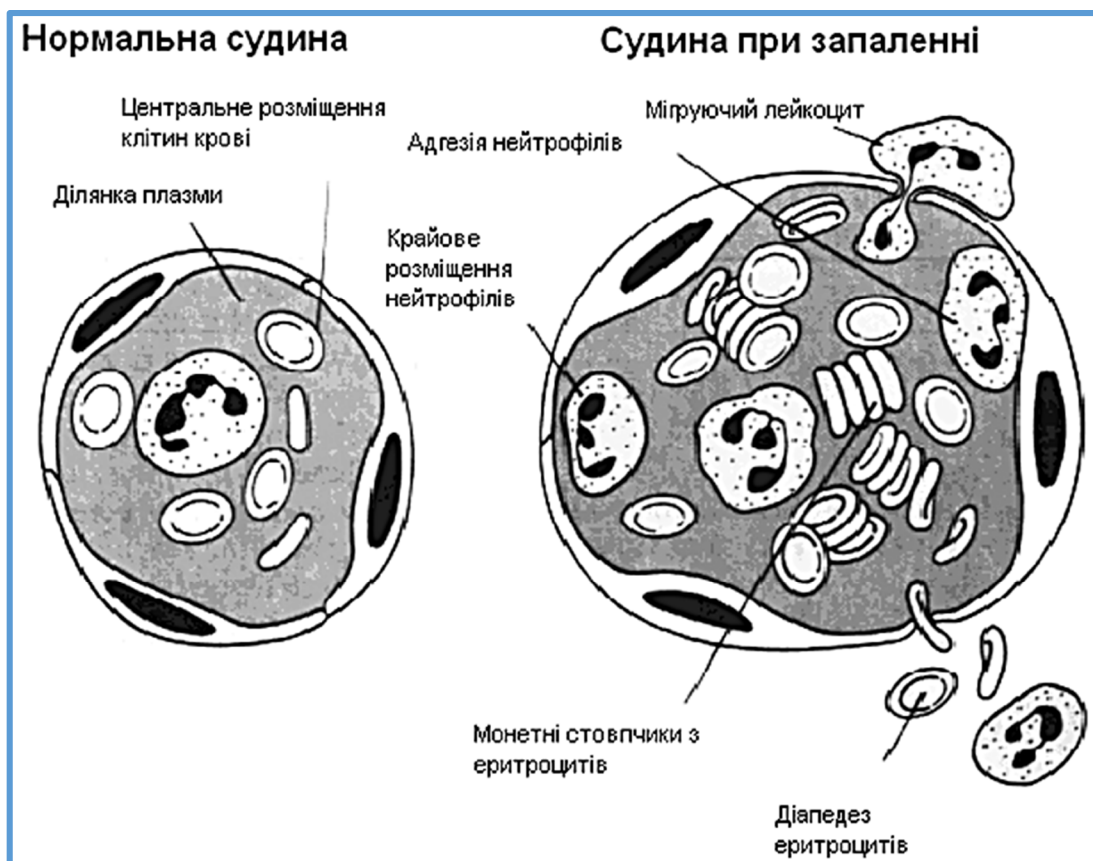


Рис. 9.8. Ексудація (продовження 2).

ПМЯЛ фіксуються до **ЕЦ-2** в **посткапілярних венулах** і не прилипають до **ЕЦ-1** на артеріальному кінці капіляру (Чинники фіксації: **фібрин, іони кальцію, IL-1 β , катіонні білки, ЛТВ4, ФАТ, лактоферин**).

Еміграція лейкоцитів (**ЕЦ-2** набувають шароподібної форми і між ними за рахунок псевдоподій проникають ПМЯЛ). Рух через базальну мембрану (**еластаза, колагеназа, ПГІ2, катіонні білки переводять основну речовину із геля в золь**).

Черговість виходу (**Мечніков І.І.**): **нейтрофіли, моноцити, лімфоцити**.

Стафілококи, стрептококи – нейтрофіли

Алергія, гельмінти – еозинофіли

Хронічні інфекції (**туберкульоз, сифіліс**) – лімфоцити, моноцити.

Хемотаксис: лейкотаксин – поліпептид, аденілові нуклеотиди, C3a, C5a, ФАТ, ЛТВ4, **ФОРМІЛМЕТІОНІЛПЕПТИД** (на 1 ПМЯЛ 10000 рецепторів до ФМП), IL1 β

ФАГОЦИТОЗ: 1-хемотаксис, 2-прилипання, 3-поглинання, 4-травлення.

Три системи фагоцитозу

1. **ЛІЗОСОМАЛЬНИЙ** (самий слабкий).
2. **ОКИСНЮВАЛЬНИЙ** (НАДФ·Н оксидаза за участю АФК – середньої сили).
3. **МІСЛОПЕРОКСИДАЗА-Н₂O₂-ГАЛОГЕН**. $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{OCl}^- + \text{H}_2\text{O}$. МПО міститься в азурофільних гранулах ПМЯЛ, галогенізація білків м.о. **Сама сильна система фагоцитозу**.
 $\text{OCl}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \uparrow \text{O}_2 + \text{Cl}^- + \text{H}_2\text{O}$.

Роль фізико-хімічних змін в осередку запалення у формуванні запального бар'єру наведено на рис. 9.9.



Рис. 9.9. Роль **фізико-хімічних змін (теорія ШАДЕ)** в осередку запалення у формуванні **запального бар'єру**.

МЕХАНІЗМ ПЕРЕХОДУ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ

В ХРОНІЧНЕ (рис. 9.10)

1. Гальмування зміни нейтрофільної фази інфільтрації моноцитами. Буде абсцес, а не регенерація. Має місце при хворобі **Чедіака-Хігасі** (спадковий дефіцит МПО). Хронічні абсцеси, в'ялий перебіг, часті рецидиви.
2. Дефіцит **опсонінів** (фібрoneктин, тафтсин-фрагмент IgG).
3. Порушення міграції моноцитів (тяжкі опіки, лікування глюко-кортикоїдами, кандідаміоз, уремія, хвороба Чедіака-Хігасі, синдром “лінивих фагоцитів”).
4. **Депресія моноцитопоезу** (тяжкий стрес, дефіцит факторів хемотасису нейтрофілів).
5. **Надмірна активність чинників з вазоконстрикторним-колагенезо-стимулювальним механізмом дії** (норадреналін, ангіотензин 2, ендотеліни, альдостерон) або дефіцит вазодилататорів (ПГЕ2, ПГІ2, NO, АДФ, АМФ, H^+ , K^+ , аденозин).

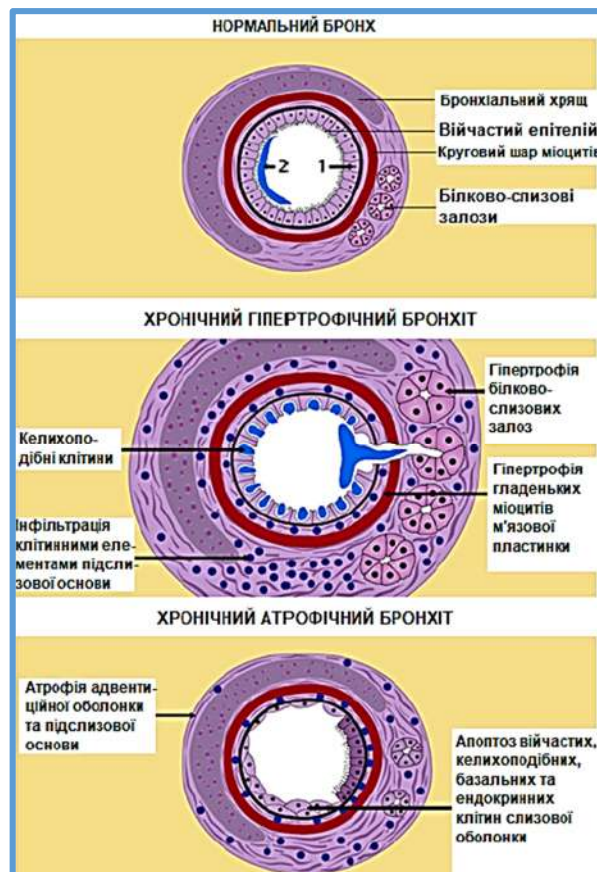


Рис. 9.10. Хронічне запалення.

ПРОЛІФЕРАЦІЯ

1. Зміна нейтрофільної фази макрофагами (перетравлюють продукти розпаду, готують тканину до проліферації).
2. Утворення фібробластів, синтез колагену, що стимулюється H^+ .
3. Кейлони – глікопротеїди, що гальмують поділ клітин. У ділянці проліферації мало зрілих клітин, тому мало кейлонів, знижена чутливість рецепторів до кейлонів.
4. $IL-1\beta$ підсилює проліферацію.
5. Інсулін стимулює синтез колагену, для утв. останнього необхідний віт. С.

ПРОТИЗАПАЛЬНІ МЕДІАТОРИ: гепарин, хондроїтин-сульфати, апопротеїн Е, Інгібітори протеаз ($\alpha 1$ -антитрипсин, $\alpha 2$ -мікроглобулін), антифосфоліпази (макрокортин, ренортин, ліпомодулін), антиоксиданти, арилсульфатаза ІІВ, Інтерлейкін - 10, поліаміни (кадаверин, путресцин).

СТИМУЛЯТОРИ КОЛАГЕНОГЕНЕЗУ: фактор росту фібробластів, тромбоцитарний фактор росту, трансформувальний фактор росту $\beta 1$, фактор некрозу пухлин – α , інтерлейкін 1 β , інтерлейкін – 4,.

КОЛАГЕН-АСОЦІЙОВАНІ АДГЕЗИВНІ ГЛІКОПРОТЕЇДИ І ПРОТЕОГЛІКАНИ. (молекулярні “перехідники”, які зв’язують з одного боку компоненти міжклітинного матриксу, а з іншого – інтегральні компоненти клітинних мембран і виступають головними вузлами утворення строми):

1.Фібронектин 2.Ламінін 3.Синдекан 4.Тромбоспондин.

РІВНІ ПРОЛІФЕРАЦІЇ

1.Клітинний (розмноження, міграція клітин, їх активація, утворення міжклітинної речовини).

2.Тканинний і оранний – відновлення судинної системи, зміни архітекtonики, розміщення колагену і еластичних структур.

Загоювання рани: первинний натяг (епітелізація, стягування країв рани, синтез фіброзного білка, реконструкція

сполучної тканини); **вторинний натяг** (гнійне хронічне запалення, заповнення дефекту грануляційною тканиною, яка включає в себе петлі судин, макрофаги, лімфоцити, плазматичні клітини, фібробласти) (рис. 9.11). **ГОЛОВНЕ В ПРОЛІФЕРАЦІЇ МАКРОФАГАЛЬНО - ФІБРОБЛАСТИЧНА ВЗАЄМОДІЯ.**

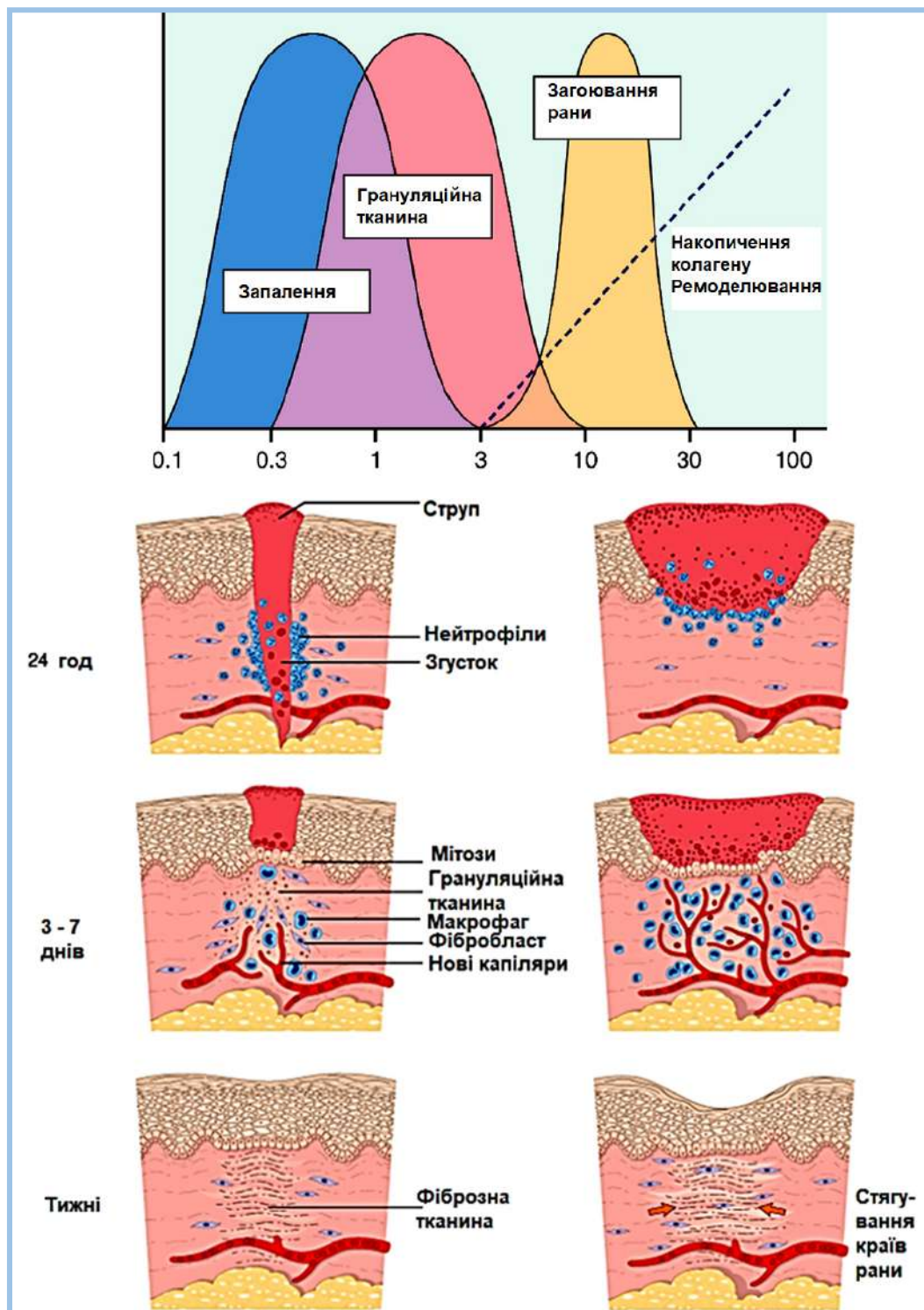


Рис. 9.11. Проліферація. Загоювання рани.

Первинний (зліва) і вторинний (справа) натяг.

МЕХАНІЗМИ ПЕНТАДИ ЦЕЛЬСА-ГАЛЕНА

1. **Rubor** – артеріальна і венозна гіперемія.
2. **Tumor** – набряк.
3. **Calor** – Активація циклу Кребса в стадію артеріальної гіперемії за рахунок збільшення доставки кисню, реакції гідролізу під впливом ферментів лізосом є екзотермічні, “пожежа обміну речовин”.
4. **Dolor** – медіатори болі (брадикінін, субстанція Р, ацидоз).
5. **Functio laesa** – сукупність вищеперерахованих чинників.

ВПЛИВ ВОГНИЩА ЗАПАЛЕННЯ НА ОРГАНІЗМ

1. **Гарячка** – пірогени звільняються при розпаді лейкоцитів.
2. **Лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво** – лейкопоетини звільняються при розпаді лейкоцитів.
3. **Прискорення ШЗЕ** – альбуміни надходять у вогнище запалення, глобуліни залишаються.
4. **Диспротеїнемія**
5. **Зростання концентрації С-реактивного білка** – білок гострої фази запалення, синтезується в печінці під впливом $TNF\alpha$.

ВПЛИВ ОРГАНІЗМУ НА ВОГНИЩЕ ЗАПАЛЕННЯ

1. **Протиzapальна дія глюкокортикоїди** (знижують проникливість судин, гальмують фагоцитоз, проліферацію, стабілізують мембрани лізосом, підвищують активність гістамінази).
2. **Прозапальна дія мінералокортикоїди** (підвищують проникливість стінки судин, активують розмноження клітин).
3. **Порушення трофічної функції н.с. – прозапальна дія** (перетин трійчастого нерва – виразка рогової оболонки ока).
4. **Прозапальна дія T_3, T_4** , загострення запалення при тиреотоксикозі, в'ялий перебіг при мікседемі.
5. **Дефіцит інсуліну** – не синтезуються АТ – фурункульоз, знижена проліферація.

Класифікація запалення узагальнена на рис. 9.12.

КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАПАЛЕННЯ

I. Альтеративне: 1) алергічний міокардит Фідлера, 2) міокардит при дифтерії.

II. Ексудативне: 1) катаральне, 2) фібринозне:

а) крупозне (виникає на слизових оболонках з призматичним епітелієм, плівка легко відділяється, що може бути причиною асфіксії)

б) дифтиретичне (має місце на слизових оболонках з плоским епітелієм, плівка щільно зв'язана з епітелієм мигдаликів, стравоходу, надгортанника)

3) гнійне, 4) гнилозне (анаероби), 5) геморагічне, 6) катаральне на слизових оболонках (серозний, слизистий чи гнійний катар).

III. Проліферативне: 1) інтерстиційне (гіалінові кулі, фуксинофільні руселівські тільця), 2) гранульома, 3) навколо тваринних паразитів, 4) запалення з утворенням поліпів та гострокінцевих кондилом.

I. Нормоергічне. II. Гіперергічне. III. Гіпоергічне

I. Специфічне (туберкульоз, сифіліс, лепра, сар, склерома).

II. Не специфічне (банальне).



Крупозне



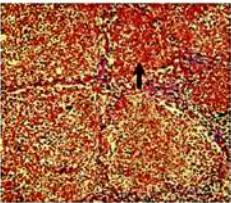
Дифтиретичне

Рис. 9.12. Патофізіологічно обгрунтована класифікація запалення.

Особливості розвитку запалення за крупозної пневмонії наведені на рис. 9.13.

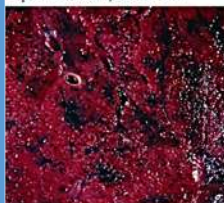
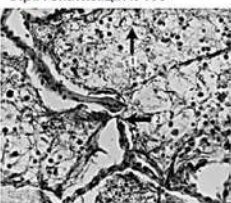
Червона гепатизація легень

Червона гепатизація x 75

Сіра гепатизація легень

Сіра гепатизація x 150

Жовта гепатизація легень

Жовта гепатизація x 150




ЗАПАЛЕННЯ ЗА КРУПОЗНОЇ ПНЕВМОНІЇ:

Червона гепатизація - ексудат в альвеолах стає фібринозним з домішками великої кількості еритроцитів.

Сіра гепатизація - жирова дегенерація фібринозного ексудату надає йому сірого, а потім жовтого кольору (**жовта гепатизація**).

Рис. 9.13. Особливості розвитку запалення за крупозної пневмонії.

У розвитку системного низькоінтенсивного запалення важлива роль належить **ІНФЛАМОСОМІ** (рис. 9.14).



Рис. 9.14. **Інфламосома** – головна ланка патогенезу системного низькоінтенсивного запалення.

Патофізіологія піроптозу представлена на рис. 9.15.



Рис. 9.15. Піроптоз.

Особливості розвитку запалення в суглобах та біологічна роль запалення наведені на рис. 9.16.



Рис. 9.16. Особливості розвитку запалення в суглобах та біологічна роль запалення.

«Гарячка»

ГАРЯЧКА - типовий патологічний процес, що характеризується **зміщенням установочної точки терморегуляції на більш високий рівень регулювання температури тіла** за впливу **пірогенних речовин** та включає три стадії: **stadium incrementi, fastigii, decrementi**. Отже гарячка – **регульоване підвищення температури тіла**.

Гарячка може мати місце в тих біологічних об'єктів, що мають **центр терморегуляції** та є **гомойотермними** – тобто здатні забезпечувати гомеостаз постійної температури тіла. Гарячка спостерігається в приматів, людини. Не може бути гарячки у **пойкілотермних** біологічних об'єктів, зокрема у жаби. Новонароджені діти не одразу мають здатність утримувати на постійному рівні температуру тіла, терморегуляція у них формується поступово. Недоношені не мають гомойотермії і реагують на температуру зовнішнього середовища як пойкилотермні біологічні об'єкти. Відсутність гарячки у дітей раннього віку (3-4 міс.) зумовлено недостатньою зрілістю фізичної терморегуляції із зниженою здатністю ефективно обмежувати тепловіддачу, у них загальмована судинно-звужувальна реакція шкіри.

Людина - гомойотермний біологічний об'єкт. Водночас **гомойотермним є тільки ядро**: органи грудної і черевної порожнини, головний мозок, органи тазу. **Оболонка - пойкилотермна**: видимі слизові оболонки, шкіра, підшкірно-жирова клітковина, поверхневі м'язи. Оболонка виконує функції термоізолятора і випромінювача тепла. Оскільки постійною є тільки температура ядра, то її вимірюють таким чином: у підпахвовій впадині – 36,6°C (34,4 °C – 37,2 °C); у порожнині рота (37,2°C - 37,7°C); ректальну і вагінальну температуру – 36,6°C-37,9°C. Добовий ритм температури тіла є мінімальним о 5-6 год ранку та максимальним через 12 год. Слід зазначити, що за розвитку гарячки добовий ритм температури зберігається.

Температурний гомеостаз підтримується за рахунок: **теплопродукції і тепловіддачі**.

ТЕПЛОВІДДАЧА:

- випромінювання інфрачервоних променів (60% теплових втрат за кімнатної температури),
- теплопровідність (перехід тепла від більш нагрітого тіла до більш холодного при прямому контакті),
- конвекція (заміна повітря чи вологи, які контактують з тілом),
- випаровування поту забезпечує віддачу 580 калорій на кожний грам води.

Даний механізм є основним при температурі навколишнього середовища, що дорівнює чи більший за температуру тіла. Теплові втрати з калом та сечею незначні.

ЦЕНТР ТЕРМОРЕГУЛЯЦІЇ є відповідальним щодо установочної еталонної температури та забезпечує баланс між теплопродукцією і тепловіддачею. У преоптичній ділянці переднього гіпоталамуса є термочутливі серотонінергічні нейрони, що реагують на температуру крові, яка їх омиває. Більша їх частина збуджується теплом, деякі – холодом. Холодові нейрони містяться в перегородці і ретикулярній формації середнього мозку. У задньому гіпоталамусі, з двох боків біля сосковидних тіл розміщуються норадренергічні нейрони, що отримують інформацію про температуру шкіри і деяких внутрішніх органів від периферичних термосенсорів. У шкірі в основному є холодові рецептори, периферичних теплових рецепторів набагато менше. Останні розміщуються поверхнево в епідермісі та безпосередньо під ним – це немієлінізовані нервові волокна IV групи та мієлінізовані волокна III групи. Зазначені рецептори контролюють температуру оболонки. Периферійні внутрішньоорганні рецептори відповідають за температуру ядра: органи черевної порожнини, крупні вени, дихальні шляхи, спинний мозок. Вони відіграють роль координатора скоротливої і метаболічної теплопродукції. Вказані рецептори в основному є холодowymi. Імпульси від усіх периферичних терморецепторів надходять у білатеральні центри заднього гіпоталамусу де інтегруються з сигналом від нейронів преоптичної ділянки. Центри переднього

гіпоталамусу, чутливі до температури крові, контролюють ефекторні механізми тепловіддачі. Центри заднього гіпоталамусу контролюють теплопродукцію.

У преоптичній ділянці переднього гіпоталамусу є групи холінергічних нейронів – генераторів стандартного сигналу порівняння для термосенсорів - **глухі нейрони**. Над останніми розміщується **судинний орган кінцевої пластинки**. Це високо розгалуджена судинна сітка, в якій має місце **висока проникність гематоенцефалічного бар'єру**. Через це вікно проявляє свій вплив $IL-1\beta$ та **зміщує установочну точку терморегуляції на більш високий рівень**.

Установочна точка терморегуляції – температура самого гіпоталамусу, за якої теплопродукція і тепловіддача в організмі урівноважені та складають приблизно **$37,1^{\circ}\text{C}$** . Позаклітинні іони натрію зміщують цю точку вгору - **сольова гарячка**, а внутрішньоклітинні іони кальцію вниз.

Гормон АПУД системи вазоактивний інтестинальний поліпептид зміщує вгору установочну точку терморегуляції.

Патогенез гарячки представлено на рис. 10.1.



Рис. 10.1. Патогенез гарячки.

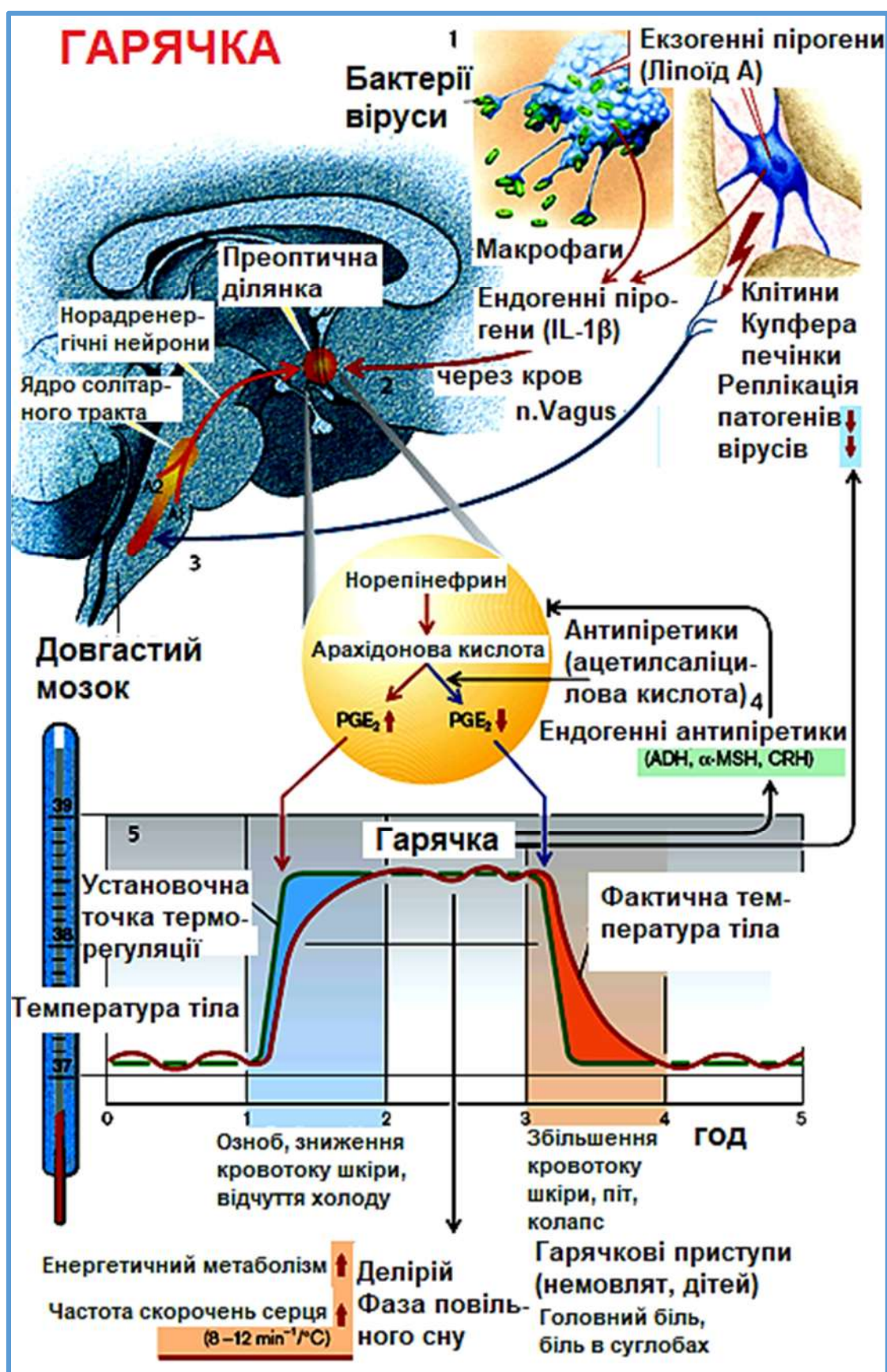


Рис. 10.1. Патогенез гарячки (продовження).

Ефекторні впливи на теплопродукцію здійснюються гіпоталамусом через керування **скоротливим термогенезом (м'язеві дрижаки)** та нескоротливим термогенезом (підсилення метаболізму за рахунок активації СНС і гіперфункції щитовидної залози, тобто за рахунок **розщеплення процесів окиснення та фосфорування – ліквідація протонного градієнту внутрішньої мембрани мітохондрій за рахунок впливу T_3, T_4 .**

М'язеві дрижаки (озноб) – автономна реакція на охолодження шкіри та крові, за якої одночасно, ритмічно з великою частотою скорочуються згиначі і розгиначі. **Центр м'язевих дрижаків дорсомедіальна частина заднього гіпоталамуса.** За цих умов енергія розпаду АТФ в основному розсіюється у вигляді тепла. Дрижаки припиняються при температурі 39,5°C.

Найбільш потужний **генератор метаболічного тепла** в організмі - **бура жирова тканина**, яка розміщується між лопатками, середостіння, вздовж аорти та крупних судин, вздовж хребта і симпатичного стовбура, у підпахвових впадинах, в черевній порожнині, за грудиною, навколо нирок і наднирників і в комках Біша – на щоках у підлітків. **Буре забарвлення** зазначеної тканини зумовлене **великою кількістю капілярів і мітохондрій.** Мітохондрії бурих адипоцитів містять білок **термогенін** – активатор нефосфорильованого окиснення. У мітохондріях зазначених клітин розвинуті кристи і вони розміщуються у декілька рядів - батарейний тип локалізації та контактують з дрібними ліпосомами. Клітини бурого жиру містять велику кількість рецепторів до норадреналіну.

Нескоротливий термогенез – система активації метаболізму із збільшенням теплопродукції за впливу гормонів наднирників, щитоподібної залози, глюкагону. Особливо важливими є метаболічні зміни в печінці, жировій тканині, скелетних м'язах, що приймають участь в хімічному термогенезі не менш активно, ніж в скоротливому.

Два види нескоротливого термогенезу: 1) активація окисних процесів, 2) розщеплення окиснення і фосфорування.

ПІРОГЕНИ – жаронесучі речовини, що потрапляють в організм ззовні або утворюються всередині нього та спричиняють гарячку. Розповсюдження екзогенних пірогенів наведено на рис. 10.2.

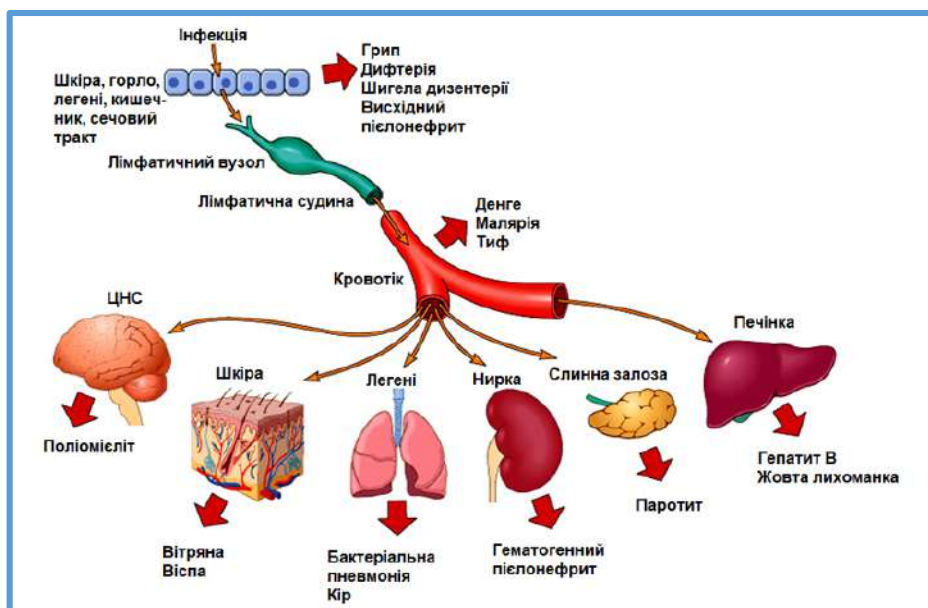


Рис. 10.2. Розповсюдження екзогенних пірогенів при гарячці.

Класифікація пірогенів представлена на табл. 10.1.

Табл. 10.1. Класифікація пірогенів

ПЕРВИННІ		ВТОРИННІ (лейкоцитів і макрофагів)	
Екзогенні (інфекційні):	Ендогенні (продукти асептичного ушкодження тканин)	Цитокини	Простагландини
Капсульні термостабільні ліпополісахариди Грам "-" бактерій, які складають основу їх ендотоксинів: Ліпоїд А		IL-1 β	ПГ E ₂
Екзогенні пірогени Грам "+" бактерій і грибків –термолабільні (взаємодіють з лімфоцитами, активуючи продукцію цитокінів): ліпoteйхоева кислота, пептидоглікан; екзотоксини і ентеротоксини: дифтерійний, стрептококовий, стафілококовий, токсин синдрому токсичного шоку (S. aureus), ентеротоксин ентеропатогенного стафілококу E, вірус Епштейна Бар, вірус герпеса; капсульні полісахариди бактерій: леван, декстран, полімерний флагеллін жгутикових	Перелом кісток	ФНП- α	ПГ E ₁
	Інфаркт міокарда	IL- 6	Макрофагальний білок запалення 1 α
	Неінфекційні екзогенні пірогени (асептична гарячка): пірогенал, пірексаль	Переливання крові	
Синтез вторинних пірогенів не є строго специфічним, можуть активуватися гормонами в період від овуляції до початку місячних температура тіла $\uparrow$ на 0,4 - 0,9 $^{\circ}$ C, що зумовлено впливом прогестерону			

Екзогенні інфекційні пірогени представлені на рис. 10.3.

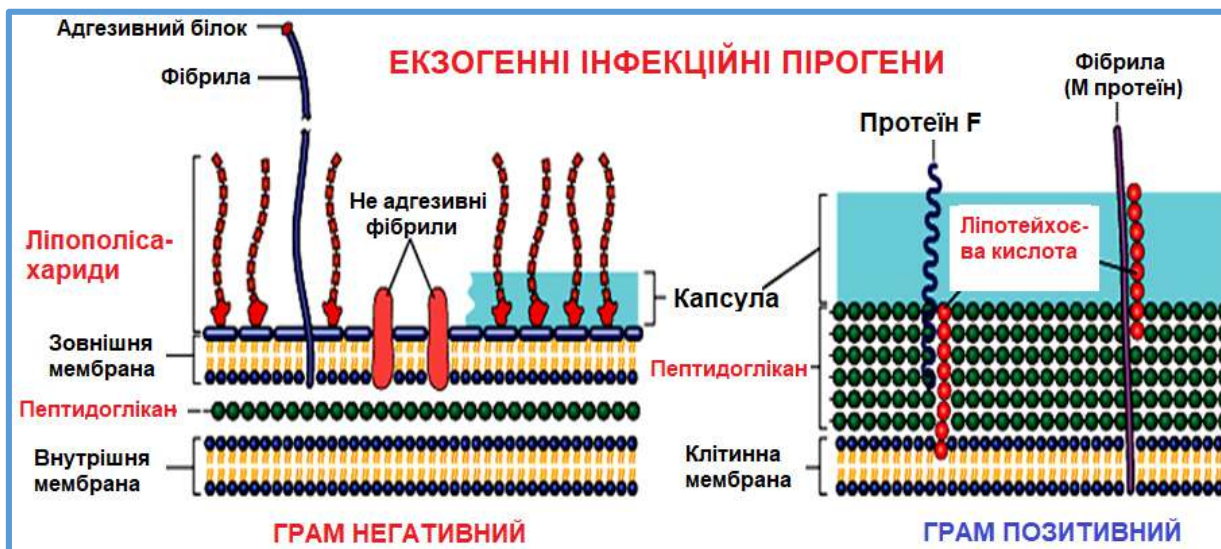


Рис. 10.3. Екзогенні інфекційні пірогени.

На рис. 10.4 показано механізм взаємодії ліпоїду А з ПМЯЛ та подальшим синтезом ендогенних пірогенів.

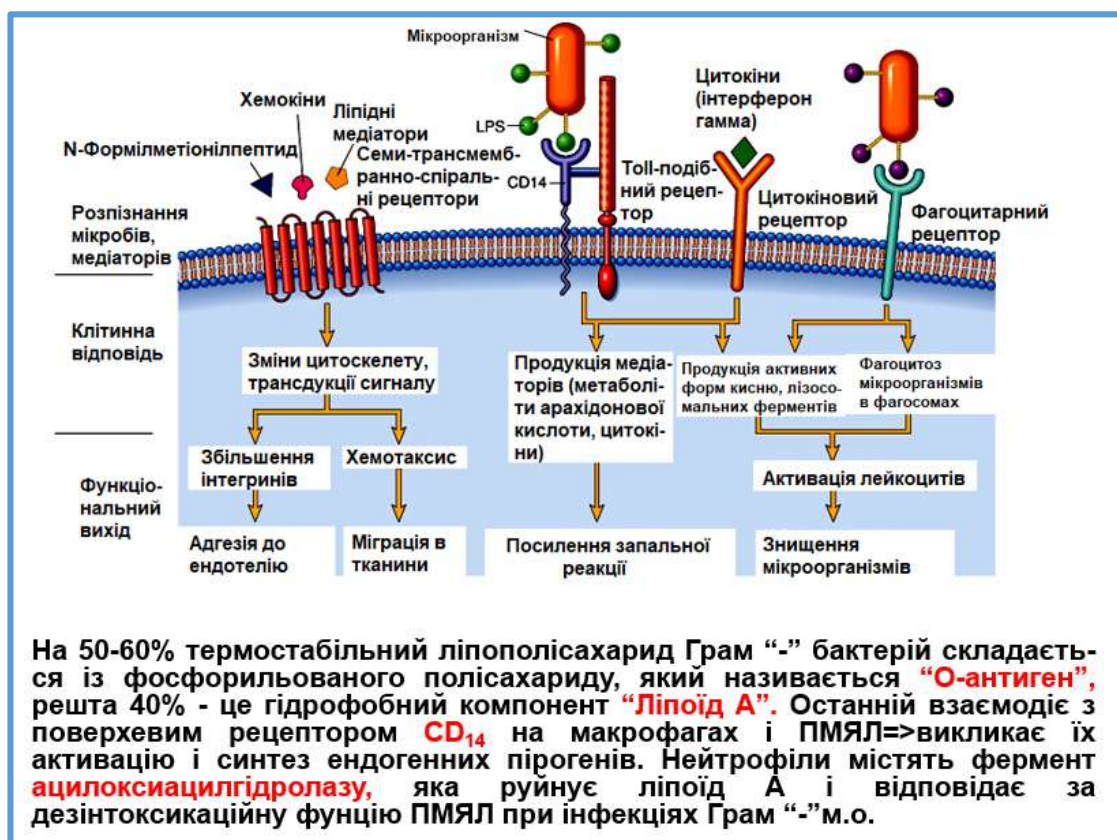


Рис. 10.4 Механізм взаємодії **Ліпоїду А** з ПМЯЛ та подальшим синтезом ендогенних пірогенів.

На рис. 10.5 показаний фагоцитоз мікроорганізмів лейкоцитами за участю індукцибельної NO-синтази і активних форм кисню.

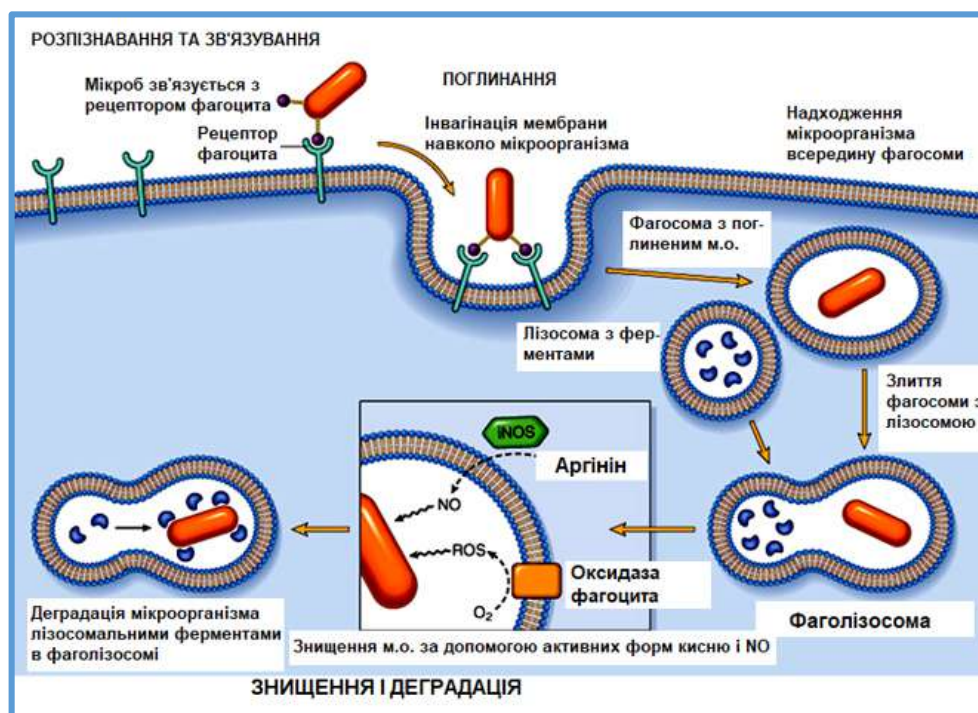


Рис. 10.5. Фагоцитоз мікроорганізмів лейкоцитами за участю індукцибельної NO-синтази і активних форм кисню.

Пірогенал – безбілковий високопірогенний ліпополісахарид, що отримують із *Pseudomonas aeruginosa* і *Escherichia typhi abdominalis*. **Пірексаль** – аналогічний препарат отримують із *Salmonella abortus equi*. Зазначені лікарські препарати дають можливість викликати відповідь гострої фази, не ризикуючи спровокувати інфекцію та можуть використовуватися як засоби піротерапії. **Екзогенні пірогени діють шляхом активації вироблення в макрофагах і поліморно-ядерних лейкоцитах – ендогенних пірогенів.** Так як ефект екзогенних пірогенів не є прямим, який потребує латентного періоду близько 15 - 40 хв при в/в введенні і є в 2 рази довшим за підшкірного уведення. Екзогенні пірогени за прямої дії на нейрони гіпоталамуса непірогенні. Слід зауважити, що ендотелій судинного органу пограничної пластинки високочутливий до ліпополісахаридів, які діють на ендотеліоцити і стимулюють продукцію останніми **ПГЕ₁**, **ПГЕ₂**, що проникають в гіпоталамус та викликають гарячку без участі ендопірогенів лейкоцитів.

Макрофагальний білок запалення 1^α, який секретується при септицемії та діє незалежно від простагландинів.

Інформація про інтерлейкін-1 (один з головних пірогенів) наведена на рис. 10.6.



Рис. 10.6. Інформація про **інтерлейкін-1**.

Фактор некрозу пухлин – альфа виділяється макрофагами, лімфоцитами, адипоцитами, тучними клітинами, мікроглією. **ФНП- α** при в/в введенні викликає озноб та гарячку до 39°C через 1 год у дозі **50-100 нг/г** маси тіла. Гальмує центр голоду, активує центр насичення. Сильний анорексиген викликає похудання, є контрінсулярним чинником, стимулює адгезії лейкоцитів до ендотелію за розвитку запалення, **сприяє переходу макрофагів у гігантські клітини Пірогова-Ланганса та формує туберкульозну гранульому**, підсилює ангіогенез, збільшує синтез білків гострої фази гепатоцитами, є індуктором апоптозу, гальмує мембранне травлення та перистальтику кишечника, викликає блювоту, пронос, гіперкаліємію, ацидоз, збільшує утворення TxA₂, LTE₄,

що призводить до ДВЗ синдрому, збільшує утворення ФАТ, NO, стимулює утворення ПГ E₂.

Інтерлейкін – 6 синтезується активованими моноцитами, фібробластами, ендотеліюцитами, Т-лімфоцитами. Є стимулятором синтезу білків гострої фази в печінці, при в/в введенні викликає озноб та гарячку до 39°C через 1 год у дозі **1 мкг/г** маси тіла. Утворення IL-6 активується IL-1 β і ФНП- α . Це самий слабкий піроген.

IFN γ – слабкий піроген, активатор фагоцитозу, протидіє реплікації і процесам утворення вірусів.

Цитокінетичний каскад за розвитку гарячки при сепсисі наведено на рис. 10.7.

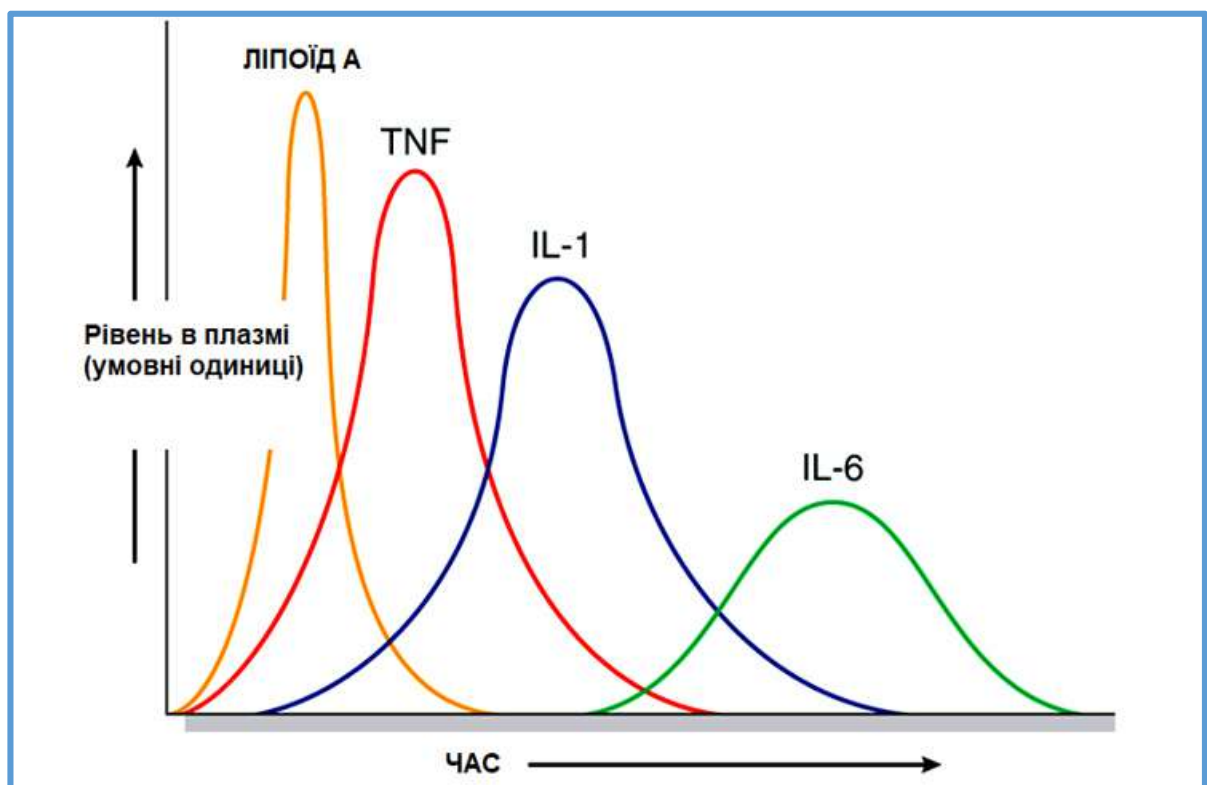


Рис. 10.7. Цитокінетичний каскад за розвитку гарячки при сепсисі.

Інформація про роль простагландинів в патогенезі гарячки представлена на рис. 10.8.



Рис. 10.8. Інформація про роль простагландинів в патогенезі гарячки.

Стадії гарячки показані на рис. 10.9.

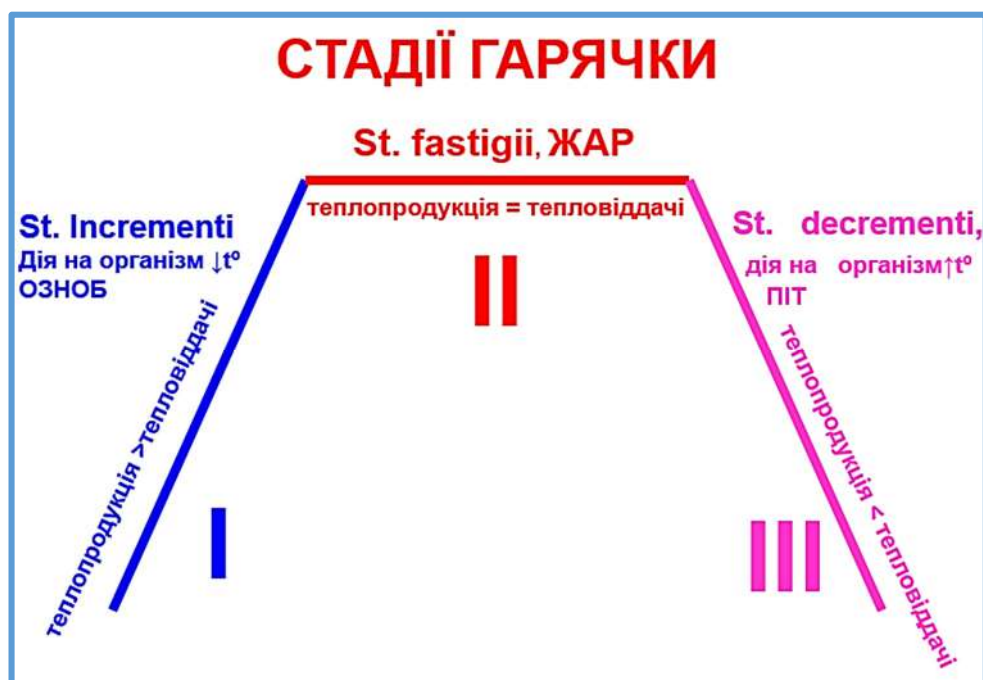


Рис. 10.9. Патофізіологія стадій гарячки.

ЗА СТУПЕНЕМ ПІДЙОМУ ТЕМПЕРАТУРИ:

- Субфебрильна гарячка – до 38 °С
- Помірна (фебрильна) гарячка - 38 °С - 39 °С
- Висока - 39 °С - 41 °С
- Гіперпіретична – понад 41°С

ЗА ШВИДКІСТЮ ПІДЙОМУ ЧИ ГАЛЬМУВАННЯ ТЕМПЕРАТУРИ:

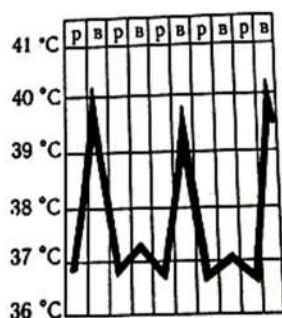
- Критична
- Літична

Слід зауважити, що **критичне зниження температури** супроводжується рясним потовиділенням та розвитком **колапсу**. Водночас **критичний підйом температури** супроводжується істотним ознобом та суттєвим підвищенням АТ (не виключена можливість розвитку **гіпертонічного кризу**).

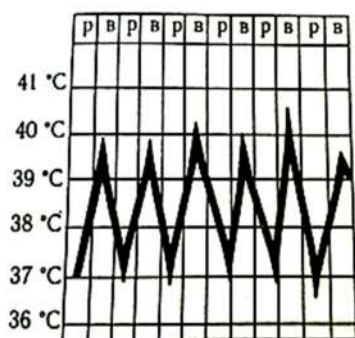
Типи температурних кривих при гарячці показані на рис. 10.10.



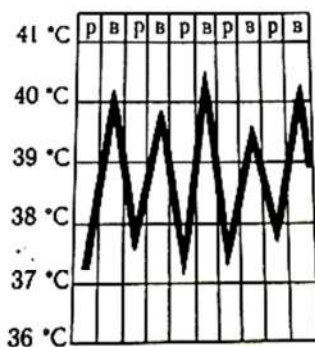
Рис. 10.10. Типи температурних кривих при гарячці.



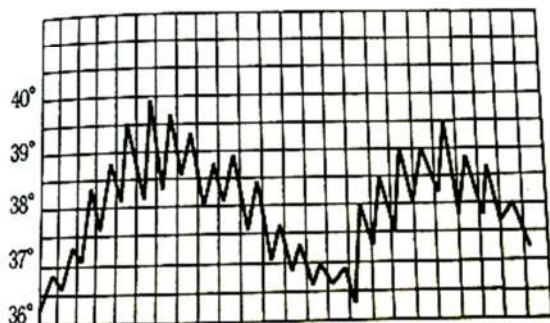
Переважаюча гарячка (febris intermitens) – мають місце великі коливання із зниженням ранішньої температури до норми і нижче. Гострий гепатит, туберкульоз, сепсис. Часто мають місце окремі короточасні приступи підйому температури – пароксизми, які відділяються один від одного періодами апіреksії. При малярії приступи можуть повторюватися кожний день (**febris quotidiana**), чи мають місце через день на третій (**febris tertiana**)- при зараженні *Plasmodium vivax*, через 2 дні на четвертий (**febris quartana**)- при зараженні *Plasmodium malariae*.



Послабляюча гарячка (febris remittens) – подібна до кривої постійного типу, але має більш виражені межі добових коливань температури (1-3°C), водночас до норми не знижується. Наприклад: завершення перебігу черевного тифу, бронхо-пневмонія, туберкульоз, ексудативний плеврит, вірусні інфекції, асептичні гарячки.

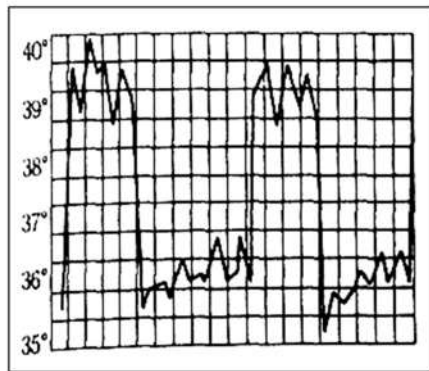


Виснажлива або гектична гарячка (febris hectica)- тривалий перебіг з величиною добових коливань температури 3-5 °C. Сепсис, прогресуючий туберкульоз, злоякісні пухлини. Може мати місце інверсія добового ритму з піками вранці і вечірнім спадом температури.

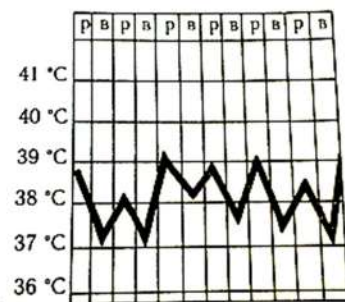


Хвилеподібна гарячка

Рис. 10.10. Типи температурних кривих при гарячці (продовження 1).



Поворотного типу (febris recurrens) – періоди пірексії і апірексії продовжуються декілька днів. Наприклад – поворотний тиф. Період гарячки триває 6-8 днів, після чого має місце критичне зниження температури і настає період апірексії тривалістю 6-8 днів.



Неправильна атипова гарячка (febris atypica) – нерівномірне без порядку чергування високих підйомів і спадів температури – сепсис.

Рис. 10.10. Типи температурних кривих при гарячці (продовження 2).

ЗМІНИ В ОРГАНАХ І СИСТЕМАХ ЗА ГАРЯЧКИ

- 1. Серцево-судинна система.** Згідно правила Лібермейстера при зростанні t° на 1°C частота серцевих скорочень збільшується на 8-10 ударів. У I стадію гарячки може $\uparrow$ АТ, $\uparrow$ СОК і ХОК, звужуються судини шкіри і розширюються судини внутрішніх органів. У III стадію гарячки має місце істотне розширення судин шкіри, що може викликати колапс.
- 2. Зовнішнє дихання** - у I стадію уповільнюється, в II стадії зростає частота дихання в 2-3 рази, водночас глибина гальмується тому гіпервентиляції не має.
- 3. ШКТ** – секреція і моторика від порожнини рота до кишечника за впливу цитокінів відповіді гострої фази гальмується, включаючи і пригнічення мембранного травлення. ФНП_α викликає анорексію.
- 4. Ендокринна система** – активація системи гіпофіз-надниркові залози, спостерігаються ознаки стресу, збільшується викид гормонів щитоподібної залози T_3, T_4 .

5. Центральна нервова система – на ЕЕГ виявляється повільний α -ритм, що вказує на гальмування кори мозку, має місце розбитість, безсоння, стомлюваність, головний біль, можливі галюцинації, запаморочення. Останні симптоми більш характерні для інтоксикації ніж для гарячки.

6. Основний обмін зростає, дихальний коефіцієнт в I стадію приблизно складає 1, що свідчить про наростання окиснення вуглеводів, а надалі жирів. Кетонові тіла. Має місце негативний азотистий баланс. В I стадію зростає діурез.

БІОЛОГІЧНА РОЛЬ ГАРЯЧКИ

За гарячки гальмується життєдіяльність мікроорганізмів. **Мікобактерія туберкульозу - паличка Коха** при температурі 42°C в 100 раз більш чутлива до дії стрептоміцину ніж при 37°C . Репродукція вірусу **поліомієліту** гальмується при 40°C . Підвищення температури гальмує ріст та розмноження: блідої трепонеми, гонококів, пневмококів (особливо III типу). Гальмується ріст багатьох мікроорганізмів за рахунок **обмеження доступу Fe^{++} і Zn** . Гарячка підсилює антигіпоксичну резистентність організму, активується **фагоцитоз, синтез АТ**, генеруються **інтерферони** та інтерлейкіни, стимулюються **цитотоксичні** і інші захистні **функції макрофагів**, лімфоцитів, **ПМЯЛ**, прискорюється **окиснювальна нейтралізація токсинів**.

ГАРЯЧКА І ПЕРЕГРІВАННЯ (ГІПЕРТЕРМІЯ)

Гіпертермія на відміну від гарячки - це результат **поломки (ушкодження) механізмів терморегуляції** з підвищенням температури тіла. За цих умов спостерігається стійка недостатність тепловіддачі по відношенню до теплопродукції. Гіпертермія буває екзогенною за впливу фізичних і хімічних чинників, що обмежують тепловіддачу, чи ендогенного походження при отруєнні ядами, що розщеплюють окиснення і фосфорування таких як α -2,4-динітрофенол, чи прямого ушкодження гіпоталамусу за **теплового уколу Клода-Бернара**, що викликає руйнування центру терморегуляції і втрату гомеотермії, гіпертермія має місце при інсультах та дії нейролептиків.

Гіпертермія на відміну від гарячки не може тривати довго: необоротні порушення ВСО, денатурація білка, геморагічний синдром, при 42°C порушується функція нейронів має місце маячіння, розлади орієнтації, судоми, підвищення концентрації іонів кальцію в клітині. Нейрони впадають в некробіоз. Крайня ступінь декомпенсації при гіпертермії – це тепловий удар. Температура тіла **43,3°C** вважається абсолютно смертельною.

У **патогенезі гіпертермії** важливим є: зневоднення і знесолення =>набухання клітин, зокрема в головному мозку; порушення кровообігу (розлади мікроциркуляції, згущення крові, **серцева недостатність**), гіпоксія. **Цих розладів не має при гарячці.**

ГАРЯЧКА ТА ІНТОКСИКАЦІЯ

Це різні поняття. Гарячка викликана очищеними пірогенами не супроводжується симптомами інтоксикації. Наприклад: **“Ліпоїд А”** чи **“IL-1β”**. Інтоксикацію можуть викликати полісахариди Грам “-” бактерій тобто **“О-антиген”**. Продукти із середньою молекулярною масою, які будуть утворюватися внаслідок активації протеолізу під впливом ФНП-α чи IL-1β. Токсини, які містять збудники **черевного і поворотного тифу** обумовлюють розвиток **брадикардії** при гарячці, за якого не діє правило **Лібермейстера** (підвищення температури на **один градус Цельсія** не призводить до зростання частоти серцевих скорочень на **8-10 ударів**).

ВИКОРИСТАННЯ ПІРОТЕРАПІЇ В МЕДИЦИНІ

Гарячку використовують для лікування:

- **сифілісу ЦНС**
- **кістково-суглобового туберкульозу**
- **гіпертонічної хвороби ниркового походження**
- **хронічної гонореї**

Для цього використовують препарати: **пірогенал, IL-1β.**

ГАРЯЧКА І ВІДПОВІДЬ ГОСТРОЇ ФАЗИ (ПРОДРОМАЛЬНИЙ СИНДРОМ) - мета інтенсифікувати використання енергії, стримати масштаби альтерації, створити несприятливі умови

для розмноження патогенів, підсилити захистні складові стресорних і імунних стереотипів захисту.

Білки гострої фази синтезуються в печінці у відповідь на дію IL-1 β : фібриноген, С-реактивний білок, амілоїд А і Р, гаптоглобін, церулоплазмін, антигемофільний глобулін, VII і IX фактори згортання крові, антикоагулянтні білки С і S, антитромбін III, плазміноген, α 2-макроглобулін, α 2-макрофетопротеїн, компоненти комплементу, α 1-кислий глікопротеїн, інгібітори протеаз, транскобаламін-2, орозомукоїд, феритин.

- 1) **Антикоагулянти:** церулоплазмін, амілоїд, гаптоглобін, С-реактивний білок, транскобаламін, α 2-макроглобулін.
- 2) **Антимікробна дія:** С-реактивний білок, лактоферин, комплемент.
- 3) **Регулятори гемостазу і антигемостазу:**
- 4) **Білки гострої фази** обмежують надходження Fe⁺⁺ і Zn в тканини =>↑антибактеріальну резистентність, ↓активність ПОЛ. Епітеліальні клітини реагують підсиленням синтезу колагену IV типу. Збільшується Δ -хвильова активність нейронів =>повільний сон. Знижується апетит =>анорексія.

Симптоми: слабкість, розбитість, головна біль, невизначені болі в м'язах, кістках, суглобах, сонливість, вялість, ↓апетиту, тошнота, тривога, депресія, дратівливість, прискорення ШОЕ, лейкоцитоз, ↓А/Г коефіцієнту.

«Гіпоксія»

ГІПОКСІЯ чи кисневе голодування — **типовий патологічний процес** (рис. 11.1), за якого тканини і органи недостатньо постачаються, чи кисню вистачає, але тканини його не засвоюють. Внаслідок цього в життєво важливих органах розвиваються необоротні зміни. Найбільш чутливими до гіпоксії є центральна нервова система, серце, нирки, печінка.



Рис. 11.1. Патофізіологічне обґрунтування гіпоксії як типового патологічного процесу.

ПОКАЗНИКИ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ

pO_2 – парціальний тиск кисню в крові

артеріальній крові – 85-100 мм рт.ст.

венозній крові – 40 мм рт.ст. і вище

Об'ємний вміст кисню в крові - фактичний вміст кисню

в артеріальній крові – 18-22%

у веннозній крові – 12-16%

Артеріо-венозна різниця за киснем – 4-6% (19%-14%)

Сатурація - насичення гемоглобіну киснем

в артеріальній крові – 95-99%

pCO_2 – парціальний тиск вуглекислого газу

в артеріальній крові – 35-45 мм рт.ст.

у веннозній крові – 45-48 мм рт.ст.

pH артеріальної крові – 7,35-7,45

ТИПИ ГІПОКСІЇ:

ЕКЗОГЕННА (гіпоксична):

гіпобарична (гіпоксія + гіпокапнія)

нормобарична (гіпоксія + гіперкапнія)

ЕНДОГЕННА:

дихальна чи респіраторна (розлади регуляції зовнішнього дихання, обструктивна, рестриктивна дихальна недостатність, порушення дифузії газів, розлади легеневого кровообігу, порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень).

циркуляторна (застійна, ішемічна)

кров'яна чи гемічна (всі види анемій, інактивація гемоглобіну з утворенням карбоксигемоглобіну за отруєння СО, утворення метгемоглобіну, в якому залізо стає трьохвалентним (Fe^{3+}), що має місце за отруєння нітритами чи бертолетовою сіллю.

тканинна чи гістотоксична - блокада дихальних ферментів ціанідами, чи розщеплення окиснення і фосфорування за впливу тиреоїдних гормонів або 2,4-динітрофенолу

змішана

ЕТІОЛОГІЯ ГІПОКСІЇ

- перебування людини в не провітрюваному або погано провітрюваному приміщенні;
- висотний політ без застосування кисневого обладнання;
- перебування у високо в горах;
- удушення чи утоплення;
- набряк легенів чи слизової оболонки бронхів;
- бронхоспазм (бронхіальна астма);
- руйнування еритроцитів, різні види анемій;
- інфаркт міокарда (некоронарогенні некрози міокарда); вади серця;
- запалення легенів, зокрема як ускладнення коронавірусної інфекції із розвитком РДС;
- отруєння монооксидом вуглецю, отрутами, солями важких металів;
- васкуліти; судинні патологічні процеси, зокрема при цукровому діабеті;
- патологічна вагітність;

- інтенсивні навантаження на тканини, зокрема на м'язи, коли потреба в кисні перевищує його реальний приплив до тканин;
- респіраторний дистрес синдром.

ПУЛЬСОКСИМЕТР



Сатурація киснем крові (англ. oxygen saturation - SO_2) - частка насиченого киснем гемоглобіну відносно загального гемоглобіну (ненасиченого + насиченого) в крові.

Нормальний рівень насичення киснем артеріальної крові у людини становить **95-100%**

Якщо рівень **нижче 90 %**, він вважається низьким і називається **гіпоксемією**.

Рівень кисню в артеріальній крові **нижче 80%** може поставити під загрозу функціонування серця і мозку та може призвести до зупинки дихання і серця.

Крива дисоціації оксигемоглобіну наведена на рис. 11.2.

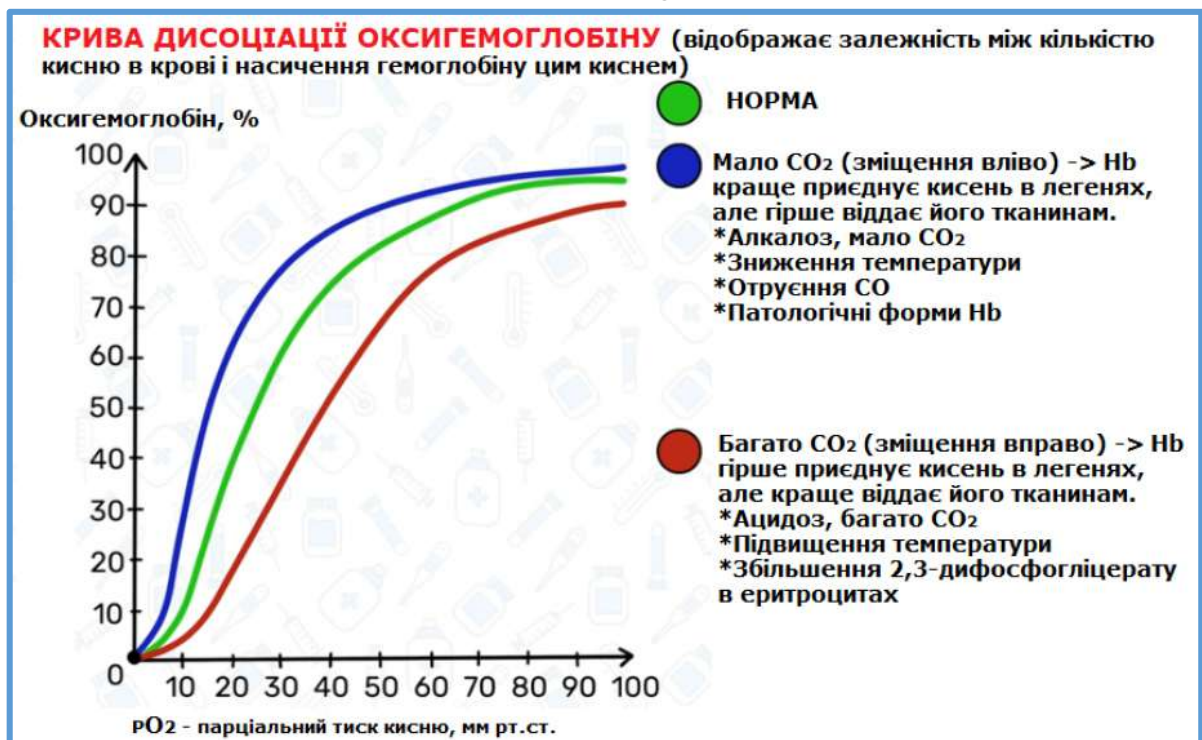


Рис. 11.2. Крива дисоціації оксигемоглобіну.

ПАТОГЕНЕЗ

Головною ланкою патогенезу гіпоксії як патологічного процесу - недостатнє забезпечення клітин киснем. Дефіцит кисню в клітинах виникає тоді, коли зменшується його вміст у навкружній позаклітинній рідині, тобто падає напруга зменшення pO_2 , в тканинах може бути зумовлене трьома групами чинників:

1. гальмування доставки кисню кров'ю,
2. порушеннями дифузії кисню від капілярів до клітин,
3. посиленням використанням кисню клітинами.

I. ЗМЕНШЕННЯ ДОСТАВКИ КИСНЮ КРОВ'Ю. Кількість кисню, що доставляється тканинам кров'ю (V_{ox}) – характеризується такою формулою: $V_{ox} = C_{ox} \bullet Q$, де C_{ox} - вміст кисню в артеріальній крові; Q - об'ємна швидкість руху крові.

Причинами порушень доставки кисню кров'ю можуть бути такі чинники: 1) зменшення вмісту кисню в артеріальній крові ($\downarrow C_{ox}$). У нормі артеріальна кров містить **20 об. %** кисню і майже весь він з'єднаний з молекулами гемоглобіну (фізично розчинений кисень - це лише **0,3 об. %**). Так як $C_{ox} = 1,34 [Hb] \bullet S_{ox}$ де $[Hb]$ - концентрація гемоглобіну в крові; S_{ox} насичення гемоглобіну киснем; **1,34 - число Хюфнера** (кількість мл O_2 , яку спроможний зв'язати 1 г гемоглобіну).

Причини зменшення вмісту кисню в артеріальній крові: зменшення концентрації гемоглобіну, здатного зв'язувати кисень ($\downarrow [Hb]$). Це може бути зумовлено анемією чи інактивацією гемоглобіну; зменшення насичення гемоглобіну киснем ($\downarrow S_{ox}$). У нормі цей показник (відсоток гемоглобіну, що припадає на окиснену його форму - оксигемоглобін) в артеріальній крові складає **97%**. За зменшення pO_2 до **60 мм рт. ст.** S_{ox} , знижується тільки до **90 %**, а коли pO_2 опускається нижче цієї позначки - відбувається істотна дисоціація оксигемоглобіну і S_{ox} різко падає; 2) порушення дисоціації оксигемоглобіну - явище, за якого гемоглобін не віддає чи погано віддає кисень тканинам.

Зазначений стан має місце за **зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво**. До зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво спричиняються гіпотермія, алкалоз, гіпокапнія, зменшення в еритроцитах 2,3-дифосфогліцерату, отруєння оксидом вуглецю (CO), патологічні форми гемоглобіну, які характеризуються дуже високою спорідненістю з киснем і внаслідок цього - нездатністю віддавати його тканинам.

З іншого боку, **зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо** покращує віддавання кисню гемоглобіном, що має захисне компенсаторне значення за кисневого голодування. Причинами зазначеного зміщення є підвищення температури, ацидоз, гіперкапнія, збільшення в еритроцитах 2,3-дифосфогліцерату.

Вплив ацидозу та гіперкапнії на дисоціацію оксигемоглобіну відомий як **ефект Бора**; 3) зменшення об'ємної швидкості руху крові в тканинах - порушення кровопостачання ($\downarrow Q$), чинники, які визначають величину цього показника.

$$Q = P_a - P_v / R,$$

де P_a - тиск в артеріях ("на вході"), P_v - тиск у венах ("на виході"), $(P_a - P_v)$ - перфузійний тиск, R - опір судин даного органа чи тканини. З урахуванням зазначеного можна констатувати, що порушення кровопостачання тканин має місце за: зменшення перфузійного тиску в судинах за рахунок зменшення артеріального тиску чи збільшення венозного тиску: збільшенні гемодинамічного опору судин із-за звуження судин чи підвищення в'язкості крові.

II. ПОРУШЕННЯ ДИФУЗІЇ КИСНЮ ВІД КАПІЛЯРІВ ДО КЛІТИН.

Згідно із **законом Фіка**, інтенсивність дифузії кисню в тканинах описується формулою: $m = k \cdot S(P_e - p_i) / l$, де m - кількість газу, що дифундує; k - коефіцієнт дифузії, S - загальна площа поверхні, через яку відбувається дифузія; l - відстань дифузії; $(P_e - p_i)$ - різниця між pO_2 в капілярах і всередині клітин. Таким чином, причинами порушення дифузії кисню в тканинах є:

1) зменшення коефіцієнта дифузії кисню ($\downarrow k$). Величина зазначеного показника залежить від властивостей тканини, через яку дифундує кисень. При відкладанні патологічних компонентів, зокрема **ліпідів (холестериноз), оксіапатиту (кальциноз), гіаліну (гіаліноз), амілоїду (амілоїдоз)**, створюються перешкоди на шляху дифузії кисню до клітин;

2) зменшення загальної площі поверхні кровоносних капілярів ($\downarrow S$). Зазначено ситуація має місце за зменшення кількості функціонуючих капілярів через які здійснюється обмін між кров'ю та тканинами;

3) збільшення відстані дифузії ($\uparrow l$). Цей показник зростає за припинення руху крові в окремих капілярах, тоді ділянка тканини, що кровопостачалася цими капілярами, починає

отримувати кисень від капілярів, розташованих далі – на більшій відстані) і набряках тканин (накопичення води в інтерстиції віддаляє клітини від капілярів); 4) зменшення напруги кисню в капілярах ($\downarrow P_e$). Особливо велике значення має цей фактор для клітин, розташованих ближче до венозного кінця капілярів, де pO_2 , в нормі не перевищує **40 мм рт. ст.** При порушеннях постачання кисню кров'ю чи при посиленому використанні його клітинами, які інтенсивно працюють, pO_2 у венозному кінці капілярів може падати до **20-15 мм рт. ст.** При цьому істотно зменшується дифузія кисню до клітин, розташованих поблизу; 5) збільшення напруги кисню в клітинах ($\uparrow P_i$). Якщо клітини не використовують кисень, перебуваючи в стані функціонального спокою, чи внаслідок порушення утилізації кисню (тканинна гіпоксія), то дифузія O_2 в клітини гальмується або зовсім припиняється.

ІІІ. ПОСИЛЕНЕ ВИКОРИСТАННЯ КИСНЮ КЛІТИНАМИ - це гіпоксія навантаження. Зменшення pO_2 в позаклітинній рідині зумовлюється не тільки порушеннями доставки кисню кров'ю та процесів його дифузії в тканинах, але й збільшеним споживанням кисню клітинами, які інтенсивно працюють. За цих умов постачання кисню може залишатися на нормальному рівні чи навіть зростати, водночас у недостатній мірі, щоб компенсувати збільшене його використання.

СТІЙКІСТЬ ЩУРІВ ДО ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ оцінюють за часом втрати пози на “висотному плато” гострої гіпобаричної гіпоксії і часом загального перебування тварин від моменту досягнення “висоти” **12000 м** до появи другого агонального вдиху (час життя або резервний час), а також за часом відновлення пози з моменту початку спуску. Виділяли **3 групи** тварин:

**високо-
середньо-
низькостійкі.**

Механізми адаптації клітин до хронічної гіпоксії наведено на рис. 11.3.

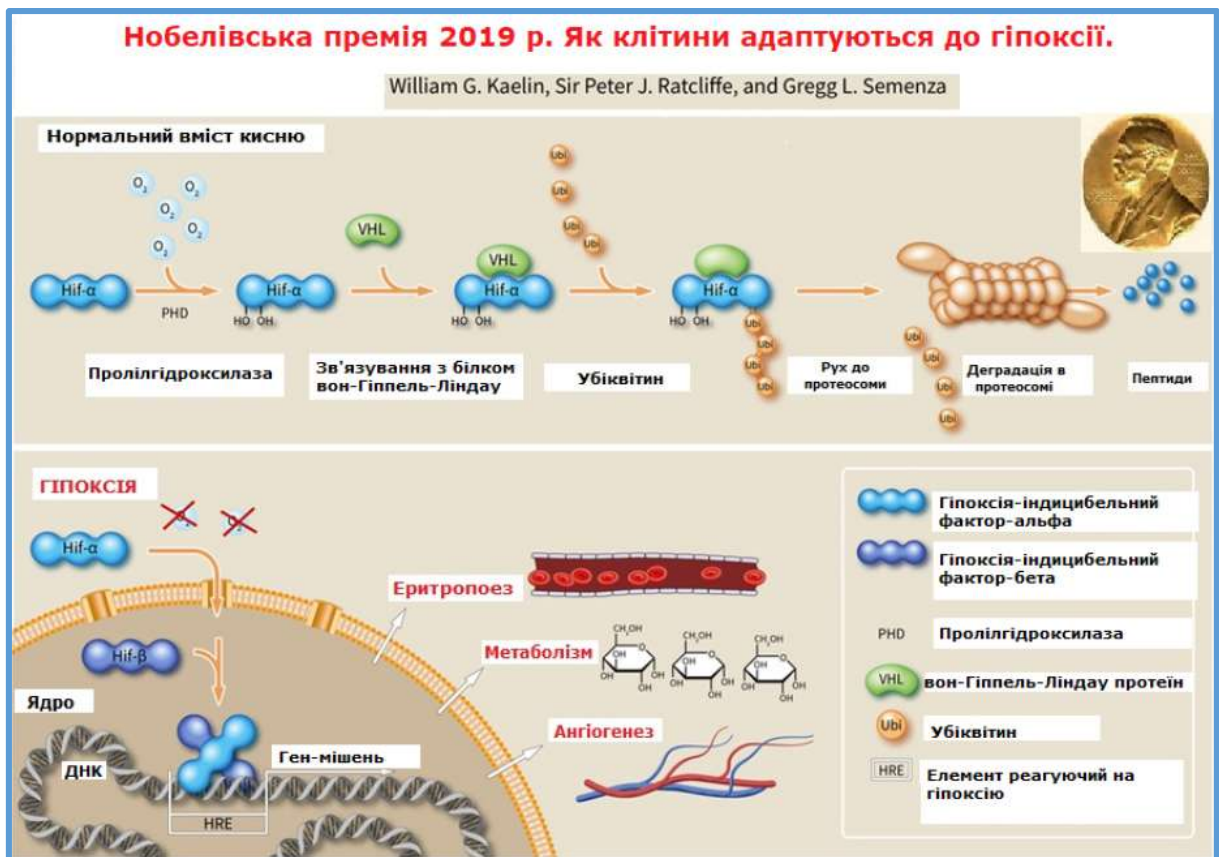


Рис. 11.3. Механізми адаптації клітин до хронічної гіпоксії.

МЕХАНІЗМИ КОМПЕНСАЦІЇ ГІПОКСІЇ

Термінові реакції - це підсилення функції органа чи тканини:

- Збільшення частоти і глибини дихання
- Збільшення кількості функціонуючих альвеол
- Збільшення ЧСС та скоротливості серцевого м'яза
- Збільшення кисневої ємності крові за рахунок викиду крові із депо і збільшення дисоціації оксигемоглобіну в тканинах
- Збільшення ефективності біологічного окиснення із-за підвищення активності дихальних ферментів у мітохондріях
- Активація анаеробних джерел таких як гліколіз, креатинфосфат в м'язах за дефіциту АТФ

Довготривалі реакції - це збільшення маси органа чи тканини:

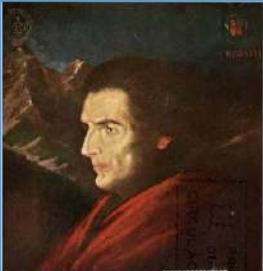
- Збільшення кількості альвеол і капілярів у легенях
- Гіпертрофія дихальних м'язів і міокарда, неоангіогенез
- Збільшення кількості еритроцитів у периферичній крові із-за активації еритропоєзу
- Збільшення кількості мітохондрій і підвищення активності ферментів дихального ланцюга мітохондрій.

Гіпоксична чи екзогенна гіпоксія розвивається за зниження парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі. Прикладом гіпоксичної гіпоксії є гірська хвороба, ступінь якої залежить від висоти. В експерименті гіпоксична гіпоксія моделюється за допомогою барокамери чи використання дихальних сумішей, бідних на кисень. Друга різноманітність гіпоксичної гіпоксії пов'язана з дихальною недостатністю, при ураженні дихальних шляхів і паренхіми легень, така **гіпоксія є ендогенною** (табл.11.1).

Табл. 11.1. Порівняльна характеристика ендогенної та екзогенної гіпоксії.

	Ендогенна	Екзогенна
pO ₂ артеріальної крові	↓	↓
pCO ₂ артеріальної крові	↑	↓
Сатурація	↓	↓
pH	↓	↑
Об'ємний вміст кисню в артеріальній крові	↓	↓
Об'ємний вміст кисню в венозній крові	↓	↓

Характеристика гірської хвороби наведена на рис. 11.4.



Хосе де Акоста
1590 рік



Фердінанд Соссюр
1786 рік

Гірська хвороба

***Гірська хвороба** розвивається у більшості малотренованих, і особливо у астеничних, людей, які постійно проживають на рівнині та рідко піднімаються в гори.

***Акоста (1590)** дав перший опис гірської хвороби. Подорожуючи в Перуанських Андах, він відзначав у себе і своїх супутників на висоті **4500 м** розвиток хворобливого стану і пов'язував його із розрідженням повітрям унаслідок загального зменшення атмосферного тиску. І тільки майже через півтора століття, в **1786 р.**, **Соссюр**, який зазнав гірської хвороби при сходженні на Монблан, пояснив її виникнення недостатністю кисню і підтвердив тим самим гіпотезу Акоста.

Рис. 11.4 Характеристика гірської хвороби.

Дихальна чи респіраторна гіпоксія має місце внаслідок розладу зовнішнього дихання, зокрема легеневої недостатності вентиляції, кровопостачання легень чи утруднення дифузії в них кисню, коли порушується оксигенація артеріальної крові.

Механізм циркуляторної гіпоксії при введенні інтубаційної трубки в правий бронх наведено на рис.11.5. Дана ситуація може мати місце за умов, коли молодий не досвічений анестезіолог проводить вперше в своєму житті інтубаційний наркоз і при цьому засвоїв практичні навички щодо введення інтубаційної трубки в трахею, водночас ще не до кінця володіє навиком щодо глибини введення інтубаційної трубки.

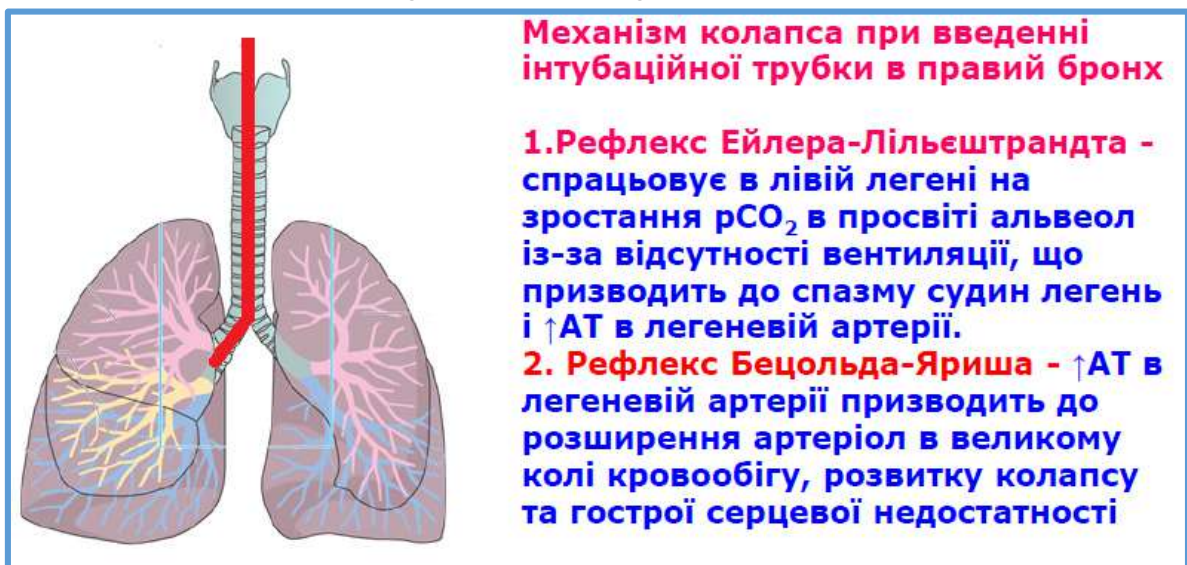


Рис.11.5. Механізм циркуляторної гіпоксії із розвитком колапса при введенні інтубаційної трубки в правий бронх за проведення інгаляційного наркозу.

ГЕМІЧНА, АБО КРОВ'ЯНА, ГІПОКСІЯ виникає у зв'язку з порушеннями у системі крові, зокрема із зменшенням кисневої ємності крові. Гемічна гіпоксія поділяється на **анемічну і гіпоксію внаслідок інактивації гемоглобіну**. У патологічних умовах можливе утворення таких сполук гемоглобіну, які не можуть виконувати дихальну функцію. Таким є **карбоксигемоглобін** – сполука гемоглобіну з **оксидом вуглецю (II) (чадним газом)**. Спорідненість гемоглобіну з **CO** у **300 разів вища**, ніж з киснем, що зумовлює високу токсичність **CO**: отруєння настає при мізерно малих концентраціях **CO** у повітрі. За цих умов інактивується не лише гемоглобін, а й залізовмісні дихальні

ферменти. У разі отруєння **нітритами, аніліном** утворюється **метгемоглобін**, у якому **тривалентне залізо** не приєднує кисню.

pO₂- в артеріальній крові **норма**;

Артеріовенозна різниця за **O₂**↑.

pO₂- в венозній крові↓;

Сатурація↓.

Об'ємний вміст **O₂** в артеріальній крові ↓.

Об'ємний вміст **O₂** в венозній крові↓.

Головне правило енергозабезпечення нирки – основна маса кисню, яка поглинається цим органом використовується для забезпечення реабсорбції іонів натрію.

**ІШЕМІЯ ДЛЯ НИРКИ
(ПРОБЛЕМ НЕ МАЄ)**

**ГЕМІЧНА ГІПОКСІЯ ДЛЯ НИРКИ
(КАТАСТРОФА)**

За ішемії знижується нирковий кровообіг, що спричиняє гальмування клубочкової фільтрації. При цьому повністю реабсорбуються іони натрію в ниркових канальцях і просвіті нефронів зникаються. За цих умов нирка потребує тільки мінімальну кількість кисню необхідну для забезпечення життєдіяльності нефроцитів. Тому при ішемії буде мати менш виражене ушкодження нирок порівняно з гемічною гіпоксією.

За гемічної гіпоксії (інактивація гемоглобіну нітритами за рахунок утворення **метгемоглобіну**, в якому **Fe²⁺** стає **Fe³⁺**) гіпоксія ниркових канальців не супроводжується істотним зниженням кровообігу нирок. При цьому зберігається високий рівень клубочкової фільтрації, фільтраційної фракції іонів натрію та навантаження на енергозалежні механізми проксимальних і дистальних канальців, але оскільки енергії не має то будуть мати місце **істотні реакції ушкодження проксимальних відділів нефрону**.

ЦИРКУЛЯТОРНА ГІПОКСІЯ розвивається при місцевих (тромбоз, емболія, спазм, здавлювання артерій, васкуліти) і загальних (порушення скоротливості серця, зниження ОЦК при опіках, діареї, потовиділенні, генералізоване зниження тону судин за недостатності наднирників) порушеннях кровообігу, яка поділяється на **ішемічну й застійну** форми. Якщо порушення гемодинаміки виникають у судинах великого кола кровообігу, насичення крові киснем у легенях буде нормальним, водночас утруднюється доставка його тканинам. За порушення гемодинаміки в системі малого кола кровообігу зазнає

негативного впливу оксигенація артеріальної крові. Циркуляторна гіпоксія може бути спричинена не тільки **абсолютною, а й відносною** недостатністю кровообігу, коли потреба тканини у кисні перевищує його доставку. Така ситуація розвивається у серцевому м'язі під час емоційного напруження, що супроводжується виділенням адреналіну, який, хоч і розширює коронарні артерії, водночас значно підвищує потребу міокарду в кисні. Киснєве голодування тканин може бути результатом порушення мікроциркуляції та процесів транспорту різних рідин через капілярну сітку і мембрани клітин.

pO₂- в артеріальній крові норма;

Артеріовенозна різниця за **O₂**↑.

pO₂- в венозній крові↓ (венозна гіпоксемія);

Сатурація↓.

Об'ємний вміст **O₂** в артеріальній крові норма;

pH↓=негазовий ацидоз.

Об'ємний вміст **O₂** в венозній крові↓.

ТКАНИННА ГІПОКСІЯ

Причини:

1.**Гальмування дихального ланцюга** (стійка специфічна блокада активних центрів дихальних ферментів **ціанідами, сульфідними іонами**; неспецифічне гальмування ферментів **іонами важких металів**; конкурентне гальмування із- за блокади активного центру ферменту “псевдосубстратом”.

2. Зниження синтезу дихальних ферментів при гіповітамінозах (дефіцит **B₁ і РР**).

3. Руйнування мембран мітохондрій за активації **ПОЛ + АФК** часто після відновлення кровотоку в ділянках ішемії.

4. В наслідок **роз'єднання процесів окиснення і фосфорилювання** знижується ефективність біологічного окиснення, енергія розсіюється у вигляді вільної теплоти. **Ендогенні** → ацидоз, надлишок Ca⁺⁺, неетерифікованих ЖК, адреналіну, Т₃, Т₄. **Екзогенні** → **2,4-динітрофенол, дикумарин, граміцидин**. Наслідки: кисень не використовується і надходить у венозну кров → артеріовенозна різниця знижується майже до нуля.

pO₂- в артеріальній крові **норма**;

Артеріовенозна різниця за **O₂**↓.

pO₂- в венозній крові↑;

Сатурація артеріальної крові **норма**.

Об'ємний вміст O_2 в артеріальній крові **норма**;

$pH \downarrow$ = негазовий ацидоз.

Об'ємний вміст O_2 в венозній крові $\uparrow$;

Сатурація у венозній крові $\uparrow$.

Порівняльна характеристика газового складу крові при різних типах гіпоксії наведена в табл. 11.2.

Табл. 11.2. Порівняльна характеристика газового складу крові при різних типах гіпоксії.

Вид гіпоксії	pO_2	pCO_2	АВ-різниця	КЄК	Газові порушення КОР
Гіпоксична	$\downarrow$	$\downarrow$	=	=	Газовий алкалоз
Дихальна	$\downarrow$	$\uparrow$	=	=	Газовий ацидоз
Циркуляторна	=	=	$\uparrow$	=	-
Гемічна	=	=	=	$\downarrow$	-
Тканинна	=	=	$\downarrow$	=	-

ГІПОКСІЯ ЗА ГІПЕРОКСІЇ

Причина: не буває за звичайних умов $\rightarrow$ штучне підвищення кисню у вдихуваному повітрі $\rightarrow$ гіпербарична оксигенація $\rightarrow$ при отруєнні CO, ціанідами, краш-синдромі, істотній анемії, повітряній емболії, серцевій недостатності, в хірургії при травмах, опіках, для прискорення загоювання ран, в авіації.

Патогенез: збільшення вмісту кисню в крові $\rightarrow$ багато АФК $\rightarrow$ активація ПОЛ $\rightarrow$ ушкодження мембран мітохондрій $\rightarrow$ дефіцит АТФ+порушення утилізації кисню $\rightarrow$ **тканинна гіпоксія**.

ЧОМУ ПРИ РДС-СИНДРОМІ (УСКЛАДНЕННЯ КОРОНА-ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ) НЕ МОЖНА ДАВАТИ 100% кисень. Буде дизрегуляторний патологічний процес (ще більший альвеолярний набряк, ще більший ателектаз, ще більше гіалінових мембран $\rightarrow$ ще більше шунтування крові $\rightarrow$ гіпоксія наростає. Тому вміст кисню знижуємо до 50-60%, створюємо позитивний тиск на видиху, щоб не спрацював закон Лапласа (щоб не було ателектазу альвеол). В ідеалі краще провести екстракорпоральне насичення крові киснем.

ГІПЕРБАРИЧНА ОКСИГЕНАЦІЯ

Більшість кисню, що переноситься кров'ю, зв'язується з гемоглобіном, який на **97 %** насичується за стандартного атмосферного тиску. Водночас частина кисню переноситься в розчині, і ця частина збільшується за гіпербаричних умов згідно **ЗАКОНУ ГЕНРІ**. Тканини в стані спокою використовують **5-6 мл кисню** із 100 мл крові, коли відбувається нормальна перфузія. Введення **100 %** кисню при нормобаричному тиску збільшує кількість розчиненого в крові кисню до **1,5 мл/дл**. При **3-х атмосферах** вміст розчиненого кисню становить приблизно **6 мл/дл**, що достатньо для задоволення клітинних потреб у спокої без будь-якого внеску гемоглобіну. Оскільки кисень знаходиться в розчині, він може досягати тих ділянок, де еритроцити можуть не проходити, а також здатний забезпечити оксигенацію тканин за умов порушення концентрації чи функції самого гемоглобіну. **ГБО** збільшує вироблення вільних радикалів кисню, які окиснюють білки та ліпіди мембран, пошкоджують ДНК та гальмують метаболічні функції бактерій. **ГБО** особливо ефективна проти анаеробів та полегшує киснезалежну систему пероксидази, за допомогою якої лейкоцити знешкоджують бактерії.

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ГІПОКСІЇ Етіологічне:

лікування причин (крововтрата, дихальна чи серцева недостатність) вентиляція приміщень поступовий підйом вгору+підтримка норм. тиску в авіації контроль режиму кисневої терапії

Патогенетичне:

киснева терапія невідкладних станів корекція порушень КОР і ВСО застосування антигіпоксантив:

ті що містять сукцинат (**мексидол**)

ті що утворюють сукцинат (**оксибутират натрію**)

креатинфосфат (**неотон**)

компоненти дихального ланцюга мітохондрій → цитохром С (**цитомак**) і убіхінон (**убінон**)

підвищення ефективності кисню, зменшення потреби в кисню (**гіпоксен**)

інгібітори ПОЛ (**предуктал, мілдронат**)

Конспект на тему № 12

«Шок»

ШОК – типовий патологічний процес, що виникає в організмі людини при дії на неї чинників значної інтенсивності ендогенного та екзогенного (травма, гіповолемія, токсемія) походження, спрямований на збереження життєдіяльності серця і головного мозку з характерною тріадою нейроендокринних, гемодинамічних та метаболічних порушень із розвитком у метаболічну стадію **шокових органів: шокової нирки, шокових легень, шокової печінки, шокового кишечника; шокової токсемії, шокової клітини**. Центральною ланкою у патогенезі шоку є розвиток **РВЗ-синдрому**.

Якщо шок починається зразу з розвитку **ДВЗ-синдрому**, такий шок є **первинним**. Якщо ДВЗ синдром розвивається на певному етапі розвитку шоку, але не на його початку, такий шок є **вторинним**.

Термін “**шок**” запропонований в **1795 р. Latta**, у перекладі на українську мову слово shock означає “удар”, “поштовх”.

ТЕОРІЇ ШОКУ (50 ТЕОРІЙ):

1. Нейрогенна теорія. Основоположник Пірогов. **Mitchell** (1864 р.) вважав, що шок виникає в результаті рефлекторного паралічу вазомоторів. Fischer (1870), Richter (1877) виділили торпідну і еректильну форми шоку. Samuel (1882) визначав суть шоку як результат надмірного подразнення чутливих нервів=>рефлекторного гальмування центрів n.vagus, серцевих центрів, дихальних, чутливих і рухових утворень спинного і головного мозку. Підтримували нейрогенну теорію прибічники в Росії та Україні (Пашутін В.В., 1881;Троянов А., 1882; Левшин Л., 1880; Підвисоцький В.В., 1891).

2. Гемодинамічна теорія. В основі патогенезу шоку лежить порушення функції серця і судин. За даними **Mansell-Moulin** (1882 р.) при шоці рефлекторно гальмується і порушується більшість життєво важливих функцій. Слід зауважити, що жваві дискусії між прибічниками нейрогенної та гемодинамічної теорій шоку тривали впродовж 100 років.

3. Теорія жирової емболії (Porter, 1908-1910).

4. Теорія акапнії (Henderson, 1909).

5. Теорія токсемії в різних її варіантах, зокрема ендотоксикова теорія (**Quenu, 1919**): розпад тканин при контузії, вплив продуктів бактеріального гідролізу, дія токсинів мікроорганізмів.

6. Теорія крово- і плазмовтрати (Blalock, 1930-1942)- шок розглядається як наслідок недостатності периферійного кровообігу, зокрема мікроциркуляції в результаті крово- і плазмовтрати.

7. Синтетична теорія шоку (нейро-ендокринно-судинно-метаболічна)- Е.А.Асратян, 1945. У якості рівноправних пускових факторів шоку поряд із надмірною аферентацією вважав крововтрату і токсемію.

8. Теорія серцевої недостатності. У основі патогенезу шоку лежить ↓СОК та ХОК.

9. Гістамінова теорія. Істотне значення надається виділенню гістаміну =>вазодилатація і колапс.

10. Теорія спазму судин стверджує, що катехоламінова вазоконстрикція є основним елементом шоку.

11. Теорія диссемінованої внутрішньосудинної коагуляції рахує тромботичну блокаду мікроциркуляції істотним явищем процесу шоку.

12. Метаболічна теорія підкреслює значення ферментативних і мембранних клітинних розладів, підтвердила роль молочної кислоти в патогенезі шоку.

ВИДИ ШОКУ

1. Геморагічний шок – абсолютно смертельною є крововтрата близько 5% від маси тіла (у нормі ОЦК – 7% від маси тіла). Геморагічний шок у експерименті можна викликати шляхом випускання більше 50% ОЦК, як правило з артерії бедра (3,5% від маси тіла). Розвиток шоквої гіпотензії залежить не тільки від кількості, але і швидкості крововтрати.

2. Травматичний шок – модель **В.Кеннона** полягає в тому, що шок викликають шляхом травмизації м'яких тканин бедра

експериментальних тварин, що викликає масивну жирову емболію і ушкодження крупних судин. **Кулагін В.К.** Моделює травму за допомогою гирі вагою 8 кг при її вільному падінні з висоти 1-1,5 м.

3. Больовий шок – моделюється шляхом різних методів механічного чи електричного подразнення сідничних нервів (Попов В.І., 1938) чи кінцівок тварин імпульсним током (Храброва О.П., 1961; Ільїнський І.А., 1961). Порушення гемодинаміки і гіпотензія розвиваються через 1-2 год за рахунок патологічного депонування крові.

4. Плевропульмональний шок – моделюють на кроликах, визиваючи односторонній пневмоторакс, а також через розріз у міжреберному просторі корцангом із марлевым тампоном входять в грудну порожнину і подразнюють корінь легені впродовж 3-5 хв з такими ж переривами до тих пір поки період загального збудження не зміниться торпідною фазою шоку.

5. Вісцеральний шок – викликають у тварин після вскриття черевної порожнини і механічного подразнення петель кишечника та потягування за брижу.

6. Шок за тривалого здавлювання м'яких тканин моделюють шляхом накладання на м'які тканини бедра тварин лещата, в яких роблять жолоби для попередження переломів бедра. Лещата накладають терміном від 4 до 12 год. Більше 12 год не доцільно, так як розвивається сухий некроз і самоампутація кінцівок у щурів. Краш синдром виникає після того як лещата знімають за рахунок істотної токсемії внаслідок масивного некрозу м'язів.

7. Турнікентний шок - навколо верхньої третини бедра кроликів на 6-8 год накладають жгут з резинової трубки. Після того як його знімають розвивається типовий шок із гіпотензією та іншими розладами.

8. Моделювання шоку за Ноблем-Колліпом (1943) – запропонували апарат, що включає в себе 4 металічних бпрпбани $d = 40$ см, які обертаються за рахунок електромотору, є рахівник кількості обер-тів. Кожний барабан має всередині 2 подовжні виступи висотою 5 см та дверцята для поміщення чи вилучення

щурів. Перед поміщенням у барабан тваринам липким пластирем звязують передні і задні кінцівки, що обмежує їх рухливість. При обертанні барабану щур піднімається виступом на висоту 30 - 35 см після чого падає і отримує травму. Визначають DL₅₀ (300 - 500 обертів), DL₁₀₀ (800 - 900 обертів).

9. Опіковий шок. Виникає при дії на організм високої температури (полум'я, гаряча рідина, сонячне, кварцеве чи іонізуюче опромінення). Шок розвивається, якщо площа поверхневого опіку переважає **10 - 20%, а глибокого 5 - 10% площі тіла**, яку розраховують за правилом «**дев'яток**» (верхні кінцівки **9%** поверхні тіла, нижні кінцівки, передня і задня поверхні тулуба по **18%**, голова - **9%**) чи за «**правилом долоні**» - площа кисті $\approx$ **1%** поверхні тіла.

10. Анафілактичний шок - в основі його лежить генералізована алергічна реакція за механізмом гіперчутливості негайного типу. При цьому звільняються в великій кількості: гістамін =>вазодилатацію і колапс; серотонін =>спазм венул =>зниження ЦВТ і повернення крові до серця; брадикінін =>підвищення проникливості капілярів для білка =>набряк. ПРСА =>спазм бронхіол.

11. Ендотоксинний (септичний) шок розвивається при сепсисі дії токсинів E.coli, сальмонельозного ендотоксину. При цьому первинні циркуляторні розлади починаються з відкриття під впливом бактеріальних токсинів А-В шунтів. За цих умов виникає парадоксальна ситуація, при якій на фоні високого загального кровотоку на периферії і низького судинного опору в капілярну сітку надходить менша кількість крові => гіпоксія, яка підсилюється істотним зниженням споживання кисню клітинами під впливом бактеріальних токсинів.

12. Кардіогенний шок розвивається в результаті істотної недостатності скоротливої функції серця за рахунок вираженого ушкодження міокарда (інфаркт). Близько у 12-15% хворих на інфаркт міокарда має місце кардіогенний шок, який розвивається приблизно через 12-18 год після закупорювання вінцевих судин. Симптоми: гіпотонія 60-80 мм рт.ст., пульс щуплий і аритмічний. Ознаки несприятливого прогнозу: часті

шлуночкові екстрасистולי, повна А-В блокада, фібриляція передсердь, тахікардія більш як 130 уд/хв.

Узагальнююча схема патогенезу шоку наведена на рис. 12.1.



Рис.12.1. Патофізіологічні та клінічні стадії шоку.

НЕЙРОЕНДОКРИННА СТАДІЯ характеризується тим, що неадекватне надмірне подразнення різноманітних ектеро-, інтеро-, пропріорецепторів призводить до **надмірної аферентації і перезбудження ЦНС**. Зазначене супроводжується мовним і руховим збудженням, має місце тривога, хворий різко реагує навіть на звичайний дотик. **Шкіра є блідою із-за спазму судин**, зіниці розширені. Може спостерігатися сильний головний біль, свербіж шкіри, пітливість. Має місце **гіперактивація симпатoadреналової системи і системи гіпоталамус-гіпофіз-кіркова речовина наднирників** => активація функції системи кровообігу: тахікардія, **↑АТ**, **тахіпное**, **↑альвеолярної вентиляції**, спостерігається **еритроцитоз** за рахунок викиду крові з депо.

ГЕМОДИНАМІЧНА СТАДІЯ ШОКУ

Порушення системної гемодинаміки характеризується 3 ознаками: **гіповолемія** -↓ОЦК, ↓СОК, ↓АТ. Людина зберігає життєдіяльність при ↓функції печінки на **80-90%**, нирок на **75 %**, дихальної функції на **55%**, зниженні маси еритроцитів на **70-75%**, але настає смерть при зниженні ОЦК більше як на **30%**, чи ушкодженні більше як **40%** м'язової маси міокарда лівого шлуночка при інфаркті міокарда з розвитком кардіогенного шоку.

Централізація кровообігу: гіперактивація симпато-адrenalової системи =>↑адреналіну і норадреналіну в крові. Дія катехоламінів на артеріоли **α-рецептори** =>спазм судин більшості органів, включаючи судини нирок за виключенням судин серця і головного мозку де має місце вазодилатація. Стимуляція **β₁-рецепторів серця** => **↑АТ, ↑СОК, ↑√ серцевих скорочень**. Зниження кровотоку в нирках призводить до активації **РААС** =>↑продукції **ангіотензину II** (сильний вазоконстриктор) => **↑спазм артеріол**. Водночас при шоку має місце і **спазм венул** (дія серотоніну) => ↓венозного повернення крові до серця => ↓СОК, ↑√ серцевих скорочень і починає знижуватися АТ. ↓СОК викликає зменшення подразнення барорецепторів дуги аорти і каротидного синусу => **↓вплив депресорного рефлексу** => ще більше наростає спазм артеріол. Таким чином, за умов централізації системного кровообігу, з боку мікроциркуляції спостерігається генералізований спазм артеріол- це є **1) адренергічна стадія** порушень периферійного кровообігу при шоку. За рахунок централізації кровообігу при шоку у хворих майже у всі стадії шоку зберігається свідомість.

Початок **децентралізації** системної гемодинаміки характеризується заміною **1) адренергічної стадії** порушень периферійної гемодинаміки – **2) атонічною стадією**. Про важливість цієї стадії у патогенезі шоку свідчить той факт, що останнім часом виділяють **вазодилататорний шок** як окремий вид шоку. Розвитку атонії сприяють вазодилататорні простагландини: **ПГЕ₂, ПГІ₂**, активація **АТФ-чутливих калієвих каналів (K_{ATФ} - канали)**, підвищення синтезу **оксиду азоту (II)** і дефіцит АДГ (вазопресину). Для усвідомлення механізму атонії, слід проаналізувати механізм вазоконстрикції. All чи

норадреналін зв'язуються з рецепторами на поверхні гладеньком'язевих клітин судин → активують їх і за рахунок вторинних месенджерів (**G-білки**) → ↑ концентрацію іонів кальцію в цитоплазмі → **Ca⁺⁺** зв'язується з **кальмодуліном** → цей комплекс активує **кіназу**, яка **фосфорилює регуляторний легкий ланцюг міозину** => активацію його АТФ-ази актином → зумовлює рух міозинових перехрестних містків вздовж актинових філаментів => скорочення м'язевого волокна. Ефект вазодилататорів (**α-ПНУГ, NO**) пов'язаний з активацією кінази, яка взаємодіє з міозиною фосфатазою, остання в свою чергу **дефосфорилює міозин** і таким чином попереджує м'язеве скорочення. Слід зауважити, що в атонічну стадію має місце не тільки патологічна вазодилатація, але і спостерігається **резистентність до вазопресорів**, що зумовлено **гіперполяризацією мембрани** гладенько-м'язевих судин у виникненні якої провідна роль належить **K_{ATP} – каналам** – їх акти-вації (**гіпоксія, лактат, ацидоз**). Також їх активують **α-ПНУГ, аденозин. NO** також може активувати **K_{ATP} – канали за участю цГМФ**. NO відіграє істотну роль у розвитку глибокої вазодилатації, особливо за септичного шоку, так як **ендотоксин і ФНП α** активують **кальційнезалежну NO-синтазу** в гладеньком'язевих клітинах судин. Даний фермент також активують: **IL-1 β , IL-6, інтерферон- γ , аденозин**. Безпосередній вазодилататорний механізм NO при ВДШ пов'язаний з активацією фосфатази легких ланцюгів міозину, а також за рахунок активації **K_{ATP} – залежних каналів**.

Роль K_{ATP} – каналів, чутливих до рівня цитоплазматичного Ca⁺⁺. При ↑ внутрішньоклітинного **Ca⁺⁺** → **K_{Ca⁺⁺}** - канали відкриваються => **гіперполяризація мембрани** => закриває **потенціалзалежні Ca⁺⁺ - канали** і попереджує підтримку **вазоконстрикції**, чим пояснюється **резистентність судин до вазопресорів**. Таким чином, за рахунок ↑ чинників з вазодилататорним механізмом дії і зниження чутливості судин до вазоконстрикторів розвивається децентралізація кровообігу. У нормі відкриті тільки **20% капілярів**, при шоку відкриті всі **100%**. Крім того має місце **патологічна секвестрація крові**. До вазодилататорів будуть більш чутливі **А-В-анастомози**, через які циркулює кров, минуючи мікроциркуляторне русло. Крім того, кров **ретроградно заповнює капіляри** і частина крові вилучається з мікроциркуляції. Тобто **без крововтрати при шоку**

знижується ОЦК. У ділянках секвестрації (патологічного депонування крові) має місце **сладж, стаз, прогресуюча гіпоксія, ацидоз, активація ПОЛ, ОМБ, спостерігається набряк** у результаті $\uparrow$ проникливості стінки капіляру для білка, активація ферментів лізосом (рис.12.2).

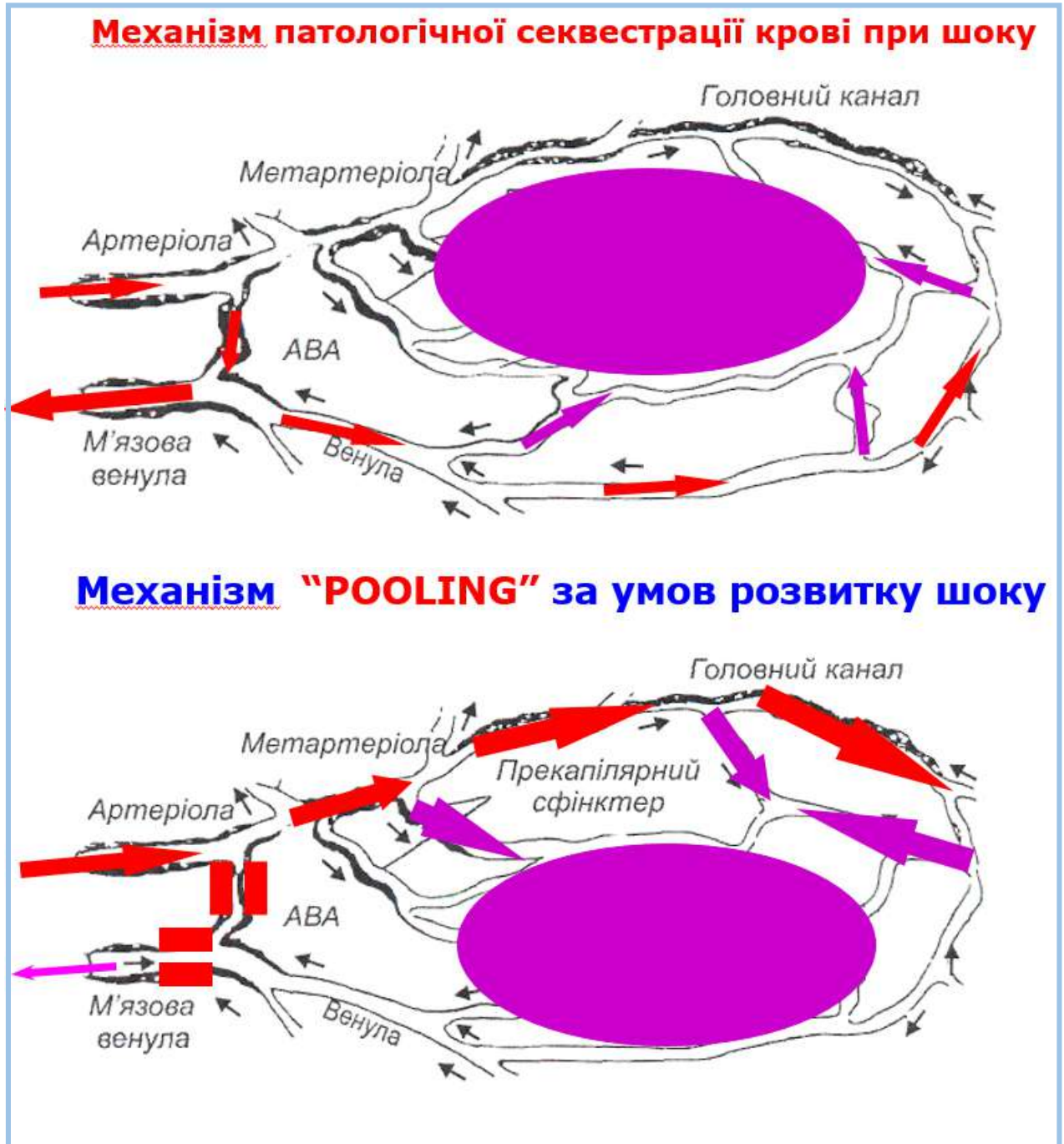


Рис. 12.2. Патофізіологія патологічного депонування крові за шоку.

За рахунок вазодилатації, відкриття 100% капілярів, не чутливості судин до вазоконстрикторів, патологічного депонування крові прогресує децентралізація кровообігу і виникає пряма загроза для серця і головного мозку. За цих умов розвивається ДВЗ (РВЗ, ДВС, РВС, тромбогеморагічний)-синдром, як спроба за рахунок периферійного масивного тромбозу централізувати кровообіг.

АКТИВУЮТЬ ДВЗ СИНДРОМ:

- виділення **тканиного тромбопластину (III фактор)** при опіковій хворобі, краш-синдромі, травмі і ін. (**зовнішній механізм згортання крові**),
- активація **XII фактора Хагемана** (катехоламіни, ацидоз, ушкодження ендотелію, токсини бактерій),
- внутрішньосудинний гемоліз => звільнення **еритроцитарного і тромбоцитарного тромбопластинів**,
- генералізована активація **кінінової системи і системи комплементу** при анафілактичному шоку,
- **емболія навколоплідними водами** при акушерській патології,
- виділення **ФНПа**,
- за активації **ПОЛ => ↑TxA₂** → адгезія і агрегація тромбоцитів → спазм судин,
- сприяють активації ДВЗ синдрому явища **стазу і сладжу**,
- розпад злоякісних пухлин => звільнення **тканинного тромбопластину**.

Характеристика стадій ДВЗ –синдрому наведена на рис. 12.3.



Рис. 12.3. Патогенез стадій ДВЗ-синдрому.

ДІАГНОЗ ДВЗ СИНДРОМУ МОЖНА СТАВИТИ:

- за умов зниження тромбоцитів до **$90 \cdot 10^9/\text{л}$** ;
- зниження фібриногену до **1 г/л**;
- зниження протромбінового індексу до **45%**;

Розрізняють **3 види ДВЗ синдрому** за характером розвитку I стадії:

1. Домінуюча **активація гіперкоагуляції** за рахунок факторів згортання крові;
2. Домінуюча **активація тромбоцитарно-судинного гемостазу** (адгезія і агрегація тромбоцитів);
3. **Змішана** форма.

Ключові ланки патогенезу шоку наведені на рис. 12.4.

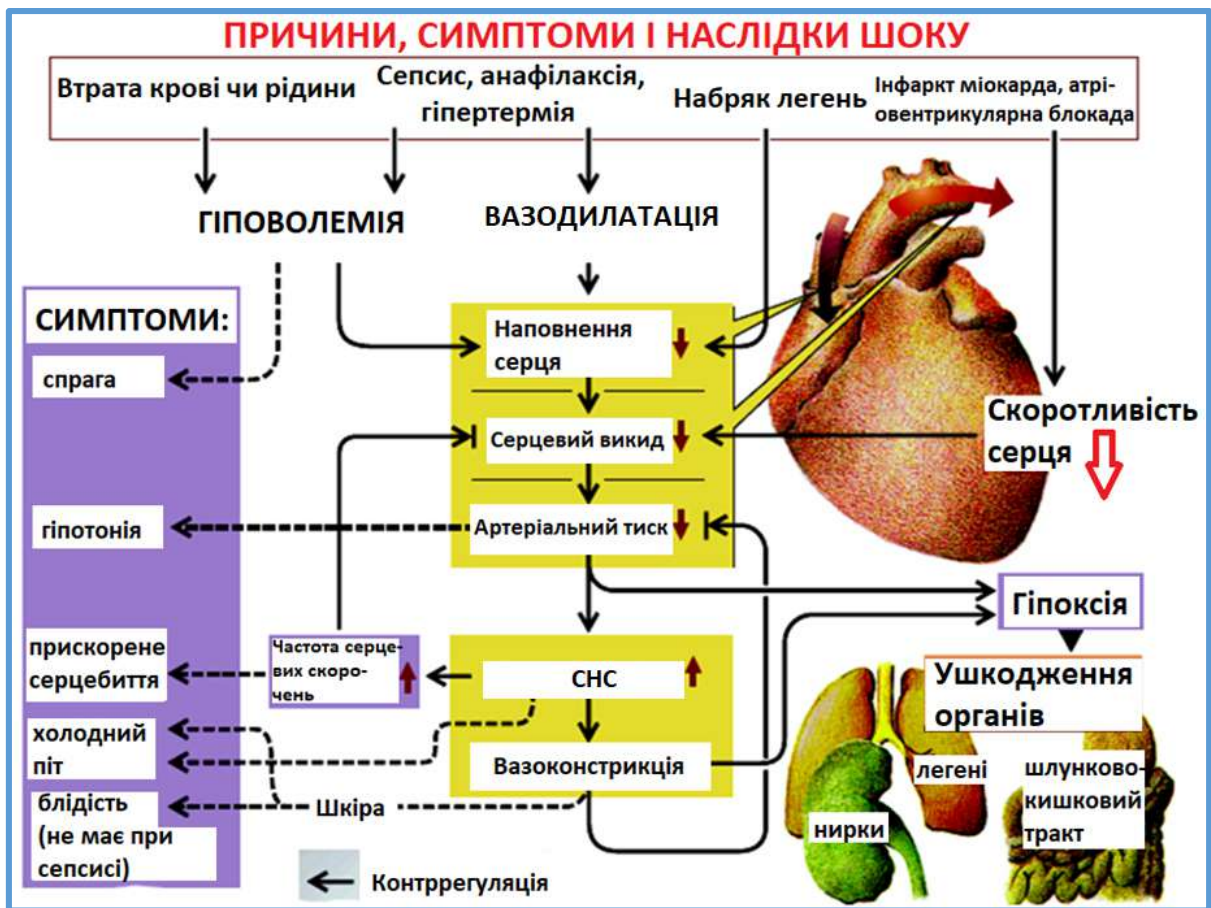


Рис. 12.4. Ключові ланки патогенезу шоку.

Динаміка виділення цитокінів за розвитку шоку наведена на рис. 12.5.

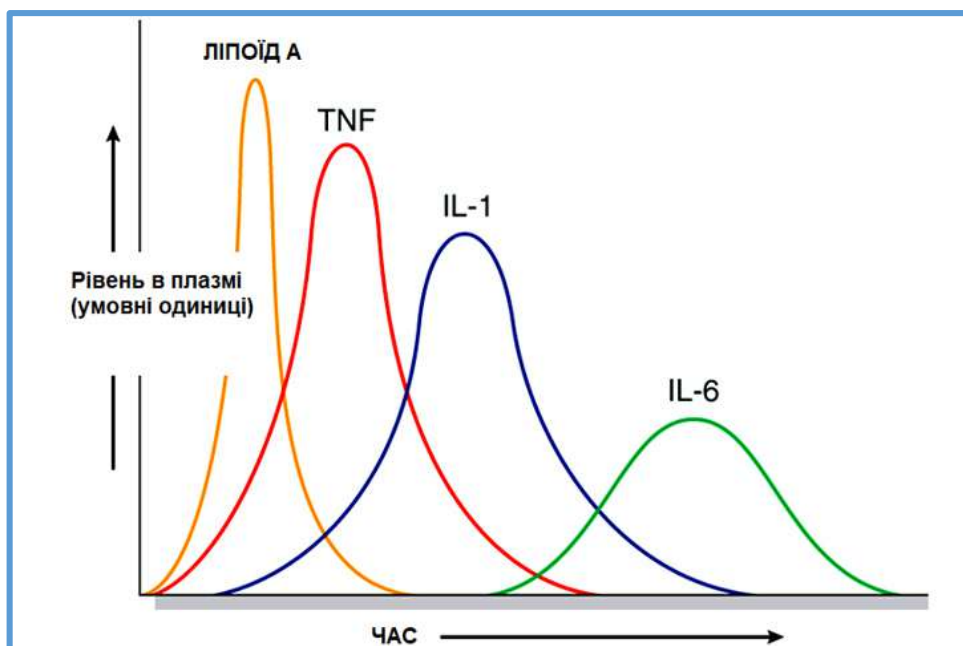


Рис. 12.5. Динаміка виділення цитокінів за розвитку шоку.

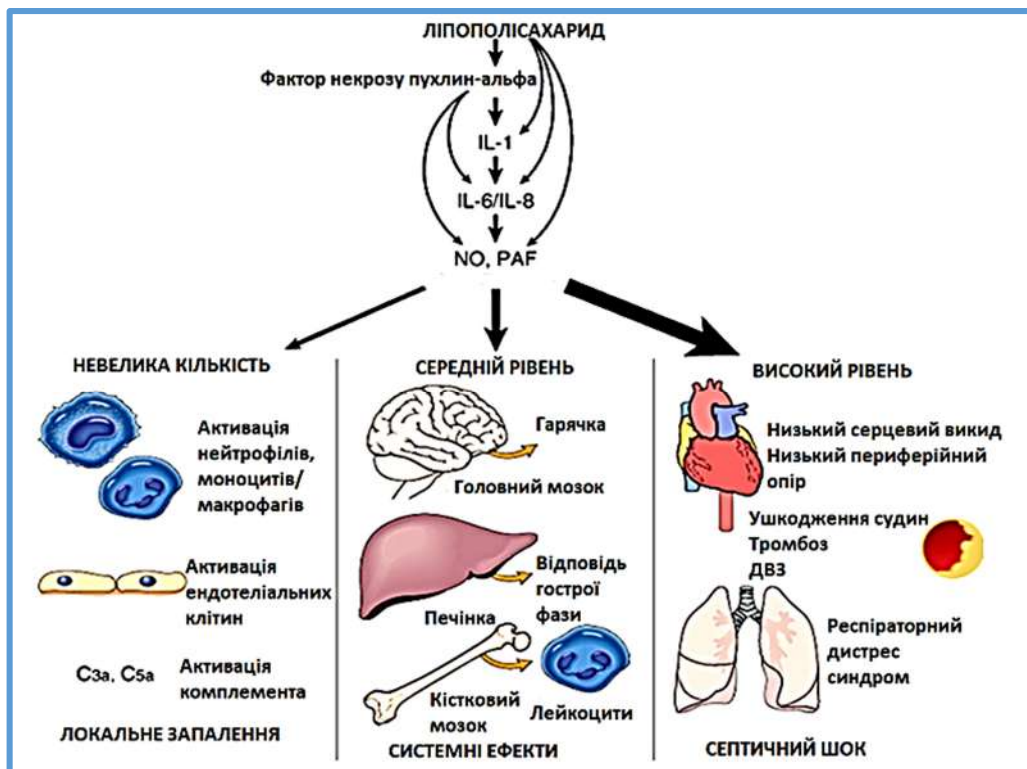


Рис. 12.5. Динаміка виділення цитокінів за розвитку шоку (продовження).

Формування великих та малих вадних кіл за розвитку шоку продемонстровано на рис. 12.6.

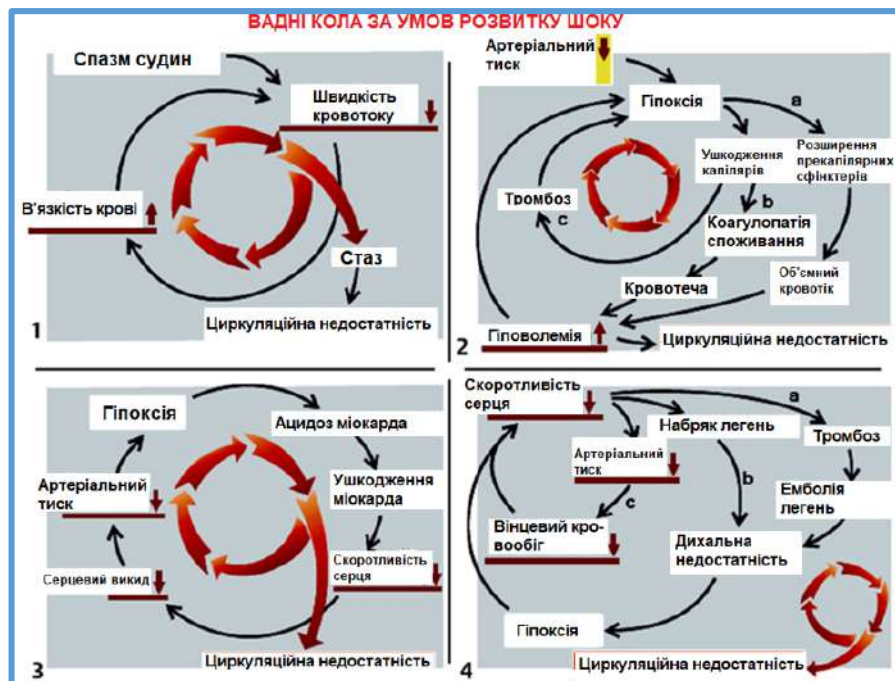


Рис. 12.6. Формування великих та малих вадних кіл за розвитку шоку.

МЕТАБОЛІЧНА СТАДІЯ ШОКУ

Порушення мікроциркуляції → гіпоксія → ↓циклу Кребса → активація анаеробного гліколізу → ацидоз → гіперкаліємія → активація ПОЛ → активація ферментів лізосом, розвиток набряку та гіпергідратації клітин, гіпоглікемія, ретенційна азотемія із збільшенням концентрації креатиніну і сечовини в крові, ↓активності церулоплазміну. Внаслідок розладів метаболізму має місце дистрофія органел, клітин, розвиток некрозу частини клітин.

Ушкодження декількох органів при шоці з недостатністю їх функцій зумовлюють **синдром поліорганної недостатності**.

Слід зауважити, якщо не має ураження органів при шоку – летальність складає – **1,3%**,
уражений **1** орган – **15,8%**,
2 органи – **62,5%**,
4 і більше органів – **100%**.

ШОКОВІ ЛЕГЕНІ

За розвитку шоку вже з перших стадій має місце **метаболічний ацидоз**, який компенсується по типу **респіраторного алкалозу** за рахунок гіпервентиляції (**pCO₂ артеріальної крові менше 40 мм рт.ст. чи 5,35 кПа**), коли розвиваються **шоківі легені** до **метаболічного ацидозу** додається **респіраторний ацидоз**, тобто не тільки рН знижується менше **7,4**, але і **pCO₂** зростає більше як **40 мм рт.ст. чи 5,35 кПа**. Патоморфологічно шоківі легені – це фактично **РДС**. Етапи розвитку (рис.12.7):

- 1) лейкоцитарно-тромбоцитарні конгломерати у судинах легень,
- 2) ушкодження судинного ендотелію,
- 3) інтерстиційний набряк,
- 4) набряк періартеріальних і перібронхіальних просторів,
- 5) ушкодження пневмоцитів I і II порядку,
- 6) набряк альвеол,
- 7) у частині альвеол – ателектаз,

8) частина альвеол в стані нормального функціонування + гіалінові мембрани.

Шоківі легені **резистентні до кисневої терапії 100% киснем**. Останню проводять при більш низьких концентраціях кисню із збереженням позитивного тиску на видошу. Кровообіг в легенях відбувається навколо альвеол у стані набряку та ателектазу – **шунтування крові**.

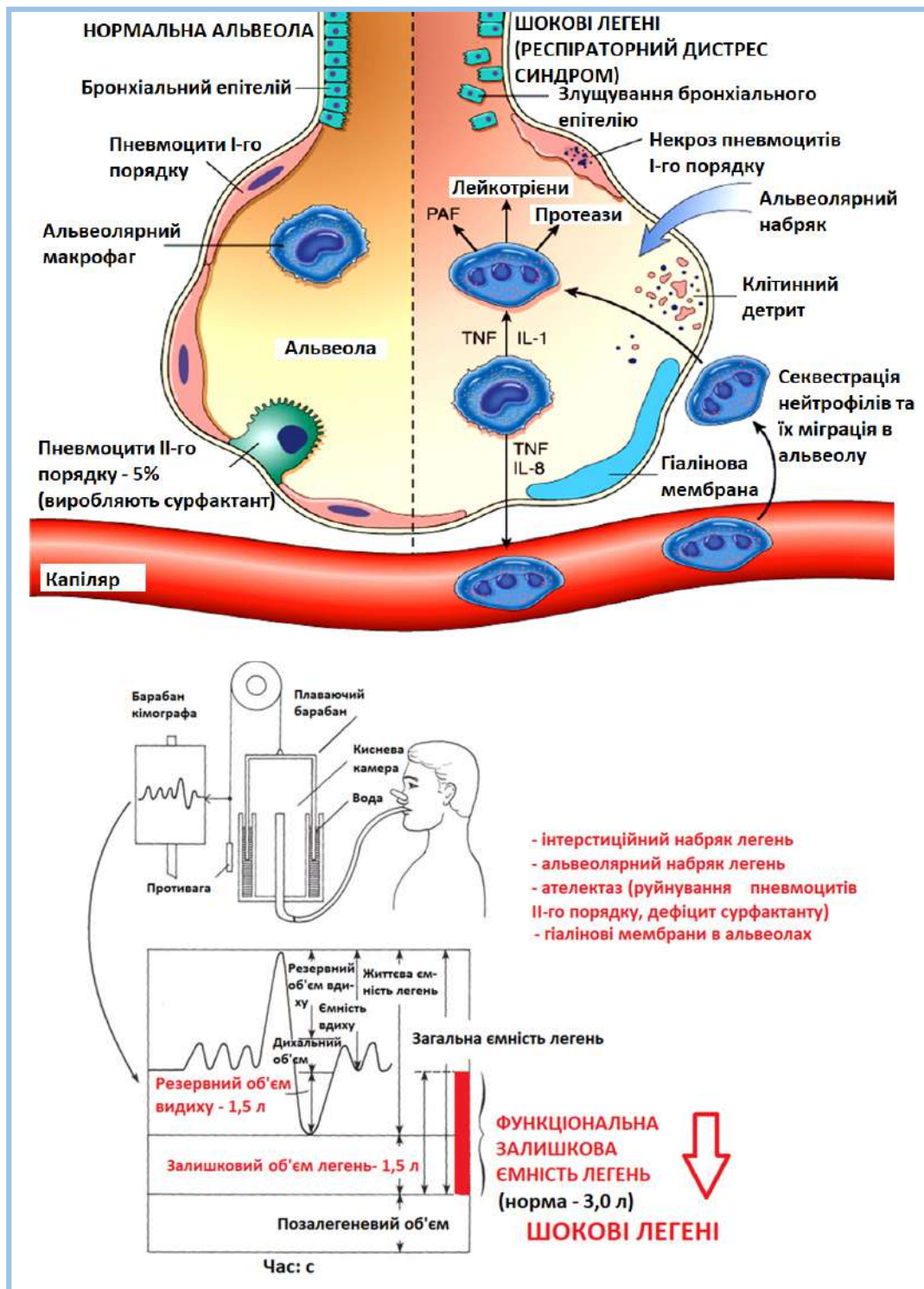


Рис. 12.7. Шоківі легені (РДС).

Патогенез шокової нирки представлено на рис. 12.8., а шокової печінки на рис. 12.9.

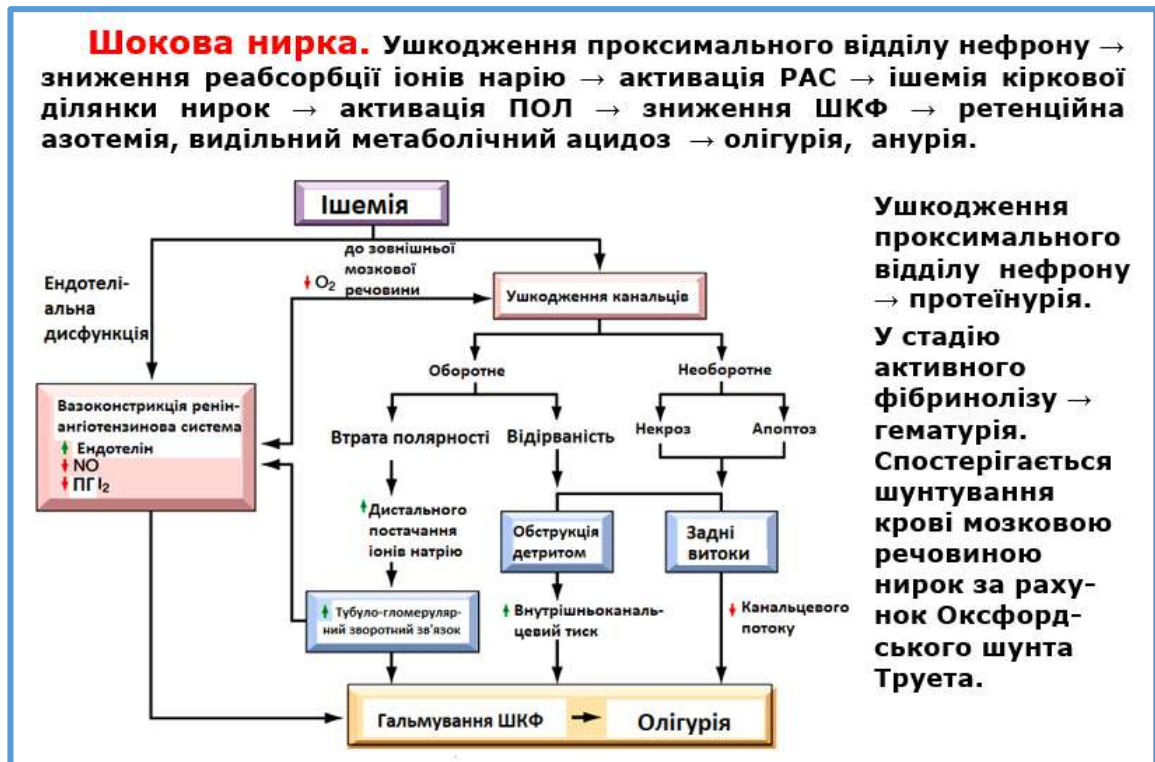


Рис. 12.8. Шокова нирка



Рис. 12.9. Шокова печінка.

ШОКОВИЙ КИШЕЧНИК – порушення секреторної, моторної і бар'єрної функцій, гіпоксія, набряк стінки, розвиток дисбактеріозу, збільшення утворення токсинів і їх попадання в кров, так як порушений також бар'єр печінки. Це є синдром **транслокації**.

ШОКОВА ТОКСЕМІЯ. Токсичну дію при шоку проявляють: **гістамін, серотонін, кініни, ацетилхолін, катехоламіни, продукти розпаду білків** під впливом ферментів лізосом – це речовини із **середньою молекулярною масою**; токсини, що утворюються в кишечнику: **фенол, індол, скатол, аміак**; мікроорганізми та їх токсини (**ендотоксин**); метаболіти, що утворюються в клітинах: **молочна кислота, кетонові тіла, аденозин, іони калію**.

ШОКОВА КЛІТИНА. Цілий комплекс розладів метаболізму викликають порушення функції клітин при шоці: активація ПОЛ, ОМБ, ферментів лізосом, метаболічний ацидоз, гіпоглікемія, гіпергідратація клітин, підвищене надходження іонів кальцію в цитоплазму. Спостерігається активація всіх відомих механізмів ушкодження клітини: **ліпідна, кальцієва, осмотична, протеїнова, нуклеїнова тріади**, некробіоз.

Практичні навички з теми № 13:
“Типові патологічні процеси”

Актуальність теми: Необхідно усвідомити, що типові патологічні процеси розвиваються за однаковими законами незалежно від особливостей причини, виду біологічного об'єкта, чи локалізації патологічного процесу. Типові патологічні процеси вивчають хворобу на **III рівні абстракції**, що є справедливим для будь-якої нозології (**II-го рівня абстракції вивчення хвороби**) та для будь-якого пацієнта (**I-го рівня**), які супроводжуються порушеннями клітини, мікроциркуляції, периферійного кровообігу, запаленням, розвитком гарячки, гіпоксії чи шоку.

Тривалість заняття: 2 год

Цілі:

Знати: механізми розвитку типових патологічних процесів: ушкодження клітини, типових порушень мікроциркуляції, периферійного кровообігу, запалення, гарячки, гіпоксії, шоку.

Вміти: використовувати методологічне значення механізмів розвитку типових патологічних процесів: ушкодження клітини, типових порушень мікроциркуляції, периферійного кровообігу, запалення, гарячки, гіпоксії, шоку для аналізу клінічних ситуацій і тестових завдань Крок 1 та АМПС.

Практична частина: Аналіз тестових завдань **Крок 1 та АМПС** (Патофізіологія. Збірник тестових завдань для підготовки до складання етапу 1 ЄДКІ для студентів 3 курсу спеціальності 222 “Медицина”: електронний навчальний посібник. Укладачі: Роговий Ю.Є., Ходоровський В.М., Ліснянська Н.В., Слободян К.В., Дорошко В.А., Ходоровська А.А., Колеснік О.В., Перепелюк М.Д. Чернівці: БДМУ, 2024. **С. 57-99, С.145-150.**)

Контрольні питання:

1. Пошкодження клітини, принципи класифікації. Некроз, апоптоз, їх ознаки. Роль аутофагії та сиртуїнів у захисті від ушкодження клітини.
2. Механізми клітинного пошкодження: ліпідні, кальцієві, ацидотичні, електролітно-осмотичні, протейнові, нуклеїнові. Роль ліміту Гайфліка в ушкодженні клітини.

3. **Механізми клітинного захисту і адаптації клітин до дії пошкоджуючих факторів.**
4. **Артеріальна і венозна гіперемії: визначення поняття, прояви, види, причини і механізми розвитку, варіанти завершення і наслідки. Механізм ціанозу і набряку при венозній гіперемії.**
5. **Ішемія: визначення поняття, прояви, види, причини, механізми розвитку, наслідки. Механізми ішемічного пошкодження клітин. Синдром ішемія – реперфузія. Синдром no-reflow.**
6. **Тромбоз: визначення поняття, види тромбів. Причини, механізми, наслідки тромбоутворення.**
7. **Емболія: визначення поняття, види емболів. Особливості патогенезу емболії великого і малого кіл кровообігу, системи ворітної вени. Роль D-димера в розвитку тромбоемболії.**
8. **Стаз: визначення поняття, види, причини, патогенез, наслідки.**
9. **Порушення мікроциркуляції, класифікація. Сладж - синдром: визначення поняття, причини і механізми розвитку. Порушення місцевого лімфообігу, види, причини і механізми розвитку. Капіляро-трофічна недостатність.**
10. **Запалення: визначення поняття, принципи класифікації. Проблема переходу гострого запалення в хронічне. Загальні прояви та місцеві ознаки запалення. Етіологія запалення.**
11. **Патогенез гострого запалення, стадії. Поєднання патологічних та пристосувально-компенсаторних змін в динаміці гострого запалення. Первинна і вторинна альтерація, причини, механізми.**
12. **Зміни місцевого кровообігу при запаленні (за Ю.Конгеймом). Патогенез окремих стадій судинної реакції у вогнищі гострого запалення.**
13. **Ексудація в осередку запалення, її причини і механізми. Фази підвищення проникності судинної стінки. Види ексудатів.**
14. **Еміграція лейкоцитів в осередку запалення. Послідовність, причини і механізми еміграції лейкоцитів. Роль лейкоцитів у розвитку місцевих та загальних проявів запалення. Механізми знешкодження мікробів лейкоцитами.**

15. **Порушення обміну речовин в осередку запалення. Фізико-хімічна теорія Шаде. Механізм формування запального бар'єру.**
16. **Медіатори запалення, їх класифікація. Механізми утворення та біологічної дії плазмових медіаторів запалення. Протизапальні медіатори.**
17. **Медіатори запалення клітинного походження; характеристика їх біологічних ефектів.**
18. **Проліферація клітин в осередку запалення, її механізми. Механізми мітогенної дії факторів росту і цитокінів. Регенерація та фіброплазія як способи заживлення. Загоювання рани первинним і вторинним натягом.**
19. **Роль реактивності організму в розвитку запалення. Зв'язок між патологічною імунною відповіддю і запаленням. Вплив гормональних чинників на запалення. Роль інфламасоми в патогенезі системного низькоінтенсивного запалення.**
20. **Гарячка: визначення поняття, принципи класифікації. Зв'язок між гарячкою і запаленням. Види пірогенів. Утворення пірогенів при інфекції, асептичному ушкодженні та імунних реакціях. Хімічна природа і походження вторинних пірогенів, механізм їх дії.**
21. **Гарячка: стадії розвитку, зміни терморегуляції, обміну речовин та фізіологічних функцій. Захисне значення та патологічні прояви гарячки. Принципи жарознижувальної терапії. Поняття про піротерапію.**
22. **Основні відмінності між гарячкою, екзогенним перегріванням та іншими видами гіпертермії. Гарячка та інтоксикація.**
23. **Недостатність лімфатичної системи: механічна, динамічна та резорбційна недостатність.**
24. **Інтраваскулярні, трансмуральні та екстраваскулярні порушення мікроциркуляції.**
25. **Патофізіологія ранньої та пізньої фаз підвищення проникності судинної стінки для білка.**
26. **Чотири стадії тромбоцитарно-судинного гемостазу. Роль у розвитку тромбозу. Спадкові порушення тромбоцитарно-судинного гемостазу.**
27. **Роль D-димеру в розвитку тромбоемболії легеневої артерії за РДС.**

28. Патогенез пентади Цельса-Галена, тріади Герлаха.
29. Механізми впливу осередку запалення на організм. Патогенез гарячки, лейкоцитозу, зміщення лейкоцитарної формули вліво, зростання С-реактивного білка, диспротеїнемії, прискорення ШЗЕ.
30. Патофізіологічне обґрунтування класифікації запалення. Особливості розвитку запалення за крупозної пневмонії та в суглобах опорно-рухового апарату.
31. Патофізіологічний аналіз стадій гарячки. Механізми формування різних типів температурних кривих за розвитку гарячки.
32. Патофізіологія змін в органах і системах за розвитку гарячки.
33. Патофізіологічне обґрунтування гіпоксії як типового патологічного процесу. Показники кисневого забезпечення, їх зміни при різних типах гіпоксії. Крива дисоціації оксигемоглобіну, її зміщення вліво та вправо.
34. Гіпоксія: визначення поняття, класифікація, етіологія, патогенез. Патологічні зміни та пристосувально-компенсаторні реакції при гіпоксії. Пульсоксиметр.
35. Етіологія і патогенез тканинної гіпоксії. Механізм адаптації клітин до хронічної гіпоксії. Принципи терапії гіпоксії. Можливі негативні наслідки кисневої терапії.
36. Механізм колапса та циркуляційної гіпоксії за введення інтубаційної трубки в правий бронх. Роль рефлексів Ейлера-Лільєштрандта та Бецольда-Яриша.
37. Шок як типовий патологічний процес. Теорії шоку. Види шоку. Патогенез ДВЗ-синдрому. Механізм патологічної секвестрації крові в гемодинамічну стадію шоку. Стадії шоку (клінічні, патофізіологічні). Первинний і вторинний шок. Шокові органи. Шокова клітина. Шокова токсемія.

Конспект на тему № 14

"Порушення водно-сольового обміну"

УНІКАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ВОДИ

1. Молекула води - це **ДИПОЛЬ** (атоми водню розміщені по відношенню до атома кисню під кутом **104,5°**) за рахунок цього вода- **ХОРОШИЙ РОЗЧИННИК** (рис. 14.1).

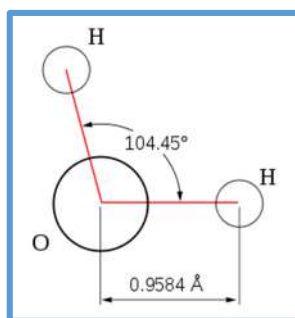


Рис. 14.1. Будова молекули води.

2. Молекули води зв'язані між собою **водневими зв'язками**, час напівжиття останніх складає **$10^{-10} - 10^{-11}$ с** (рис. 14.2).

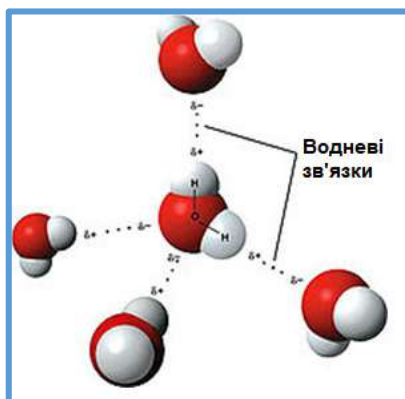


Рис. 14.2. Водневі зв'язки.

3. Групи молекул води, що об'єднані між собою водневими зв'язками утворюють **КЛАСТЕРИ** (рис. 14.3).

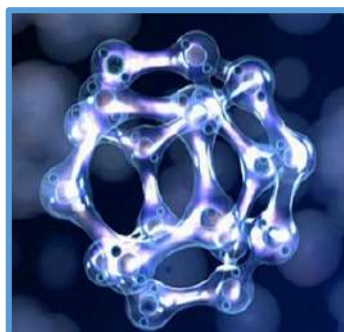


Рис. 14.3. Кластер молекул води.

4. Істотно висока теплоємність води пояснюється тим, що більша частина енергії тепла спрямовується на розрив водневих зв'язків кластерів, а менша йде на зростання кінетичної енергії молекул.

5. За рахунок наявних водневих зв'язків, вода здатна переносити H^+ на значну відстань, практично миттєво, без істинного переносу H^+ , що важливо для забезпечення тканинного дихання.

6. Для води характерною є висока теплота пароутворення.

7. Низька ступінь іонізації.

8. Біологічна пам'ять води.

Не можна пити водогінну воду, оскільки **хлорорганічні токсини**, які утворюються при цьому **блокують будь-які види рецепторів**, що призведе до порушень більшості регуляторних процесів в організмі.

Життя за даними академіка **Гончарука В.В.** існує в межах концентрації дейтерію від **90 до 200 ppm**, тобто за наявності від **90 до 200 молекул HDO** на **1000000 молекул H₂O**; де **H** – ізоотп протію, а **D** – ізоотп дейтерію. Отже, можна виділити ділянку найбільшої адаптації і прояву компенсаційних можливостей організму в межах від **130 до до 160 молекул HDO на 1000000 молекул H₂O** та верхню і нижню перехідну ділянку зниженої адаптації.

Застосування води насиченої молекулярним воднем за рахунок високої проникності молекулярного водню із системним утворенням **оксиду азоту (II)** із-за нейтралізації **пероксинітриту** в ділянках ішемії, запалення, дає змогу забезпечити надходження лікарських препаратів до проблемних ділянок організму.

ВОДА В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ ІСНУЄ В 3 ФОРМАХ:

1. Вільна або мобілізаційна вода.
2. Вода зв'язана з колоїдами.
3. Конституційна чи структурна вода.

ЗАГАЛЬНА ВОДА ДОРΟΣЛОЇ ЛЮДИНИ - 60% ВІД МАСИ ТІЛА

Ембріон - **95%** води. Новонароджений - **83%** води. У віці 9 років вміст води такий самий як і у дорослої людини. Після **40 років** знижується загальний вміст води за рахунок внутрішньоклітинного сектора. У віці **60 років** у чоловіків вода – **51,5%**, у жінок- **45,5%**. М'язи - **50%** загальної води, скелет – **12,5 %**, шкіра – **6,25%**, кров – **5%**.

Вода характеризується інтенсивним обміном, оскільки надходження води в організм не є постійним, а розподіл по секторам регулюється чітко.

70% води виходить за межі судинного русла впродовж **1 хв.** Повний обмін води між кров'ю і інтерстицієм відбувається за **20 хв.**

Поверхневий натяг внутрішньоклітинної води не високий – **43 дин/см²** (рис. 14.4), водночас поверхневий натяг водопровідної води - **73 дин/см²**, для людини енергетично обгрунтовано вживання води структурованої із невисоким поверхневим натягом.

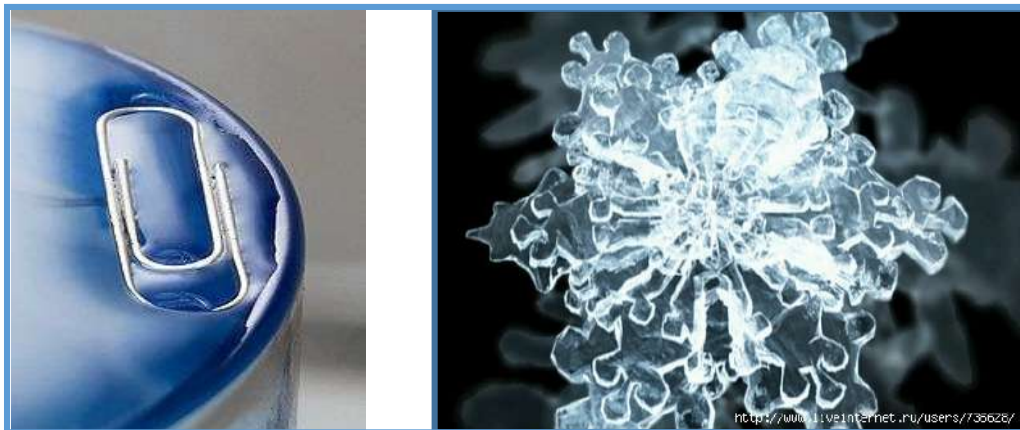


Рис. 14.4. Структурована вода. Поверхневий натяг - **43 дин/см²**. ФОТО ЕМОТУ МАСАРУ.

Розподіл води по секторам наведено на рис. 14.5.

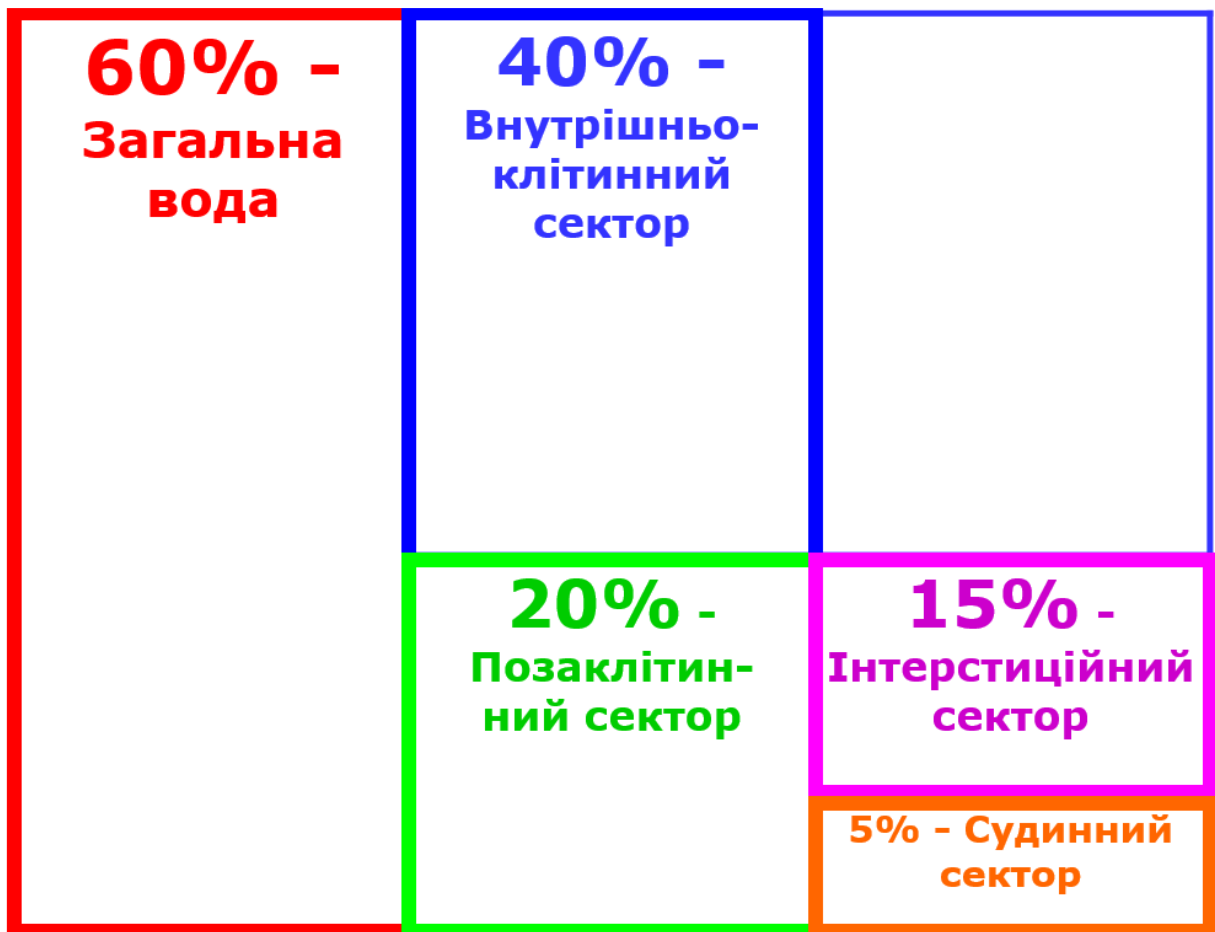


Рис. 14.5. Розподіл води по секторам.

Іони натрію (Na^+) - СКЕЛЕТ ПОЗАКЛІТИННОГО ПРОСТОРУ.

ОСМОТИЧНИЙ ТИСК визначається згідно закону **ВАНТ-ГОФА**: $\pi = nCRT$, де n -константа дисоціації молекул розчинених речовин; C - концентрація розчиненої речовини; R - газова константа; T -температура в градусах Кельвіна. Осмотичний тиск не залежить від таких властивостей розчинених речовин, як їх розмір та валентність.

ОСМОТИЧНИЙ ТИСК позаклітинної рідини (285-300 мосм/кг) – визначається сумою всіх електролітів катіонів і аніонів, які здатні утримувати воду: 1. Na^+ - 142 мосм/кг, 2. Cl^- - 105 мосм/кг, 3. HCO_3^- - 25 мосм/кг. Осмотичний тиск внутрішньоклітинного і позаклітинного середовища є однаковими та складають 285-300 мосм/кг.

Параметри водно-сольового гомеостазу наведені в табл. 14.1.

Табл. 14.1. Параметри водно-сольового гомеостазу.

	Внутрішньоклітинне середовище	Позаклітинне середовище
Концентрація іонів натрію, ммоль/л	10-15	135-145
Концентрація іонів калію, ммоль/л	140-150	3,5-5,0
Концентрація іонів кальцію, ммоль/л	0,0001	1,8-2,0
Концентрація іонів магнію, ммоль/л	0,5-1,0	1-2
Концентрація іонів хлору, ммоль/л	5-15	100-110
Бікарбонат (HCO_3^-), ммоль/л	10-15	24-28
Фосфати (H_2PO_4^- / HPO_4^{2-}), ммоль/л	30-40	1-2
Білок, ммоль/л	6-8	0-0,1
Глюкоза	0,1 -1	3,34 – 5,56
Сечовина	2,5-8,3	2,5-8,3

РІВНІ РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ:

1. МОЛЕКУЛЯРНИЙ
2. СУБКЛІТИННИЙ (НАБУХАННЯ МІТОХОНДРІЙ ПРИ ГІПОКСІЇ)
3. КЛІТИННИЙ
4. ТКАНИННИЙ
5. ОРГАННИЙ І СИСТЕМНИЙ

Клітинний рівень регуляції водно-сольового обміну продемонстровано на рис. 14.6.

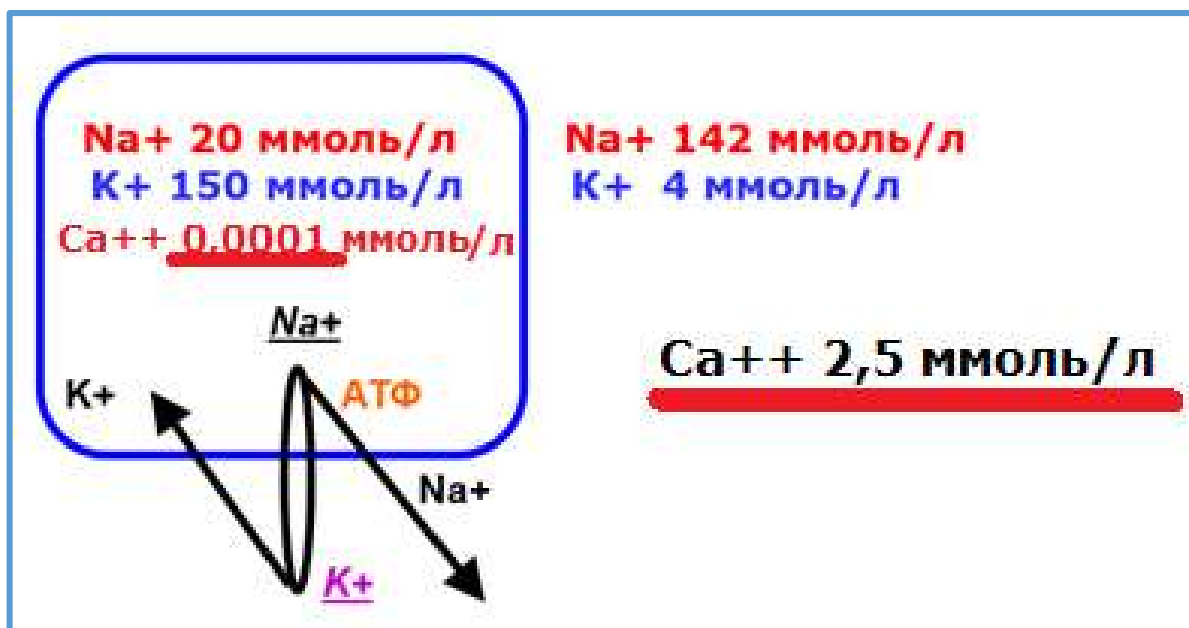


Рис. 14.6. Клітинний рівень регуляції водно-сольового обміну.

Половина позаклітинного кальцію зв'язана з білками. Водночас градієнт для **іонізованого кальцію** складає **10000** порівняно із внутрішньоклітинним середовищем і є найбільшим із відомих градієнтів концентрацій в природі. За реалізації ушкодження клітини відбувається надмірне надходження іонів кальцію в цитоплазму з реалізацією кальцієвої тріади.

РОЗЛАДИ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ НА КЛІТИННОМУ РІВНІ

1. Підвищення проникливості клітинної мембрани для іонів натрію: ацидоз, ПОЛ, анемія за дефіциту Г-6-Ф-ДГ.
2. Енергетичний дефіцит (зниження кількості АТФ): гіпоксія, розщеплення Р/О, цукровий діабет.
3. Блокада Na⁺-K⁺ АТФ-ази: серцеві глікозиди, солі ванадію, НУГ, уремичні токсини.

За всіх зазначених порушеннях іони натрію у надлишку входять в клітину за ними надходить вода і розвивається **складна дизгідрія за Амбурже: внутрішньоклітинна гіпергідратація з позаклітинною дегідратацією.**

За зростання осмотичного тиску позаклітинної рідини (наприклад, гіперосмолярна кома за цукрового діабету) розвивається інший вид **складної дизгідрії за Амбурже: внутрішньоклітинна дегідратація з позаклітинною гіпергідратацією.**

Інформація щодо закону **Старлінга** – регуляції водно-сольового обміну на тканинному рівні наведена на рис.14.7.

ДВА ВИСХІДНІ ПОЛОЖЕННЯ ДЛЯ РОЗУМІННЯ ЗАКОНУ СТАРЛІНГА - регуляції водно-сольового обміну на тканинному рівні

1. Стінка капіляру вільно прониклива для води, Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , глюкози, фосфату, сульфату і практично не прониклива для білка.

2. Концентрація білка:



Закон Старлінга – регуляції ВСО на тканинному рівні

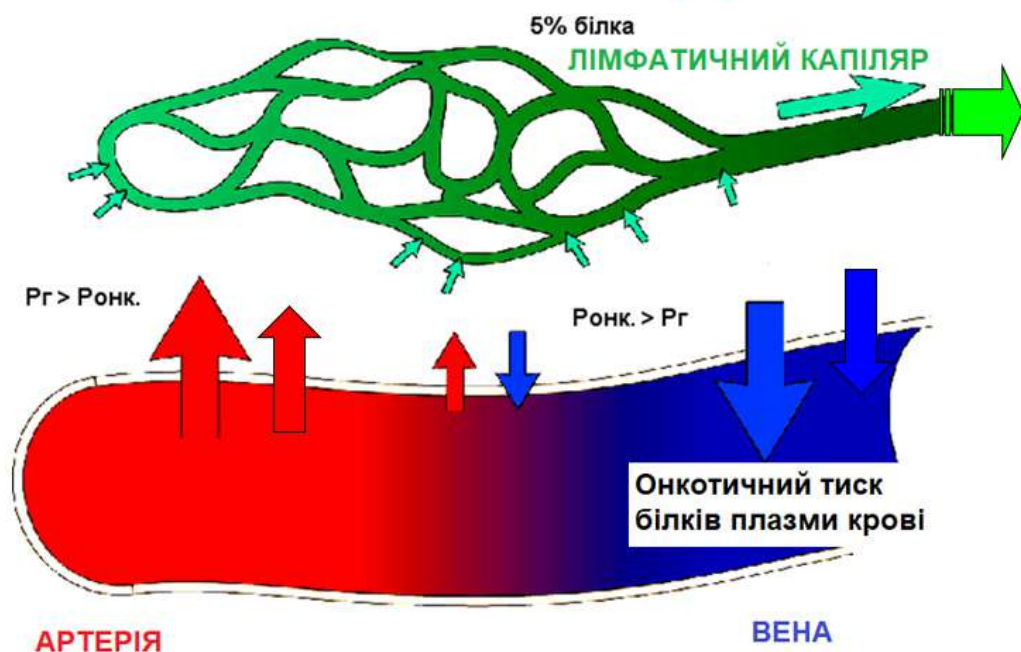


Рис.14.7. Закон Старлінга – регуляції водно-сольового обміну на тканинному рівні.

Закон Старлінга при фізичному навантаженні
(зростає тільки інтенсивність обміну води і електролітів між просвітом судини і інтерстицієм, набряку не буде)

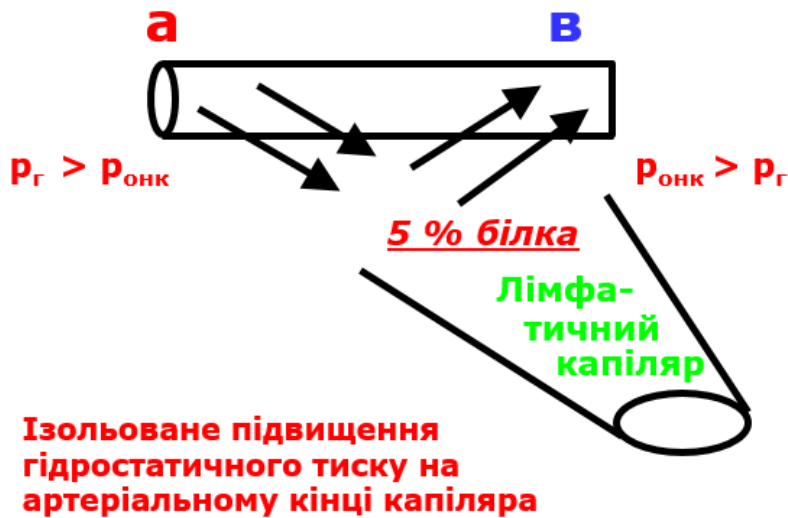


Рис.14.7. Закон Старлінга – регуляції водно-сольового обміну на тканинному рівні (продовження).

НАБРЯК – ЗБІЛЬШЕННЯ ОБ'ЄМУ ІНТЕРСТИЦІЙНОГО СЕКТОРУ

Чотири причини набряку згідно закону Старлінга (рис.14.8):

1. Збільшення гідростатичного тиску на венозному кінці капіляру (**серцевий набряк**).
2. Гальмування онкотичного тиску білків у судині (**нирковий, печінковий, кахектичний набряки**).
3. Зростання проникливості стінки капіляру для білка (**запальний, алергічний, токсичний, нейрогенний, інфекційний набряки**).
4. Зниження лімфовідтоку, **обтураційна, динамічна, резорбційна, лімфатична недостатність (слоновість)**.

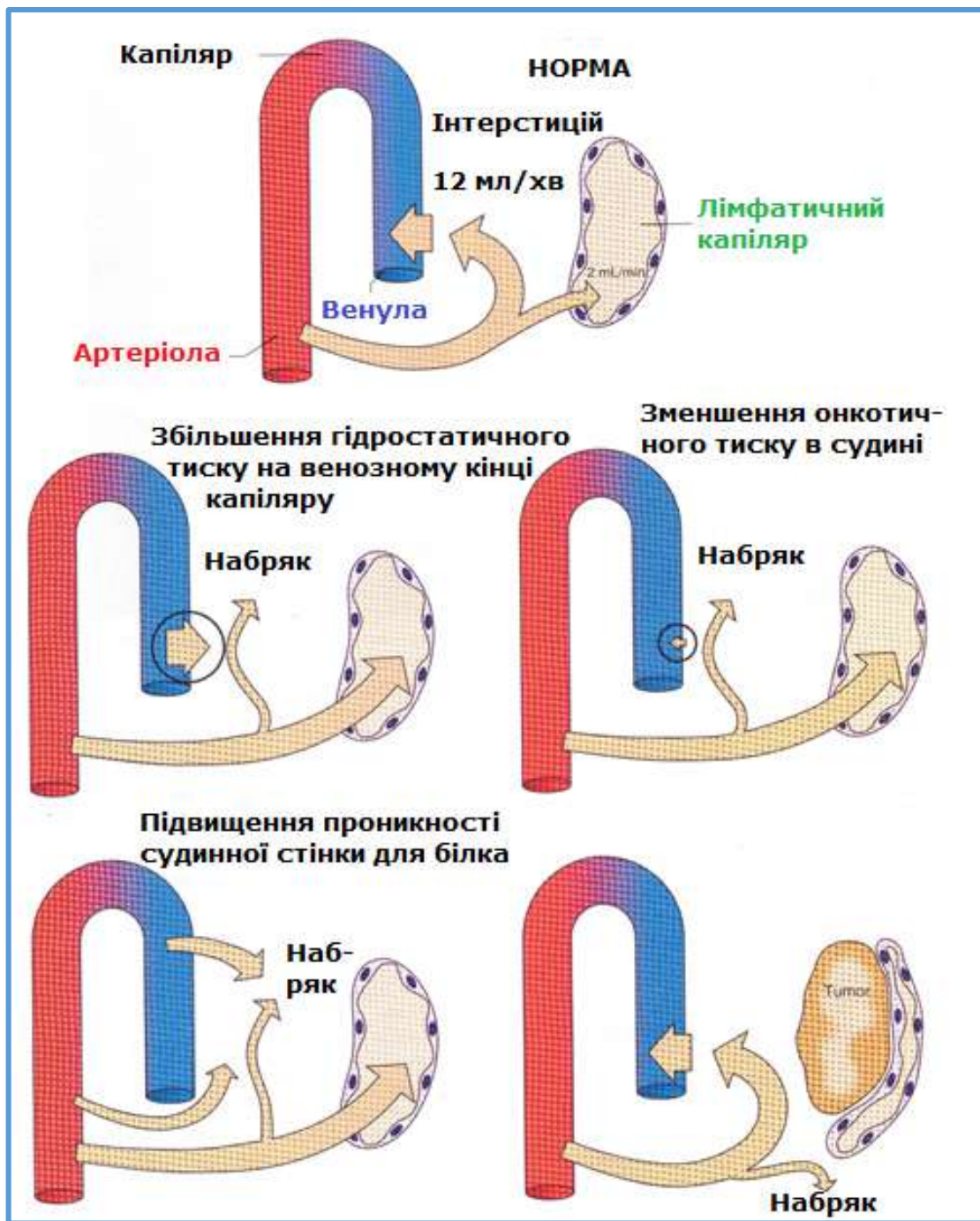


Рис. 14.8. 4 причини набряку виходячи із закону Старлінга.

КЛАСИФІКАЦІЯ НАБРЯКІВ

ЗАГАЛЬНІ (серцевий, нирковий, печінковий, кахектичний, слоновість).

МІСЦЕВІ (запальний, алергічний, нейрогенний, токсичний, інфекційний)

Суть проби Мак-Клюра-Олдрича щодо діагностики прихованих набряків наведено на рис. 14.9.



Рис. 14.9. Проба Мак-Клюра-Олдрича для діагностики прихованих набряків.

Патогенез набряку легень наведено на рис. 14.10.

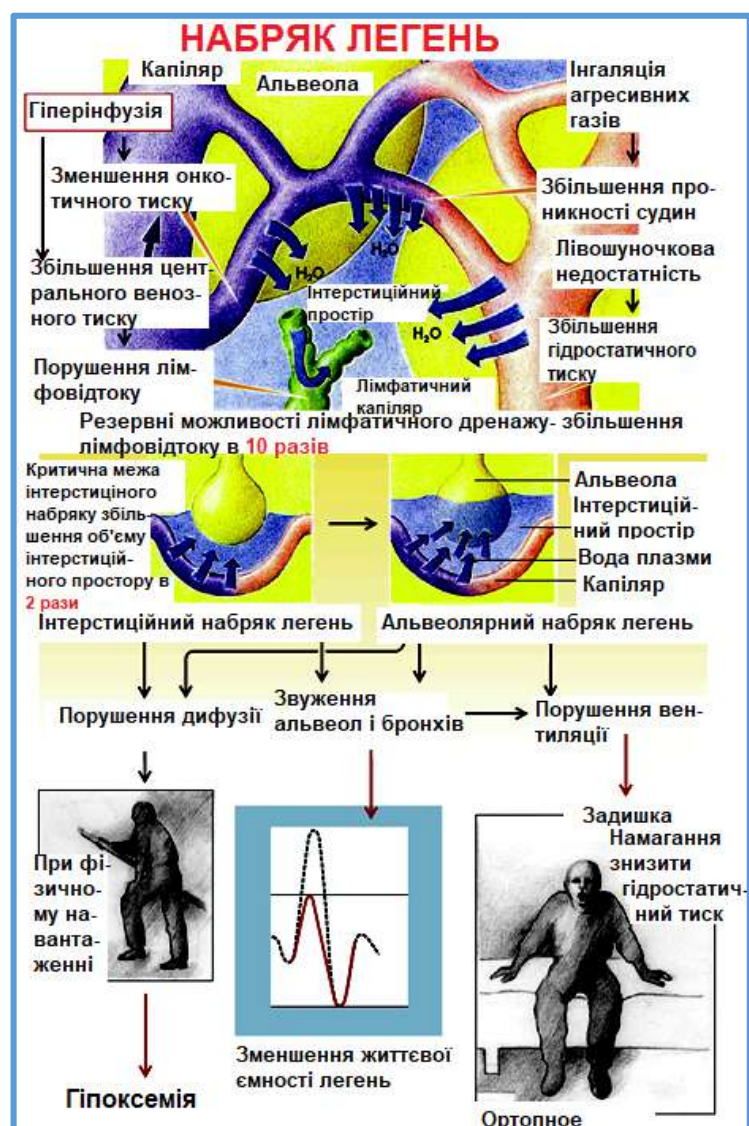


Рис. 14.10. Патогенез набряку легень.

ПАТОГЕНЕЗ СЕРЦЕВОГО НАБРЯКУ (у центрі уваги – ЗАКОН СТАРЛІНГА)

1.РЕТРОГРАДНА ТЕОРІЯ – гальмування скоротливої функції серця, застій крові у верхній та нижній порожнистих венах, збільшення гідростатичного тиску на венозному кінці капіляру, набряк.

2.АСИСТОЛІЧНА ТЕОРІЯ – зниження систолічного об'єму крові призведе до гіпоксії нирок, активації РААС, збільшення реабсорбції іонів натрію, гіперосмія, виділення АДГ, затримка води, збільшення ОЦК, підвищення гідростатичного тиску на артеріальному кінці капіляра, зростання виходу води і низькомолекулярних електролітів в інтерстицій, оскільки на венозному кінці капіляру високий гідростатичний тиск не буде наростати реабсорбція назад у капіляр, прогресування набряку.

3.ВЕНОЗНА ГІПЕРЕМІЯ на рівні мікроциркуляційного русла, гіпоксія, ацидоз, ПОЛ, підвищення проникливості стінки капіляру для білка, прогресує набряк.

4.Хронічна серцева недостатність, венозний застій - мускатна печінка, псевдоцироз Піка, гальмування синтезу білка, ЗНИЖЕННЯ ОНКОТИЧНОГО ТИСКУ, набряк.

5.Застій крові у верхній порожнистій вені, зростання гідростатичного тиску на рівні венозного кута Пірогова, підвищення гідростатичного тиску в ductus thoracicus, ПОРУШЕННЯ ЛІМФОВІДТОКУ, набряк.

6. Ацидоз в ділянці набряку, активація лізосомальних ферментів гіалуронідази, бета-глюкоронідази, збільшення гідрофільності інтерстицію, прогресування набряку.

ОРГАННИЙ І СИСТЕМНИЙ РІВЕНЬ РЕГУЛЯЦІЇ ВСО

Надходження води в організм є **не постійним** (з їжею – 1000 мл, питна вода – 1300 мл, при реакціях окиснення – 300 мл) – всього **2600** мл. Втрати води зазвичай **постійні** (з сечею – 1600 мл, з калом – 100 мл, при диханні через легені і з потом – 900 мл) – всього **2600** мл. Осморегуляція – регуляція постійності осмотичного тиску позаклітинної рідини (300 мосм/кг).

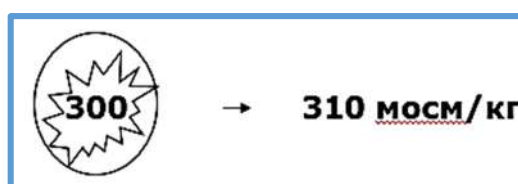


Рис. 14.11. Активація осморецептора.

Збудження осморецептора (рис. 14.11.) (втрата води при перспірації в сауні). Генерація потенціалу дії. Імпульси надходять до супраоптичних і паравентрикулярних ядер переднього гіпоталамуса, продукція АДГ, останній зв'язується з білком **нейрофізином II** та по аксонах АДГ надходить в задню частку гіпофіза, звільняється від **нейрофізину II** та через **аксочазальні синапси АДГ** надходить в кров, підсилює реабсорбції води при зв'язуванні з **V₂-рецепторами** збірних каналців нирок.

Зв'язування **АДГ з V₂-рецепторами збірних каналців** нирки викликає стимуляцію аденілатциклази із утворенням **цАМФ** та активацією протеїнкінази А, що викликає фосфорилування аквапорину (**AQP₂**) за **серіном-256**. Зазначене сприяє переміщенню **AQP₂** із внутрішньоклітинних пухирців у апікальну мембрану із утворенням гомететрамерів, кожний з яких формує свою функціональну пору для води, яка по діаметру відповідає молекулі останньої.

Отже, реалізується швидка (впродовж **30 - 40 хв**) регуляція водної проникності клітин.

За довгострокових реакціях при водній депривації за впливу вазопресину, що діє на **V₂-рецептори**, стимулюється транскрипція гену **AQP₂**, збільшується кількість **мРНК** у епітелії збірних каналців, що призводить до синтезу білка **AQP₂** за участю **цАМФ**. У результаті зазначеного каскаду сигналів відбувається **злиття водних каналів з плазматичною мембраною**, що збільше **проникність для води** і дає можливість їй переміщуватися за осмотичним градієнтом із просвіту каналця в інтерстицій сосочка нирок.

РОЗЛАДИ ОСМОРЕГУЛЯЦІЇ

1. Нецукровий діабет – не виробляється АДГ, має місце поліурія до 10 л на добу, полідипсія.

2. АДГ виробляється в достатній кількості, але **не діє** із-за зниженої кількості рецепторів, нечутливості рецепторів до АДГ за **гіпокаліємії чи ацидозу**.

3. Розлади функції сосочку нирок щодо осмотичного концентрування сечі - нефросклероз за ХНН, який проявляється поліурією та **ізогіпостенурією** у пробі **Зимницького** (рис. 14.12.).



Рис. 14.12. **Порушення функції сосочку нирок** щодо осмотичного концентрування сечі – нефросклероз за ХНН, що проявляється поліурією та **ізогіпостенурією** у пробі Зимницького.

ВОЛЮМОРЕГУЛЯЦІЯ – регуляції постійності об'єму циркулювальної крові – ОЦК (у нормі 7% від маси тіла).

ГОСТРА КРОВОВТРАТА, зниження **ОЦК**, гальмування **АТ**, активація **барорецепторів ЮГА нирок**, **ренін** (протеолітичний фермент), діє на α_2 -глобулін плазми крові (ангіотензиноген) і відщеплює від нього пептид, що складається з десяти амінокислотних залишків (рис. 14.13). Зазначена речовина, яка ще не має істотної біологічної активності, отримала назву **ангіотензин I**. За проходження через капіляри легень від ангіотензину I під впливом ферменту **конвертази**, що міститься на поверхні ендотеліальних клітин, відщеплюється дві амінокислоти, що призводить до утворення **ангіотензину II**. Далі під впливом ангіотензназ утворюються ангіотензин III (складається з 7 амінокислотних залишків) та інші пептиди, що містять 6, 5 і менше амінокислот і не мають біологічної активності.

АНГІОТЕНЗИН II ВИЯВЛЯЄ 2 ЕФЕКТИ:

- викликає **скорочення гладких м'язів артеріол**, у результаті чого відбувається їх звуження та підвищується артеріальний тиск;
- впливаючи на клубочкову ділянку кори надниркових залоз, **активує секрецію альдостерону (рис. 14.14.)**.

У результаті ОЦК приходить у відповідність до об'єму циркулювального русла (ОЦР) – це **СУДИННА СТАДІЯ** компенсації гострої крововтрати.

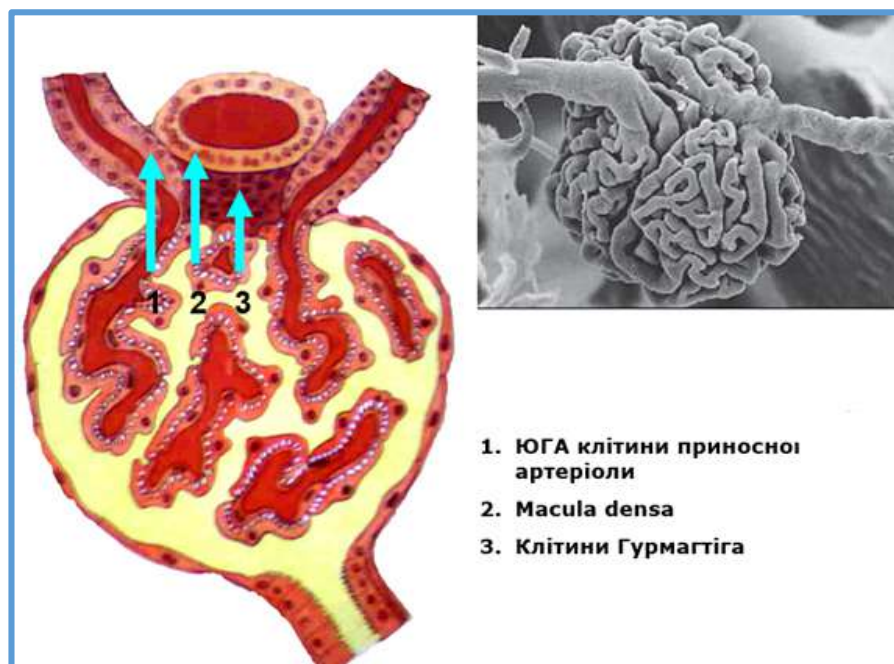


Рис. 14.13. Юкстагломерулярний апарат нирок.



Рис. 14.14. Секреція альдостерону в наднирниках.

ЧИННИКИ, ЯКІ АКТИВУЮТЬ ТА ГАЛЬМУЮТЬ ПРОДУКЦІЮ Й СЕКРЕЦІЮ АЛЬДОСТЕРОНУ.

Основним чинником, який стимулює утворення та секрецію альдостерону - це продукти активації ренін-ангіотензинної системи - **ангіотензин II** та ангіотензин III, їхній стимуляційний ефект максимально виявляє себе за умови нормальної секреції АКТГ аденогіпофізом. За цих умов **АКТГ** виявляє **пермісивну дію**.

Ймовірна також безпосередня стимуляція секреції альдостерону **високими концентраціями іонів калію в плазмі крові**.

Гальмують утворення і вивільнення альдостерону в кров **передсердний натрійуретичний гормон та дофамін**.

Основні функціональні **ефекти альдостерону** пов'язані з його впливом на нирки. Діючи на дистальні звивисті каналці нефронів, альдостерон призводить до:

- **збільшення реабсорбції іонів натрію** за рахунок активації натрій-калієвої АТФ-ази, синтезу специфічного білка-транспортера іонів натрію чи активації енергетичного обміну;
- **збільшення секреції іонів калію**;
- **збільшення секреції іонів водню** (посилює ацидогенез).

Зростання концентрації іонів натрію, підвищення осмотичного тиску призводить до виділення АДГ, наростання реабсорбції води, нормалізації ОЦК- це є **ГІДРЕМІЧНА СТАДІЯ** компенсації гострої крововтрати.

ЧИННИКИ, ЯКІ СТИМУЛЮЮТЬ УТВОРЕННЯ Й СЕКРЕЦІЮ ПЕРЕДСЕРДНОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ГОРМОНУ – АТРІОПЕПТИНУ.

Головний чинник, який стимулює утворення та секрецію атріопептину - це **збільшення надходження крові в передсердя серця із-за наростання об'єму циркулювальної крові**. За цих умов відбувається розтягнення стінок передсердь і **міоендокринні клітини** вивільняють гормон у кров.

Два важливих функціональних ефекти атріопептину. Пов'язані з його впливом на клітини каналцевого епітелію нирок та гладкі м'язи судин. Діючи на зазначені структури, передсердний натрійуретичний гормон **зменшує реабсорбцію іонів натрію** із збільшенням натрійурезу і діурезу та зменшується об'єм циркулювальної крові та **розширює артеріоли**, унаслідок

чого зменшується загальний периферичний опір. У результаті відбувається падіння артеріального тиску. Це є компенсація гіперволемії за участю НУГ – відомий як **РЕФЛЕКС ГЕНРІ-ГАУЕРА** (поліурія при виході хворого з гіпертонічного кризу)

РОЗЛАДИ ВОЛЮМОРЕГУЛЯЦІЇ

1. Збільшення продукції альдостерону: хвороба чи синдром **Іценко-Кушинга** - первинне ушкодження дієнціфально-гіпофізарної ділянки або гормонально активна пухлина кори наднирників з домінуючим синтезом глюкокортикоїдів (рис. 14.15.), синдром **Кона** - первинний гіперальдостеронізм (рис. 14.16).

2. Порушення руйнування альдостерону за ушкодження **печінки**.

3. Гальмування чутливості каналців нирок до альдостерону.



Рис. 14.15. Синдром Іценко-Кушинга.



Рис. 14.15. Синдром Іценко-Кушинга (продовження).

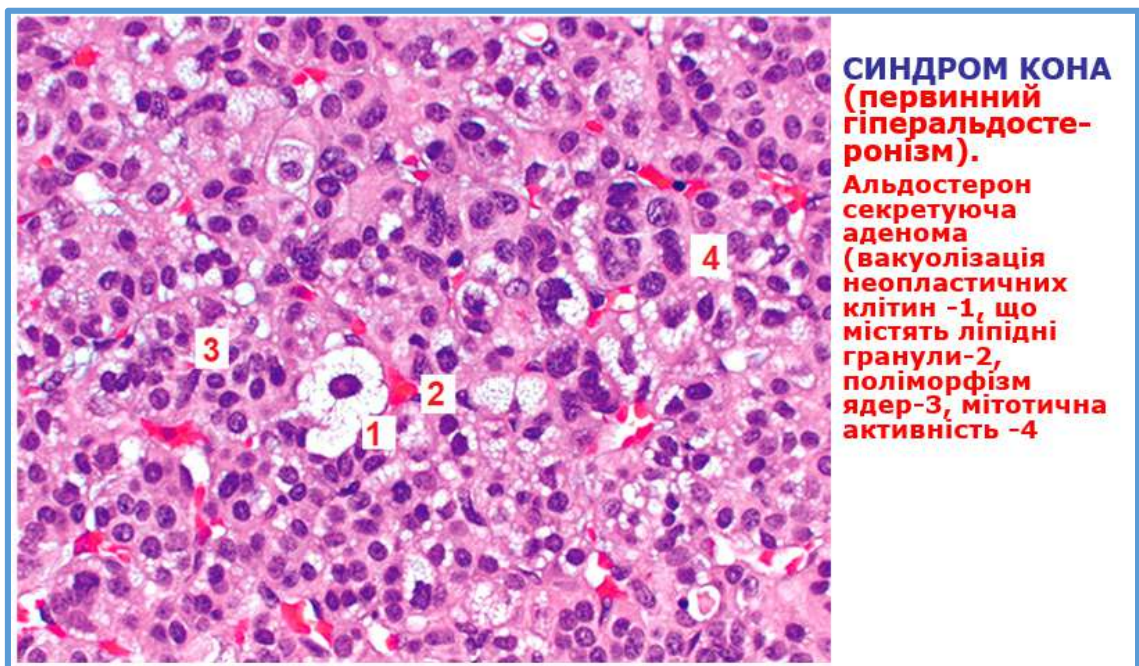


Рис. 14.16. Синдром Кона.

За гострої недостатності наднирників розвивається синдром **Уотерхаузена-Фридериксена** (рис. 14.17).

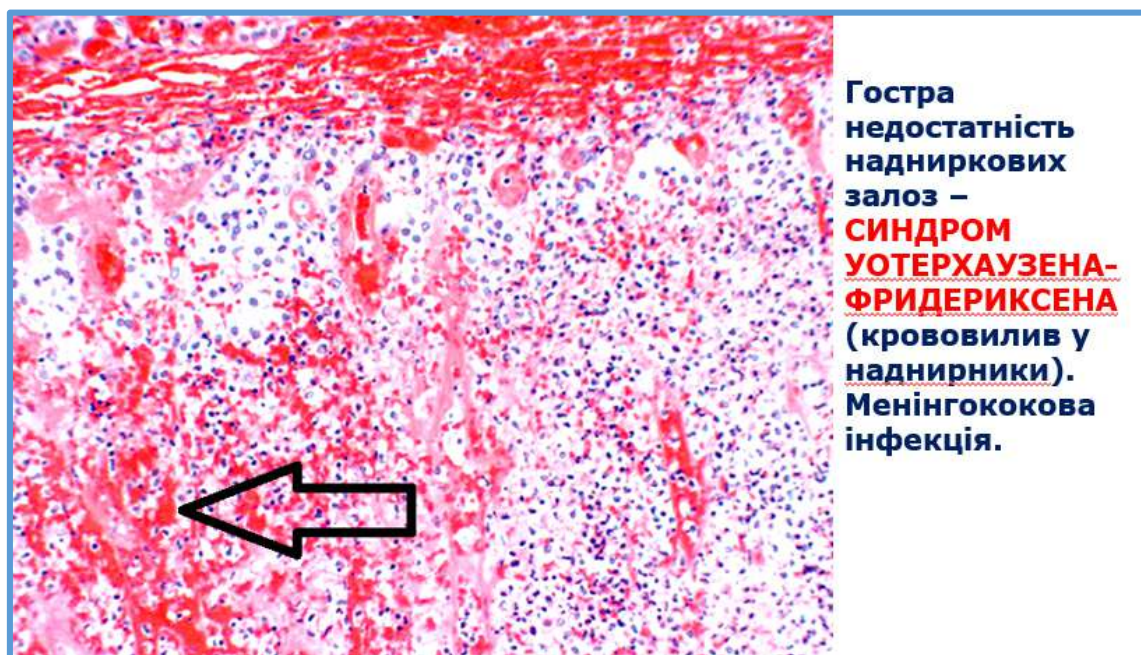


Рис. 14.17. Синдром Уотерхаузена-Фридериксена.

ДИЗГІДРІЇ - порушення розподілу води між внутрішньо та позаклітинними секторами.

Прості дизгідрії супроводжуються зростанням чи зниженням загальної води в організмі.

За **складних дизгідій** рівень загальної води не зазнає змін. Класифікація дизгідрій за **АМБУРЖЕ** наведена в табл. 14.2.

Табл. 14.2. Класифікація дизгідрій за **Амбурже**

ПРОСТІ	СКЛАДНІ
Дегідrataція: 1 - ізоосмолярна 2 - гіпоосмолярна 3 - гіперосмолярна	Внутрішньоклітинна гіпергідrataція з позаклітинною дегідrataцією
Гіпергідrataція: 4 - ізоосмолярна 5 - гіпоосмолярна 6 - гіперосмолярна	Внутрішньоклітинна дегідrataція з позаклітинною гіпергідrataцією

Найбільш істотні впливи гіпер- та гіпогідrataції наведені на рис. 14.18.

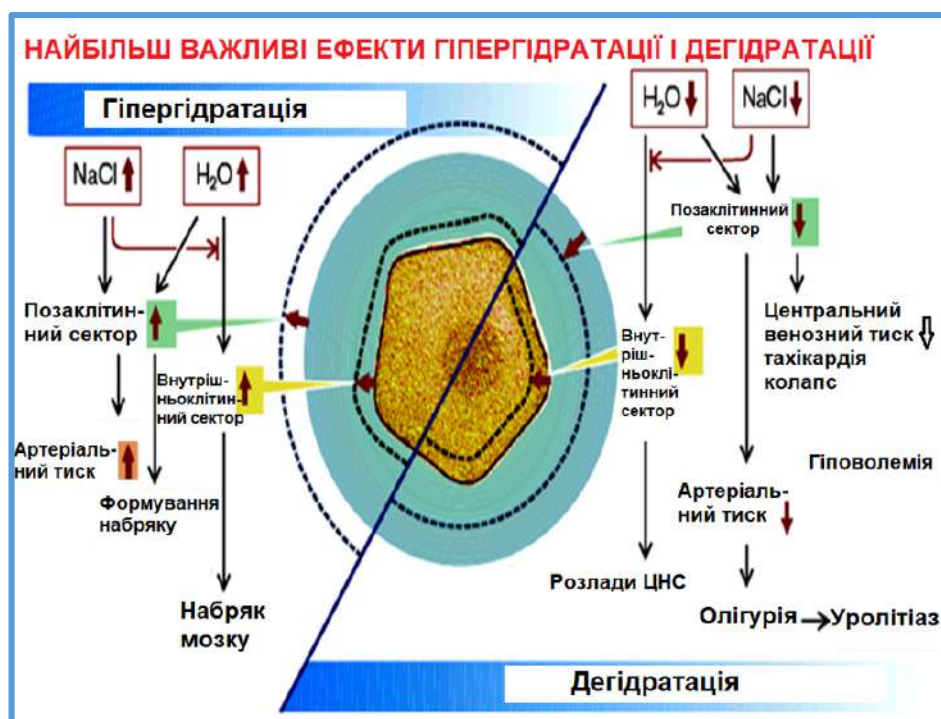


Рис. 14.18. Найбільш істотні впливи гіпер- та гіпогідратації.

Порушення обміну електролітів представлені в табл. 14.3 та рис. 14.19.

Табл. 14.3. Порушення обміну електролітів.

Дефіцит Na⁺ (< 137 ммоль/л) При дефіциті 0,5 г NaCl на 1 кг маси тіла - втома, апатія, загроза синкопе у вертикальному положенні. При дефіциті 0,5-0,75 г/кг - те саме + блювота, головокружіння, зниження систолічного АТ. При дефіциті 0,75-1,25 г/кг ступор, кома, низький АТ, судоми	Надлишок Na⁺ (> 147 ммоль/л) Спрага, гіпертермія, тахікардія, підвищення АТ, набряки, серцева недостатність, судоми, загальмованість, спутана свідомість, кома
Дефіцит K⁺ (< 3,8 ммоль/л) Істотна астенизація, сонливість, адинамія, м'язева слабкість, що доходить до паралічу, тетанія, апноє, серцево-судинні порушення: плоский зубець Т, подовження інтервалу Q-T, тахікардія, екстрасистолія, зупинка серця у фазу систоли	Надлишок K⁺ (> 5,2 ммоль/л) Підвищення тону поперечно-смугастих м'язів, блювота, пронос, психічні розлади, порушення чутливості, атонія кінцівок, серцева недостатність, брадикардія, високий і вузький зубець Т, депресія сегменту S-T і зубця Р, розширення комплексу QRS з подовженням інтервалу P-R, можлива миготливість шлуночків і зупинка серця в діастолі
Дефіцит Ca⁺⁺ (< 2,1 ммоль/л) Підвищення нервово-м'язевої збудливості, істотна слабкість, головокружіння, пароксизмальна тахікардія, тетанія, спазмофілія, плоский зубець Т, зниження сегменту S-T	Надлишок Ca⁺⁺ (> 2,6 ммоль/л) Зниження нервово-м'язевої провідності, м'язева слабкість, загальмованість, укорочення інтервалу Q-T, підвищення АТ.
Дефіцит Mg⁺⁺ (< 0,8 ммоль/л) Підвищення нервово-м'язевої збудливості, судоми, страх, депресія, психічні розлади, ларінго- і бронхоспазм, зниження АТ	Надлишок Mg⁺⁺ (> 1,2 ммоль/л) гіпотензія, сонливість, відсутність сухожильних рефлексів, пригнічення дихання, кома, зупинка серця

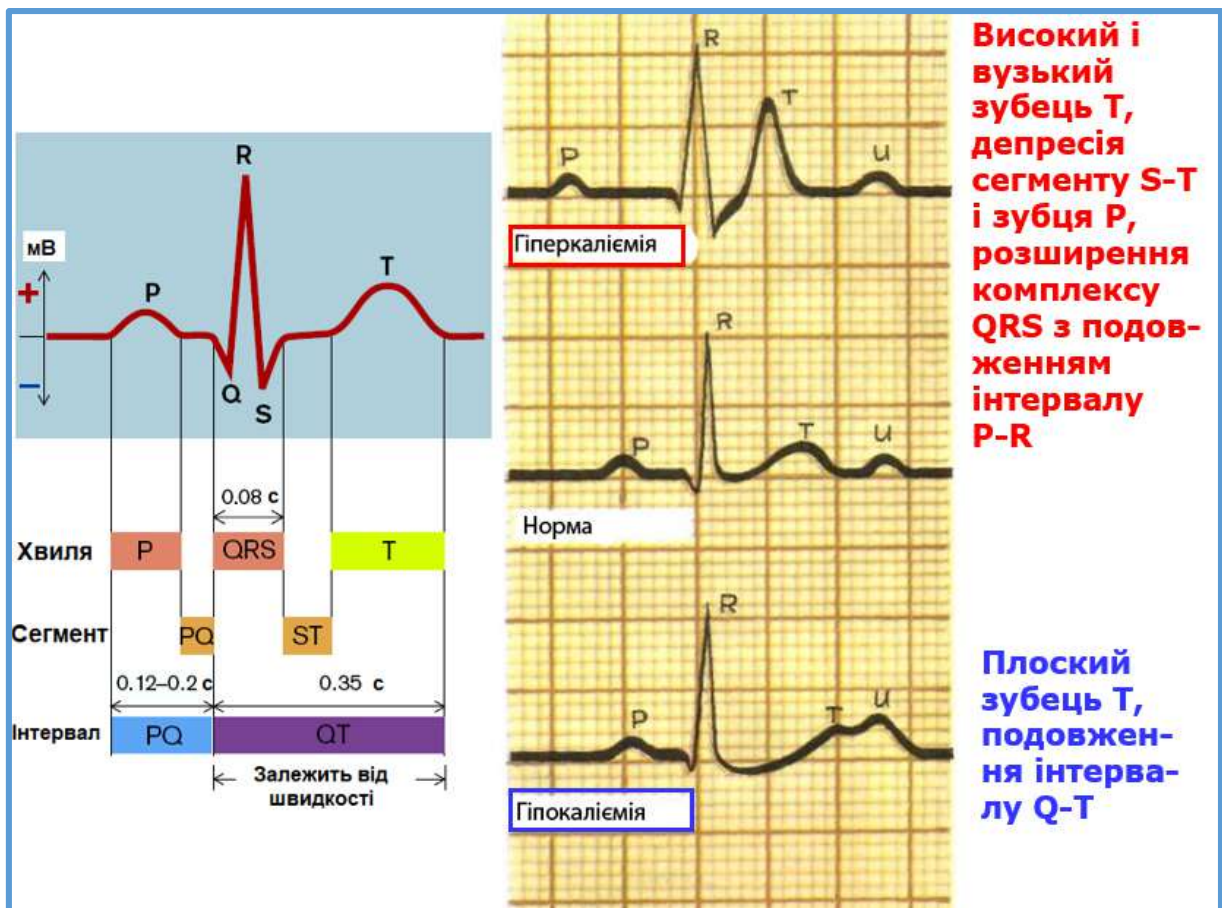


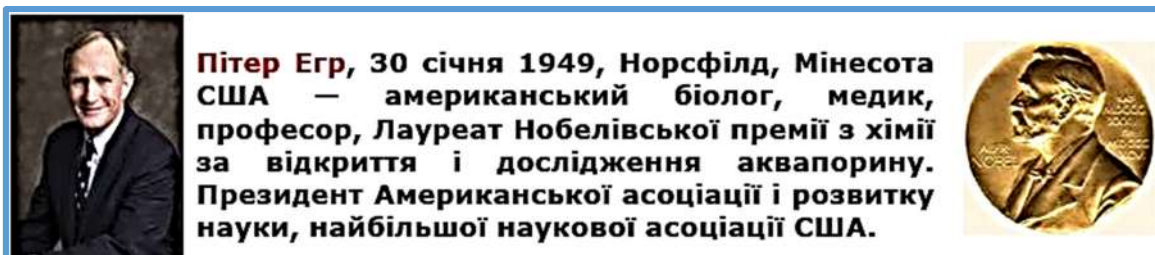
Рис. 14.19. Гіпер- та гіпокаліємія. Зміни ЕКГ.

АКВАПОРИНИ

Канали (пори) в мембрані клітин, які відповідальні за проникність для води. Структурно аквапорини - це інтегральні мембранні білки великої родини основних внутрішніх білків. Кожний мономер аквапорину складається з 6 трансмембранних альфа-спіралей і двох коротких спіралей, що вистилають поверхню пори. Аквапорини складаються з 4 субодиниць, водночас кожен мономер працює окремо.

У 2003 році Нобелівська премія з хімії була присуджена ПІТЕРУ ЕГРУ за відкриття аквапоринів (рис. 14.20).

На сьогоднішній день відомо **13** зазначених білків, зокрема в **проксимальному каналці** виявляється **аквапорин 1**, в **збірних трубках нирок** – **аквапорин 2**, **аквапорин 3** має місце в **стравоході**, **аквапорини 4 і 5** в **шлунку і дванадцятипалій кишці**, **аквапорини 1, 4, 8, 9, 10** в **тонкому кишечнику**, **аквапорини 3, 4, 8** в **товстому кишечнику**.



Пітер Егр, 30 січня 1949, Норсфілд, Мінесота США — американський біолог, медик, професор, Лауреат Нобелівської премії з хімії за відкриття і дослідження аквапорину. Президент Американської асоціації і розвитку науки, найбільшої наукової асоціації США.

Рис. 14.20. 2003 рік Нобелівська премія з хімії присуджена Пітеру Егру за відкриття аквапоринів.

"Порушення кислотно-основного стану"

Кислотно-основний баланс: біологічне значення та чутливість до змін. Концентрація іонів водню (H^+) в поза-клітинному середовищі вкрай низька, але має високу біологічну значущість. Її середній нормальний рівень становить **40 нмоль/л (некв/л)**, що відповідає рН **7,4**. Порівняння концентрацій основних іонів: Na^+ : **~140 ммоль/л** → у **1 000 000 разів більше, ніж H^+** ; K^+ : **~4 ммоль/л** → у **100 000 разів більше, ніж H^+** . Допустимі межі рН: Фізіологічна норма: **7,35–7,45**, що відповідає коливанням **$[H^+]$ лише від 35 до 45 нмоль/л (≈ 10 нмоль/л)**. Межі сумісні з життям: від **7,0 до 7,8**, що охоплює зміну концентрації H^+ лише на **≈ 86 нмоль/л**. Чому така точність важлива? Іони H^+ — надзвичайно активні учасники метаболічних процесів, навіть незначне їх підвищення або зниження може спричинити: Порушення активності ферментів (особливо чутливих до рН); Зміни проникності клітинних мембран; Зниження або підвищення чутливості рецепторів; Коливання нервово-м'язової збудливості; Порушення синтезу АТФ (особливо в мітохондріях); Дестабілізацію колоїдного стану білків; Зміни секреції гормонів та активності біологічно активних речовин (БАР).

Висновок: Гомеостаз іонів водню забезпечується високочутливими буферними, легеневими та нирковими механізмами, оскільки навіть незначний зсув рН може призвести до серйозних порушень життєво важливих процесів.

Зсув рН на 0,1 – порушення діяльності серця

Зсув рН на 0,3 – ацидотична кома

Зсув рН на 0,4 – несумісно з існуванням життям

В патофізіології дані розлади аналізуються на третьому рівні абстракції вивчення хвороби як типові порушення обміну речовин, що в подальшому доцільно використовувати в клініці при аналізі хвороби на другому рівні абстракції як нозологічної одиниці та першому рівні у конкретного хворого.

Bronsted (1904 р.) Кислота – це донатор іонів водню. Луг – акцептор іонів водню. Кислотність чи лужність розчину

залежить від концентрації в ньому вільних іонів водню, показником цього є рН.

$$\text{pH} = -\lg [\text{H}^+] \text{ power HYDROGEN (влада водню)}$$

Якщо $\text{pH} = 7,0$ (нейтральна реакція середовища), то концентрація іонів водню $= 10^{-7}$ моль/л. **КИСЛОТНО-ОСНОВНИЙ ГОМЕОСТАЗ – ЗБЕРЕЖЕННЯ ПОСТІЙНОСТІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ІОНІВ ВОДНЮ ТА БУФЕРНИХ СИСТЕМ У ПОЗАКЛІТИННІЙ РІДИНІ.**

Головний механізм гомеостазу рН - буферні системи, які є сумішшю слабкої кислоти чи слабкої основи з їх солями. При додаванні до буферного розчину сильної кислоти більшість іонів водню зв'язується із сполученою основою та утворює нейтральну сіль і слабку кислоту, яка не дисоціює. Це знижує кількість вільних іонів водню та запобігає зсуву рН, що показано в наступній реакції: $\text{HCl} + \text{NaHCO}_3 = \text{H}_2\text{CO}_3 + \text{NaCl}$. Якщо прийняти всю буферну ємність крові за **100%**, то внесок бікарбонатного буфера буде становити **53%**, з яких бікарбонат плазми складає **35%**, а бікарбонат еритроцитів - **18%**. **35%** - це ємність гемоглобінового буфера, **7%** - білкового буфера плазми, **3%** - органічних фосфатів еритроцитів, **2%** - неорганічних фосфатів плазми і еритроцитів.

- 1. $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ – бікарбонатний буфер**
(головний буфер позаклітинної рідини)
- 2. $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ – фосфатний буфер**
(діє внутрішньоклітинно та в нирках)
- 3. Na^+ -протеїн/ H^+ - протеїн – білковий буфер**
(плазма крові, внутрішньоклітинно)
- 4. $\text{H-Hb}/\text{H-HbO}_2$ - гемоглобіновий буфер**
(головний буфер крові)

Найбільш вагомим буфером крові є **бікарбонатний буфер**. У міжклітинній рідині, об'єм якої втричі перевищує об'єм крові, буферна ємність майже виключно визначається бікарбонатним буфером. Водночас, унікальною властивістю зазначеного буфера є його відкритий характер.

Це видно з рівняння Хендерсона-Хассельбаха:

$$pH = pK + \lg \frac{[\text{іонізована форма}]}{[\text{неіонізована форма}]}, \text{ яке для системи } \text{HCO}_3^- - \text{H}_2\text{CO}_3$$

$$\text{приймає вигляд: } pH = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-] \text{ (нирки)}}{[\text{H}_2\text{CO}_3] \text{ (легені)}}$$

де - $pK = 6,1$ – це від'ємний десятковий $\lg$ константи дисоціації H_2CO_3

Оскільки H_2CO_3 утворюється при гідратації розчиненого CO_2 , а концентрація останнього дорівнює $p\text{CO}_2$, помноженому на коефіцієнт розчинності $S = 0,231$ ммоль/кПа $\cdot$ л (закон Генрі), то рівняння приймає вигляд:

$$pH = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{S \cdot [p\text{CO}_2]}$$

Парціальний тиск CO_2 в артеріальній крові людини знаходиться у рівновазі з таким у альвеолярному повітрі. Він дорівнює приблизно 5,32кПа (40 мм рт. ст.) при 37°C. Таким чином, кількість CO_2 , розчиненого в плазмі, а отже і концентрація H_2CO_3 , дорівнює:

$$[\text{CO}_2]_{\text{розч.}} = 0,231 \text{ ммоль/кПа} \cdot \text{л} \cdot 5,32\text{кПа} = 1,2 \text{ ммоль/л.}$$

За рахунок того, що легені, виводячи CO_2 (респіраторний компонент буферу), підтримують кількість розчиненого CO_2 , а отже і H_2CO_3 , на постійному рівні, можна легко розрахувати концентрацію бікарбонату у позаклітинній рідині, необхідну для підтримання нормального pH .

$$\text{Так як відомо, що } 7,4 = 6,1 + \lg \frac{[\text{NaHCO}_3]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}, \text{ то відповідно}$$

$$\lg \frac{[\text{NaHCO}_3]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = 1,3. \text{ Оскільки } 1,3 = \lg 20, \text{ то при нормальному } pH$$

$$\text{крові співвідношення } \frac{[\text{NaHCO}_3]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = 20. \text{ Звідси, знаючи концентрацію у крові}$$

H_2CO_3 , рівняння можна записати у такому вигляді:

$$7,4 = 6,1 + \lg \frac{24 \text{ ммоль/л NaHCO}_3}{1,2 \text{ ммоль/л H}_2\text{CO}_3}.$$

Таким чином, ефективність роботи бікарбонатного буфера по підтриманню pH на нормальному рівні залежить від збереження співвідношення $[\text{бікарбонат}]/[\text{CO}_2]_{\text{розч.}}$ в межах близьких до **20**, а резервні можливості цього буфера при нормальному $p\text{CO}_2$ будуть найбільшими при концентрації бікарбонату в плазмі біля 24 ммоль/л. Сталість **респіраторного компоненту** цього буфера залежить від роботи легень і дихального центру, а - **метаболічного компоненту** визначається діяльністю нирок. Відкритий характер і швидка регенерація бікарбонатного буфера забезпечує те, що переважна більшість кислот і лугів, які з'являються в організмі, нейтралізуються саме бікарбонатним буфером.

ГОЛОВНІ ПОКАЗНИКИ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО ГОМЕОСТАЗУ:

1. БУФЕРНІ ОСНОВИ (БО, ВВ) – сума поєднаних основ буферних систем крові за **нормальних умов** ($p\text{CO}_2$ - 5,32 кПа; $p\text{H}$ – 7,4; конц. Нв – 160 г/л і 100% його насиченні киснем, температурі тіла 37°C; концентрації білка – 70 г/л). **40-60 ммоль/л** (24 ммоль/л – основа гідрокарбонатного буфера, 17 ммоль/л – основа протеїнового буфера, 6,7 ммоль/л – основа гемоглобінового буфера, 2 ммоль/л – основа фосфатного буфера).

2. ДЕФІЦИТ ОСНОВ (ЗБО, ДО, НО, ВЕ) – кількість ммоль кислоти чи лугу, які слід додати до 1 л крові, щоб привести її до нормальних умов. **$\pm 2,5$ ммоль/л.**

3. АКТИВНИЙ БІКАРБОНАТ (ІБ, АВ) – концентрація бікарбонату в плазмі крові даного хворого за конкретних умов. **21-28 ммоль/л.**

4. СТАНДАРТНИЙ БІКАРБОНАТ (СБ, СВ) – концентрація бікарбонату в плазмі крові даного хворого за нормальних умов. **21-28 ммоль/л.**

5. $p\text{H}$ АРТЕРІАЛЬНОЇ КРОВІ. 7,4 (7,35 - 7,45).

$p\text{H}$ ВЕНОЗНОЇ КРОВІ. 7,32 - 7,42.

6. $p\text{CO}_2$ ПАРЦІАЛЬНИЙ ТИСК CO_2 АРТЕРІАЛЬНОЇ КРОВІ. 4,7- 6,0 кПа (35 - 45 мм рт.ст.).

Безпосередньо визначають $p\text{H}$ і $p\text{CO}_2$, інші показники розраховують на основі номограми **SIGGAARD-ANDERSEN** (рис. 15.1), що побудована згідно рівняння **HENDERSON-HASSELBACH**.

Прилади фірми **Ciba-Corning** дають можливість за наявності всього **0,05 мл** крові отримати всі **6** показників КЛР впродовж **30 с.**

Для комплексної оцінки КОР в організмі людини не достатньо одного $p\text{H}$, а потрібно **6** показників. Це зумовлено існуванням двох компонентів КЛР: **респіраторного і метаболічного** та наявністю **4 буферних систем** в організмі людини.

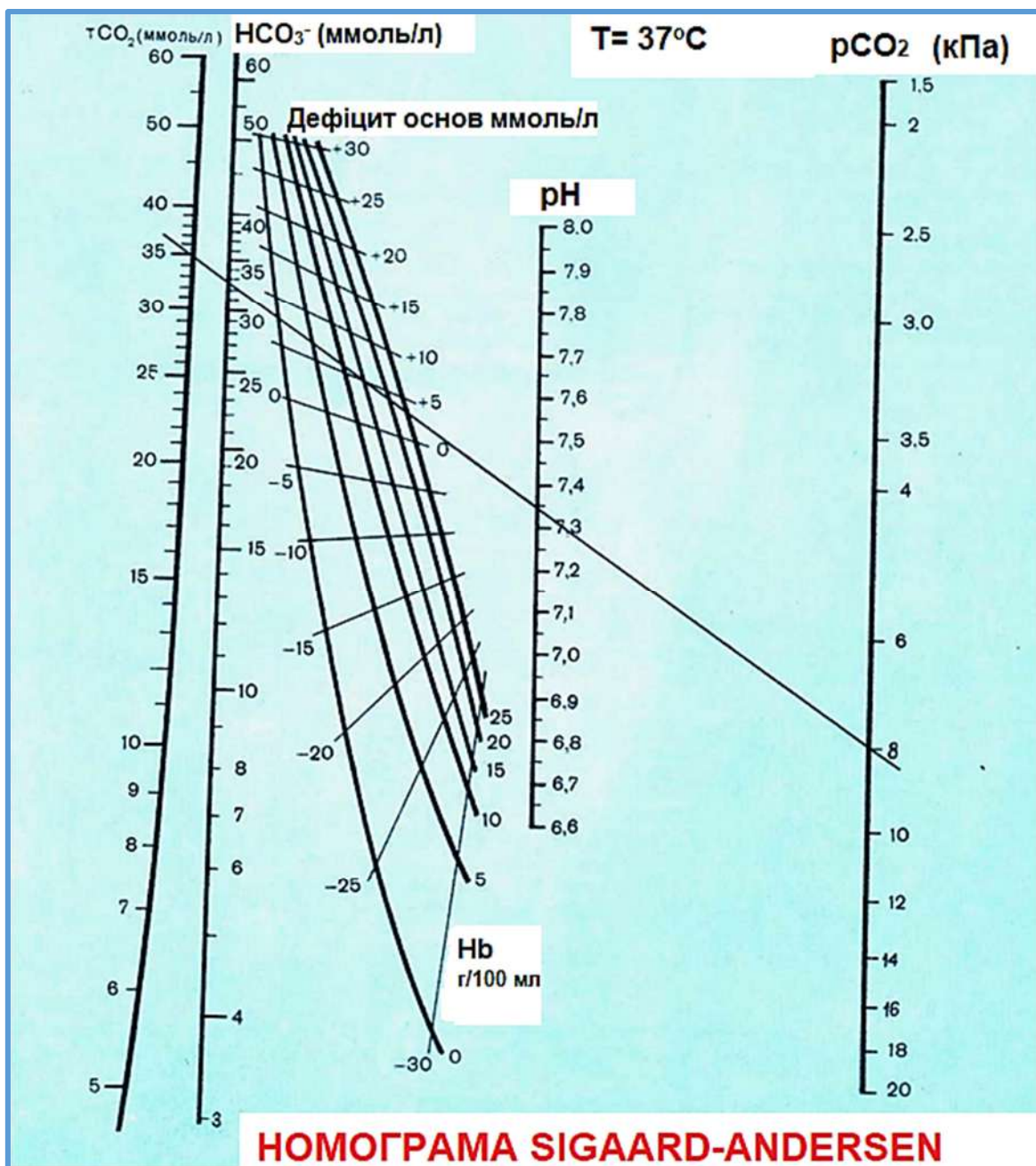


Рис. 15.1 Номограма Siggaard-Andersen, побудована на основі рівняння Henderson-Hasselbach.

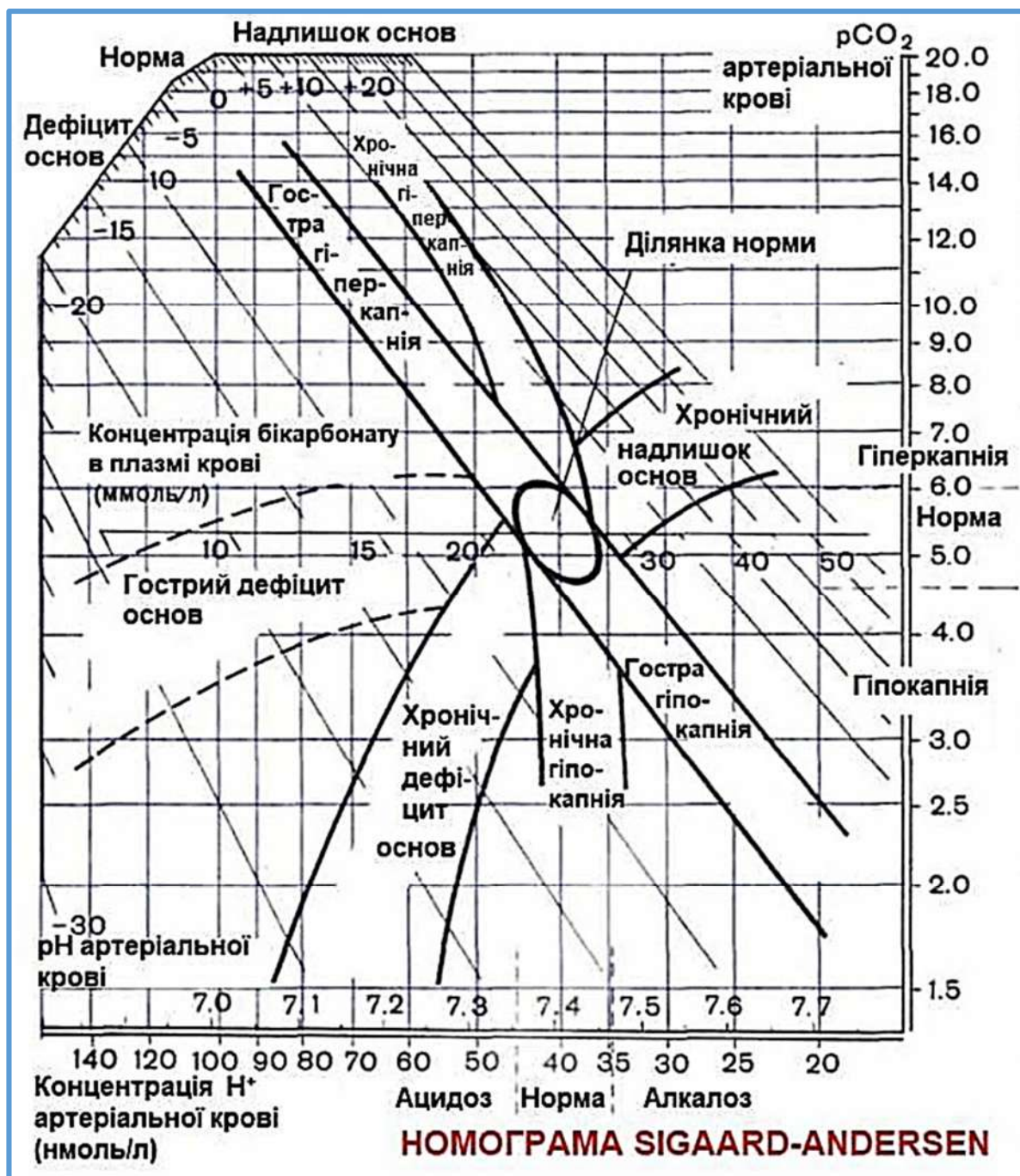


Рис. 15.1 Номограма Siggaard-Andersen, побудована на основі рівняння Henderson-Hasselbach (продовження).

АЦИДОЗ – порушення КЛР, що характеризується зниженням рН із-за зменшення співвідношення між метаболічним і респіраторним компонентами бікарбонатного буфера.

АЛКАЛОЗ - підвищення рН внаслідок збільшення співвідношення між метаболічним та респіраторним компонентами бікарбонатного буфера.

Якщо внаслідок порушення виведення легенями CO_2 виникне зростання pCO_2 понад **5,32 кПа (40 мм рт. ст.)**, то буде мати місце **газовий ацидоз**. Якщо внаслідок гіпервентиляції pCO_2 зменшиться – це буде **газовий алкалоз**.

За первинного зниження концентрації бікарбонату в плазмі крові нижче 24 мекв/л буде мати місце **негазовий ацидоз**, а за первинного підвищення концентрації бікарбонату - **негазовий алкалоз**, що поділяється на:

1) видільний – має місце за підвищення в нирках реабсорбції іонів натрію без супутніх іонів хлору при гіперальдостеронізмі, за тривалого введення мінерало- або глюкокортикоїдів, за порушення реабсорбції іонів хлору при введенні хлорних діуретиків, блюванні, коли організм втрачає іони хлору (Cl^-);

2) екзогенний – має місце за введення в організм лугів або солей з органічними аніонами, які метаболізуються, зокрема, натрію сукцинат або натрію лактат, за метаболізму яких утворюється NaHCO_3 .

Класифікація ацидозів і алкалозів щодо ступеня компенсації наведена на табл. 15.1.

Табл. 15.1. Класифікація ацидозів і алкалозів за ступенем компенсації.

АЦИДОЗ		НОРМА (рН)	АЛКАЛОЗ	
ДЕКОМПЕН- СОВАНИЙ	СУБКОМПЕН- СОВАНИЙ	КОМПЕНСО- ВАНИЙ	СУБКОМПЕН- СОВАНИЙ	ДЕКОМПЕН- СОВАНИЙ
6,8 - 7,29	7,29 - 7,36	7,36 - 7,44	7,44 - 7,56	7,56 - 7,8

Класифікація **негазових ацидозів** за станом **аніонної різниці** і концентрацією **іонів хлору** наведена в табл. 15.2.

Табл. 15.2. Класифікація негазових ацидозів за станом аніонної різниці і концентрацією іонів хлору.

Аніонна різниця = $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^- = 8-16$ ммоль/л	
Негазовий ацидоз	
З високою концентрацією Cl^- і нормальною аніонною різницею	З нормальною концентрацією Cl^- і зниженою аніонною різницею
Введення в організм кислот (метіонін сульфат)	Кетоацидоз (цукровий діабет, голодування)
Втрата HCO_3^- при діареї, панкреатиті, біліарних і тонкокишкових фістулах	Лактатацидоз (ішемія, шок, крововтрата, гіпоксемія, гостра чи хронічна легенева недостатність, отруєння CO , анемія, захворювання печінки)
Нирковий проксимальний і дистальний канальцевий ацидоз	Лікарські засоби (сорбіт, ксиліт)
	Спадкові захворювання (дефіцит піруваткарбоксилази, піруватдегідрогенази)

<u>Відмінність респіраторних порушень КЛР від негазових за: pH і pCO_2</u>
1. Газовий ацидоз: $\text{pH} \downarrow$ $\text{pCO}_2 \uparrow$; 2. Газовий алкалоз: $\text{pH} \uparrow$ $\text{pCO}_2 \downarrow$;
3. Негазовий ацидоз: $\text{pH} \downarrow$ $\text{pCO}_2 \downarrow$; 4. Негазовий алкалоз: $\text{pH} \uparrow$ $\text{pCO}_2 \uparrow$;
При респіраторних порушеннях КЛР різнонаправлені зміни pH і pCO_2 , а при негазових (метаболічних) – однонаправлені зміни pH і pCO_2

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КОС І ЕЛЕКТРОЛІТНОГО БАЛАНСУ.
Кислотно-основна рівновага (КОС) тісно пов'язана з електролітним обміном, зокрема з розподілом і балансом катіонів та аніонів у біологічних рідинах. Їхня взаємодія ґрунтується на принципі електронейтральності, відповідно до якого сума позитивно заряджених іонів (катіонів) завжди дорівнює сумі аніонів.

Іонограма Гембла: класифікація іонів.

Фіксовані іони – мають стабільну концентрацію, яка змінюється тільки за рахунок надходження/виведення з організму: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HPO_4^{2-}

Напівфіксовані іони – продукти метаболізму з відносно повільною динамікою: NH_4^+ , лактат, піруват, кетонові тіла, білки.

Нефіксовані іони – швидко утворюються/елімінуються: H^+ (іони водню), HCO_3^- (бікарбонат). **Ключові залежності.** Концентрація H^+ → визначається станом буферних систем, передусім бікарбонатною. Концентрація HCO_3^- → залежить від співвідношення фіксованих катіонів і аніонів, бо саме бікарбонат динамічно реагує на будь-який електролітний дисбаланс для збереження електронейтральності. Порушення рівноваги.

НЕГАЗОВИЙ АЦИДОЗ: Причина: зниження HCO_3^- Механізм: дефіцит катіонів або надлишок фіксованих аніонів. Наслідок: зміщення рН у кислий бік

НЕГАЗОВИЙ АЛКАЛОЗ: Причина: підвищення HCO_3^- Механізм: надлишок фіксованих катіонів (переважно Na^+). Наслідок: зміщення рН у лужний бік. Підсумок: Швидке коригування концентрації бікарбонату — ключовий механізм збереження електронейтральності біологічних рідин при змінах іонного складу. Цей процес — основа компенсації негазових порушень КОС.

РІВНІ КОМПЕНСАЦІЇ КОС

За метаболізму жирів, білків і вуглеводів у організмі створюються умов для утворення кислот, основи зазвичай не утворюються. Щодоби в позаклітинну рідину надходить **130 000 ммоль H_2CO_3** . одночас у реакціях проміжного обміну за нормальних умов утворюється близько **100 мекв нелетких кислот**, з яких за даними Smith **60 мекв це сірчана кислота**, що утворюється при метаболізмі метіоніну та цистеїну; **40 мекв ортофосфорна кислота**, яка утворюється при метаболізмі фосфоліпідів, фосфопротеїдів. Відповідно, домінуючий зсув рН може бути спрямований в бік ацидозу, що потребує спеціальних механізмів стабілізації концентрації H^+ .

1.Клітинний рівень регуляції рН полягає в тому, що за ацидозу в клітину переміщуються іони водню в обмін на іони калію.

2.Тканинний рівень - це робота бікарбонатного, гемоглобінового, білкового буферів. За ацидозу іони водню фіксуються в кістковій тканині в обмін на іони кальцію, що може призвести до остеопорузу кісток.

3. Органний та системний рівень. Роль легень, гемоглобінового буфера (рис. 15.2).

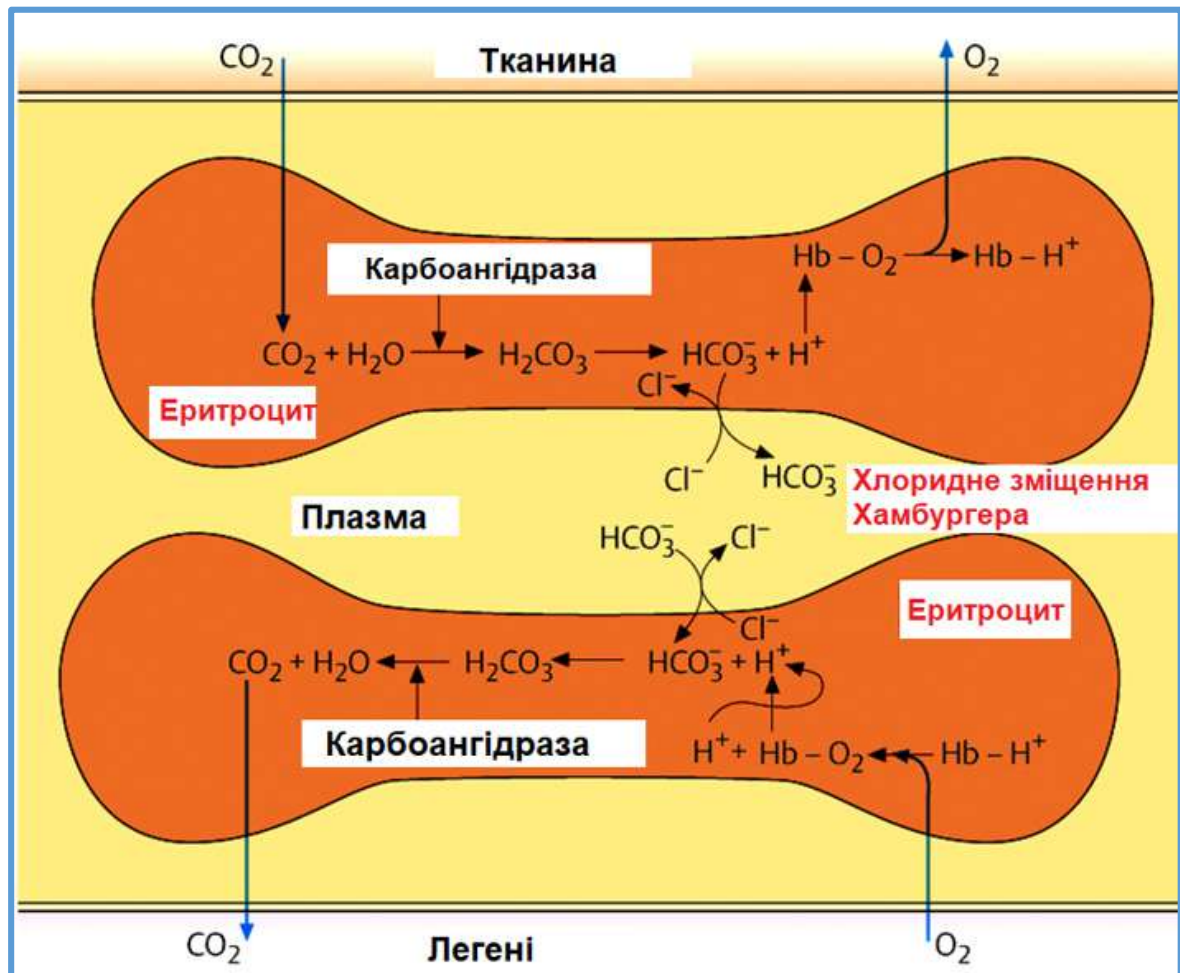


Рис. 15.2. Органний і системний рівень. Роль легень, гемоглобінового буфера.

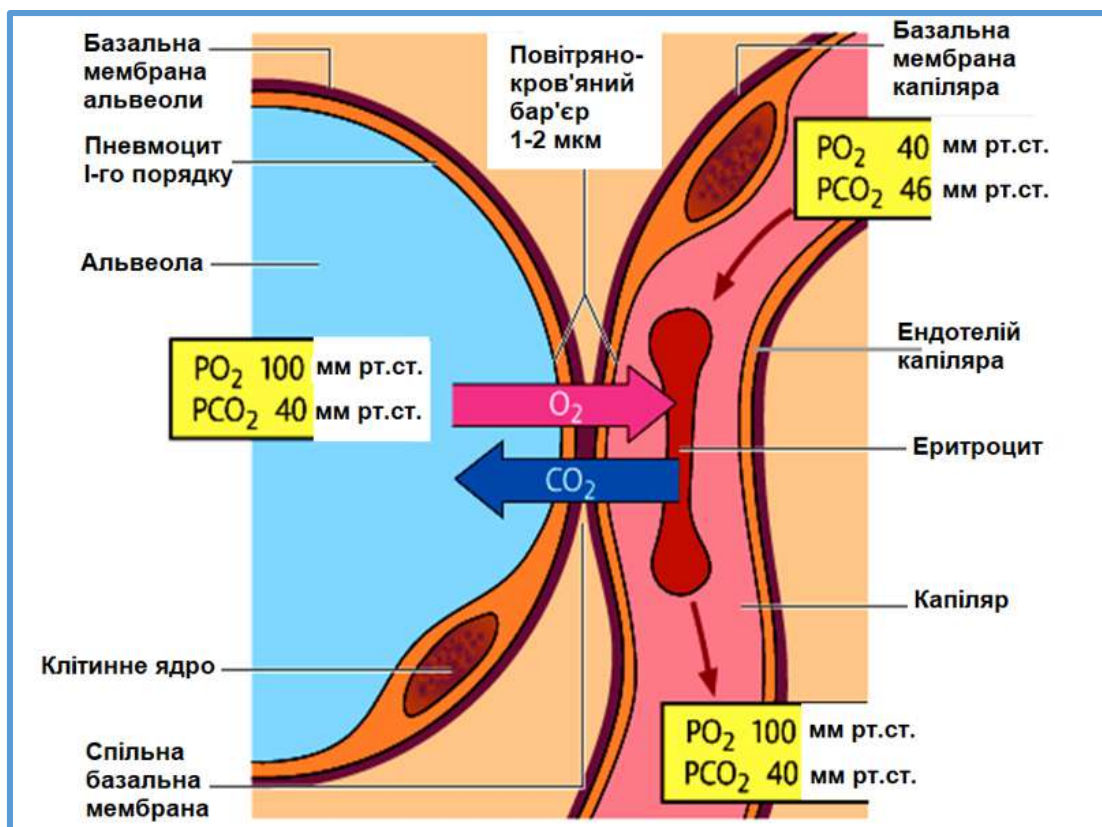


Рис. 15.2. Органний і системний рівень. Роль легень, гемоглобінового буфера (продовження).

П'ять реакцій утворення CO_2 наведено на рис. 15.3.

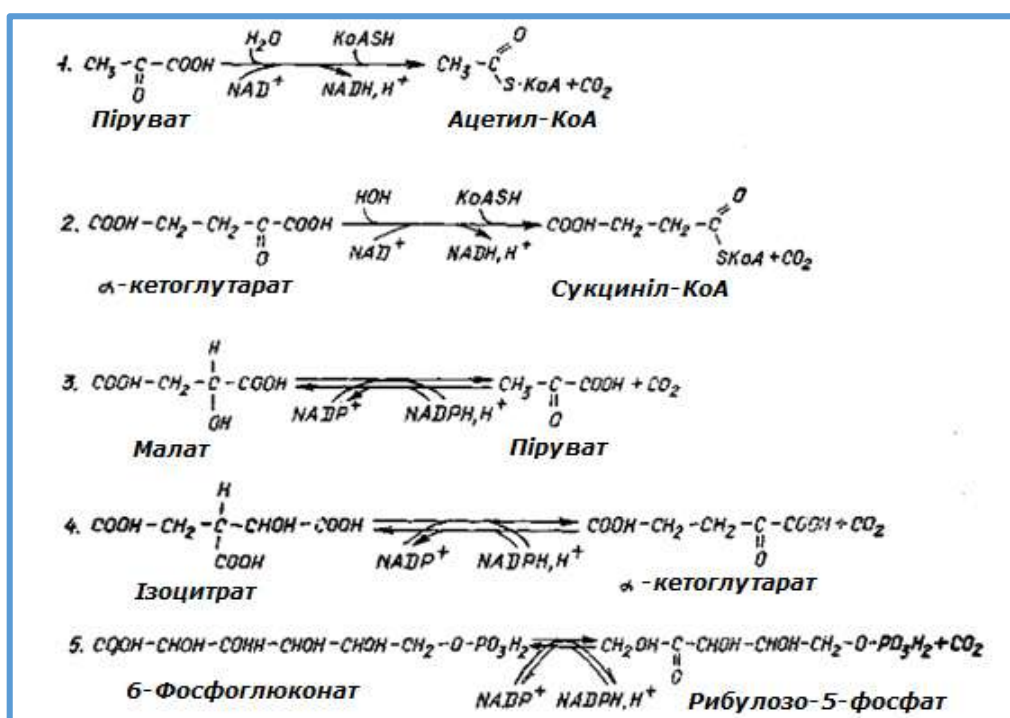


Рис. 15.3. П'ять реакцій утворення CO_2 .

РОЛЬ НИРОК – ЦЕ РЕГЕНЕРАЦІЯ ОСНОВИ БІКАРБОНАТНОГО БУФЕРА, ВИДІЛЕННЯ НЕЛЕТКИХ КИСЛОТ (АЦИДОГЕНЕЗ, ВИДІЛЕННЯ КИСЛОТ, ЯКІ ТИТРУЮТЬСЯ, АМОНІОГЕНЕЗ) (Рис. 15.4).

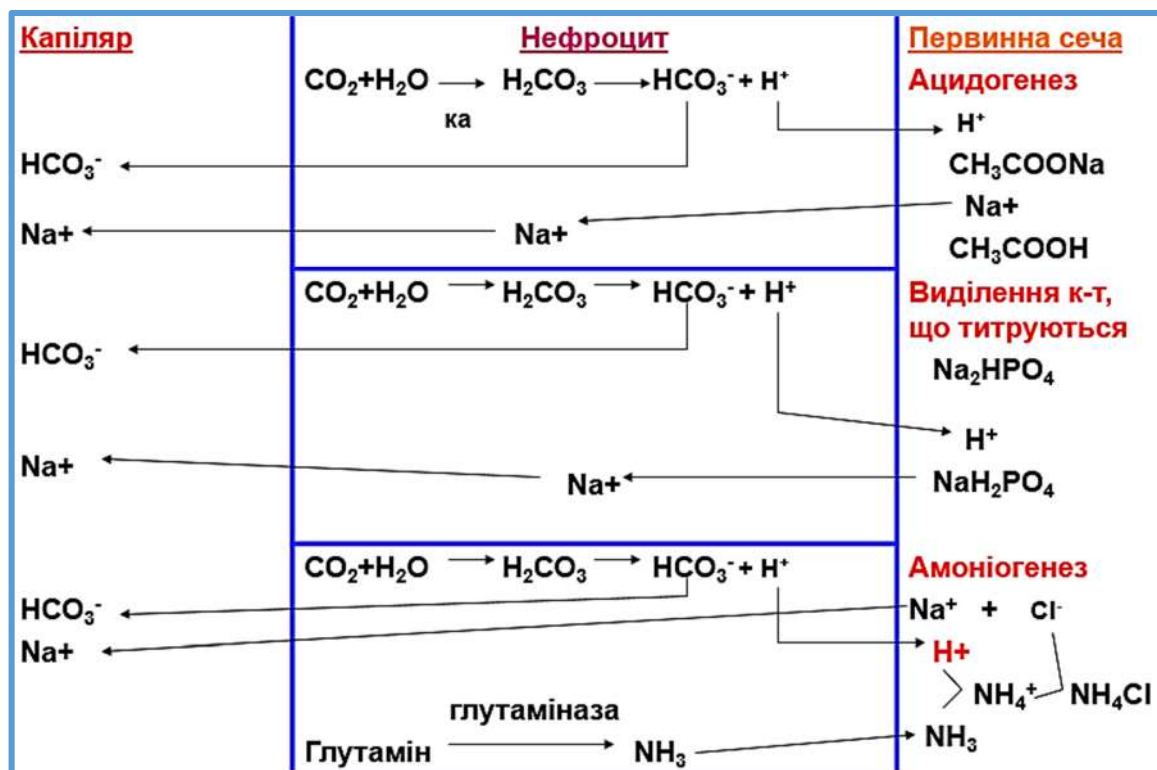


Рис. 15.4. Роль нирок в ацидогенезі.

NH_3 вільно проникає через клітинну мембрану і зв'язується з H^+ з утворенням NH_4^+ , який уже не проникає через клітинну мембрану. Тому H^+ є пасткою для NH_3 . **Утворення NH_4^+ - це захистна реакція за негазового ацидозу**, оскільки не допускає прямого ацидотичного ушкодження ниркових каналців (pH – 4,5).

За негазового алкалозу NH_3 буде надходити в середовище з більш високою концентрацією H^+ тобто в плазму крові. Тому при **негазовому алкалозі** буде мати місце **самоотруєння** організму NH_3 .

ОКРЕМІ ВИДИ ПОРУШЕНЬ КОС

І.ВИДІЛЬНИЙ НЕГАЗОВИЙ АЛКАЛОЗ:

ГІПОХЛОРЕМІЧНИЙ - зумовлений втратою аніонів хлору як наслідку нестримної блювоти, у результаті чого розвивається гіпохлоремія. За цих умов, втрата аніонів хлору поповнюється збільшенням концентрації аніонів гідрокарбонату, які реабсорбуються в нирках. Зростання рН призводить до зниження дисоціації Ca^{++} , у результаті чого зростає нервово-м'язева збудливість та виникає **хлорпривна тетанія (судоми)**. Компенсація **негазового алкалозу** відбувається за типом **респіраторного ацидозу** із зростанням pCO_2 більше як 5,32 кПа (40 мм рт.ст.)

ГІПОКАЛІЄМІЧНИЙ – формується як наслідок втрати організмом іонів калію (первинний чи вторинний гіперальдостеронізм, введення гідрокортизону, фуросеміду). Гіпокаліємія призводить до виходу з клітини H^+ в обмін на K^+ , тому має місце **внутрішньоклітинний негазовий ацидоз з позаклітинним негазовим алкалозом**. Компенсація негазового алкалозу по типу **респіраторного ацидозу** із зростанням pCO_2 більше як 5,32 кПа (40 мм рт.ст.). При гіпокаліємічному алкалозі корекцію проводять введенням в організм **хлориду калію KCl** відновлюють концентрацію іонів калію і тим самим корегують внутрішньоклітинний негазовий ацидоз з позаклітинним негазовим алкалозом.

ГАЗОВИЙ АЛКАЛОЗ (РЕСПІРАТОРНИЙ АЛКАЛОЗ) – зменшення напруги вуглекислого газу в крові (**гіпокапнія**) - **гіпервентиляція легень:**

а) безпосереднє збудження дихального центру - пухлини головного мозку, енцефаліти; б) неправильне здійснення керованого штучного дихання (молодий недосвічений анестезіолог). Компенсація за типом **негазового ацидозу**.

ГАЗОВИЙ АЦИДОЗ (РЕСПІРАТОРНИЙ АЦИДОЗ) - збільшення напруги вуглекислого газу в крові (**гіперкапнія**).
Причини газового ацидозу.

Порушення виведення CO_2 з організму при всіх видах гіповентиляції (недостатність зовнішнього дихання) - **ендогенний газовий ацидоз**.

Вдихання повітря з високим вмістом CO_2 (тривале перебування в закритих приміщеннях з поганою вентиляцією, шахтах, підводних човнах) - **екзогенний газовий ацидоз**.

Захисно-компенсаторні реакції при газовому ацидозі спрямовані на зростання концентрації гідрокарбонату в плазмі крові та забезпечуються нирками. В останніх посилюється ацидогенез у дистальних звивистих канальцях, що веде до утворення додаткової кількості **гідрокарбонату**. Посилення ацидогенезу в проксимальних звивистих канальцях забезпечує повну його реабсорбцію.

МЕТАБОЛІЧНИЙ АЦИДОЗ (НЕГАЗОВИЙ АЦИДОЗ) - накопичення в організмі ендogenous кислот-метаболітів. Розвивається за цукрового діабету I типу (накопичуються кетонів тіла (**кетואцидоз**) (рис. 15.5), молочна кислота (**лактатацидоз**), гіпоксії (молочна кислота), голодуванні (кетонів тіла), **нирковій недостатності** (фосфати, сульфати, сечова кислота), подагрі (сечова кислота). Накопичення іонів водню при метаболічному ацидозі призводить до збудження дихального центру, гіпервентиляції і його компенсації по типу **респіраторного алкалозу**. За розвитку шоку на початкових стадіях метаболічний ацидоз також компенсується гіпервентиляцією з гіпокапнією (респіраторний алкалоз). Водночас, коли розвиваються **шоківі легені**, **респіраторний алкалоз** змінюється на **респіраторний ацидоз**, і таким чином, до **метаболічного ацидозу** за респіраторного дисстрес синдрому (**шоківих легень**) приєднується респіраторний ацидоз із ще більшим наростанням процесів ушкодження.

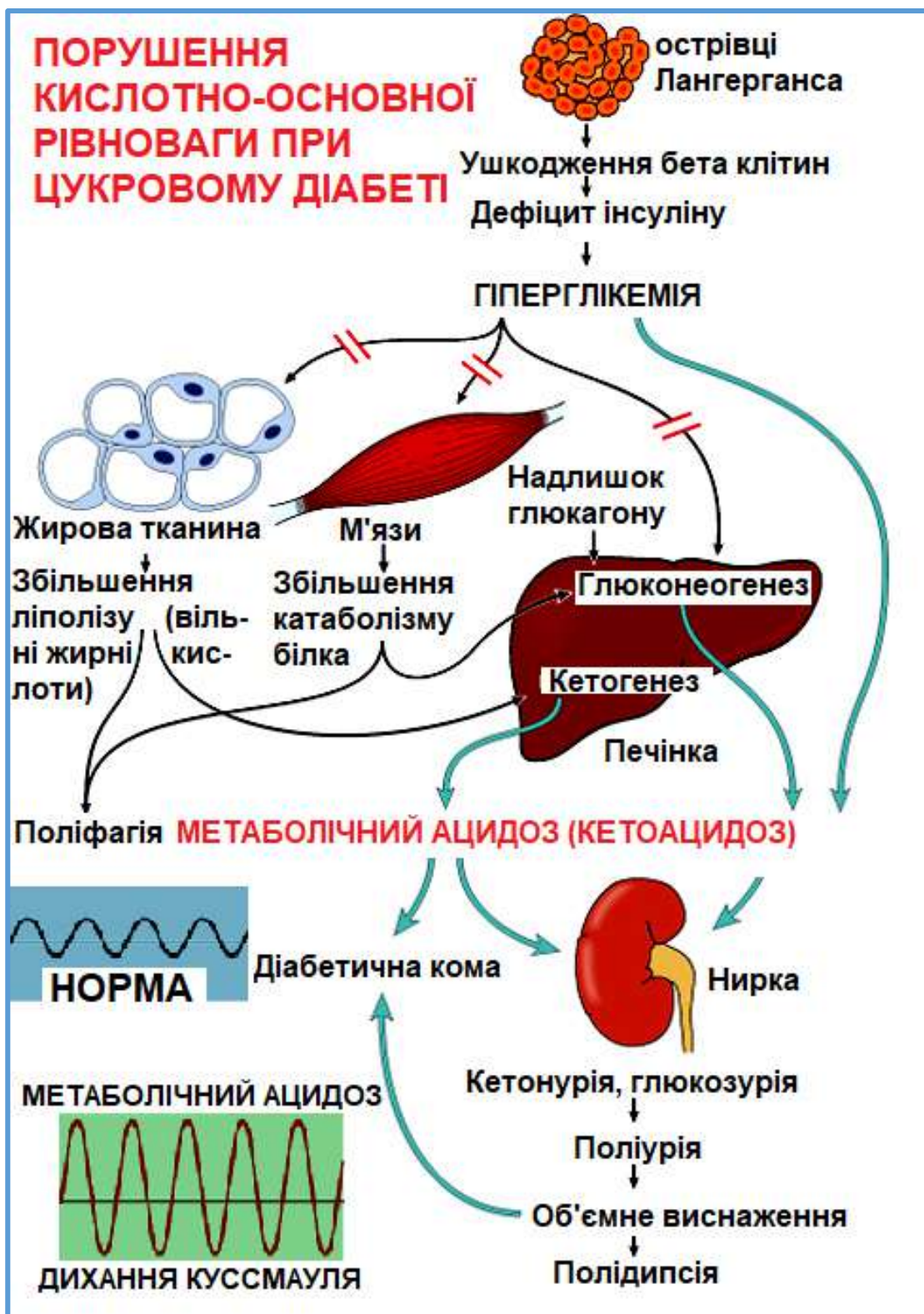


Рис. 15.5. Патогенез метаболічного ацидозу при цукровому діабеті.

ВИДІЛЬНИЙ НЕГАЗОВИЙ АЦИДОЗ може бути нирковим (**уремічним**), що виникає внаслідок порушення виведення аніонів нелетких кислот за значного зменшенні клубочкової фільтрації, чи при порушенні функцій ниркових каналців. Останній ацидоз називається **каналцевим** і поділяється на:

Тип I (гіпокаліємічний дистальний каналцевий ацидоз) виникає за порушення реабсорбції іонів калію в обмін на іони водню, що секретуються у вставних клітинах А-типу збірних трубок, що проявляється неспроможністю знижувати рН сечі менше 5,3 в той час як в нормі рН знижується до 4,5.

Тип II (проксимальний каналцевий ацидоз) має місце при порушенні реабсорбції профільтрованого натрію бікарбонату.

Тип III - це ацидоз I типу в дітей.

Тип IV (гіперкаліємічний дистальний каналцевий ацидоз) зумовлений порушенням секреції K^+ і H^+ в обмін на Na^+ в **головних клітинах** збиральних трубок при гіпоальдостеронізмі або за резистентності до мінералокортикоїдів. Каналцевий ацидоз виникає за порушення синтезу і секреції іонів амонію в проксимальних каналцях, що характерно для хронічної ниркової недостатності.

Крім ниркового, до видільного відноситься також ацидоз, що має місце за підвищеного виведення з кишечника натрію бікарбонату внаслідок діареї;

ЕКЗОГЕННИЙ НЕГАЗОВИЙ АЦИДОЗ – має місце при введенні в організм кислот, зокрема, **соляної** чи оцтової, або солей сильних кислот з катіонами, які метаболізуються, зокрема **NH_4Cl** , який після проходження через печінку втрачає іон амонію при біосинтезі сечовини, внаслідок чого в кров потрапляє іон хлору. За вживання **етиленгліколю** в організмі утворюється **щавлева кислота**, **метанол** перетворюється на **мурашину кислоту**, а **етанол** - на **оцтову кислоту**.

Етіологія алкалозів узагальнена на рис. 15.6, а ацидозів на рис. 15.7.

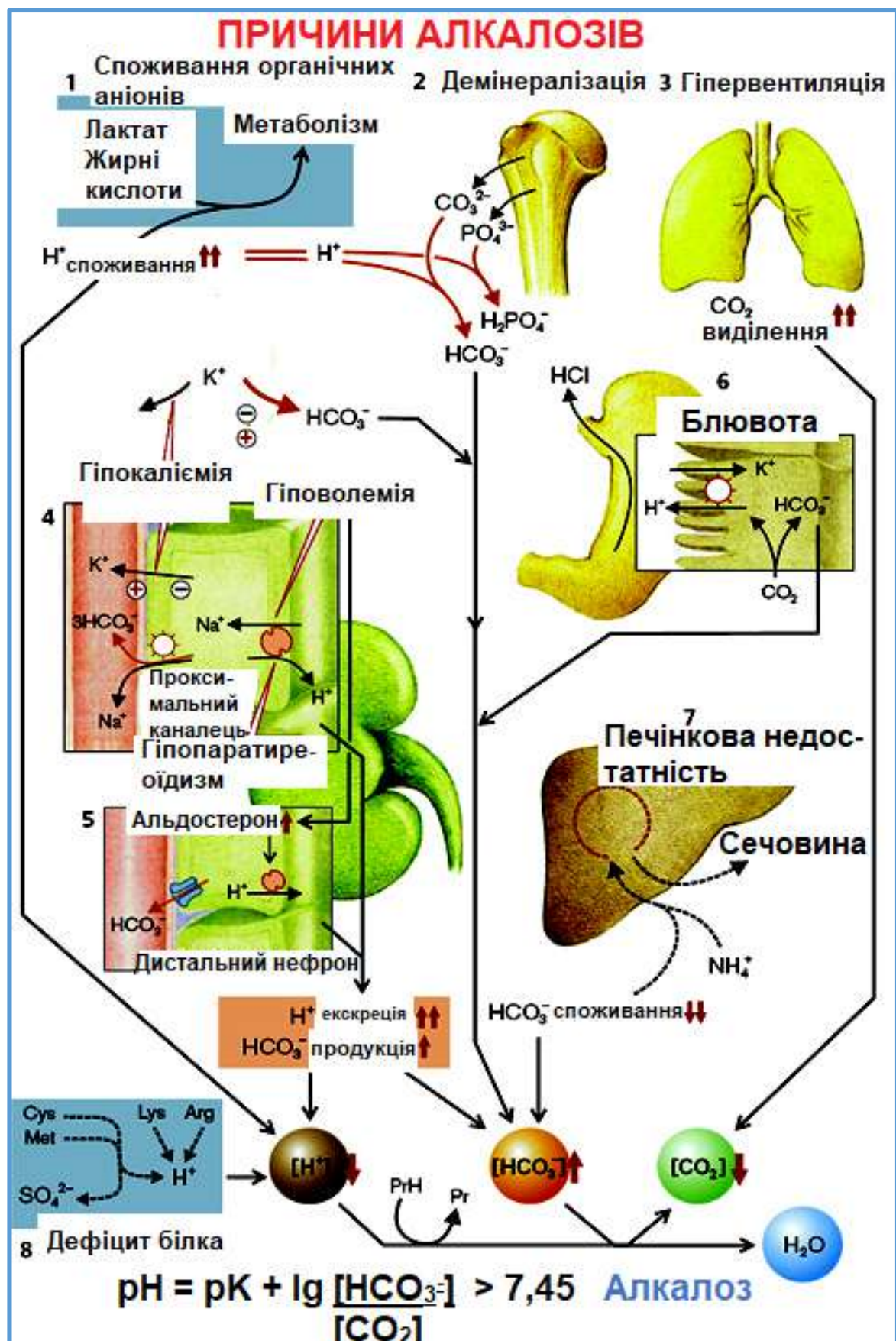


Рис. 15.6. Патофізіологія алкалозів.

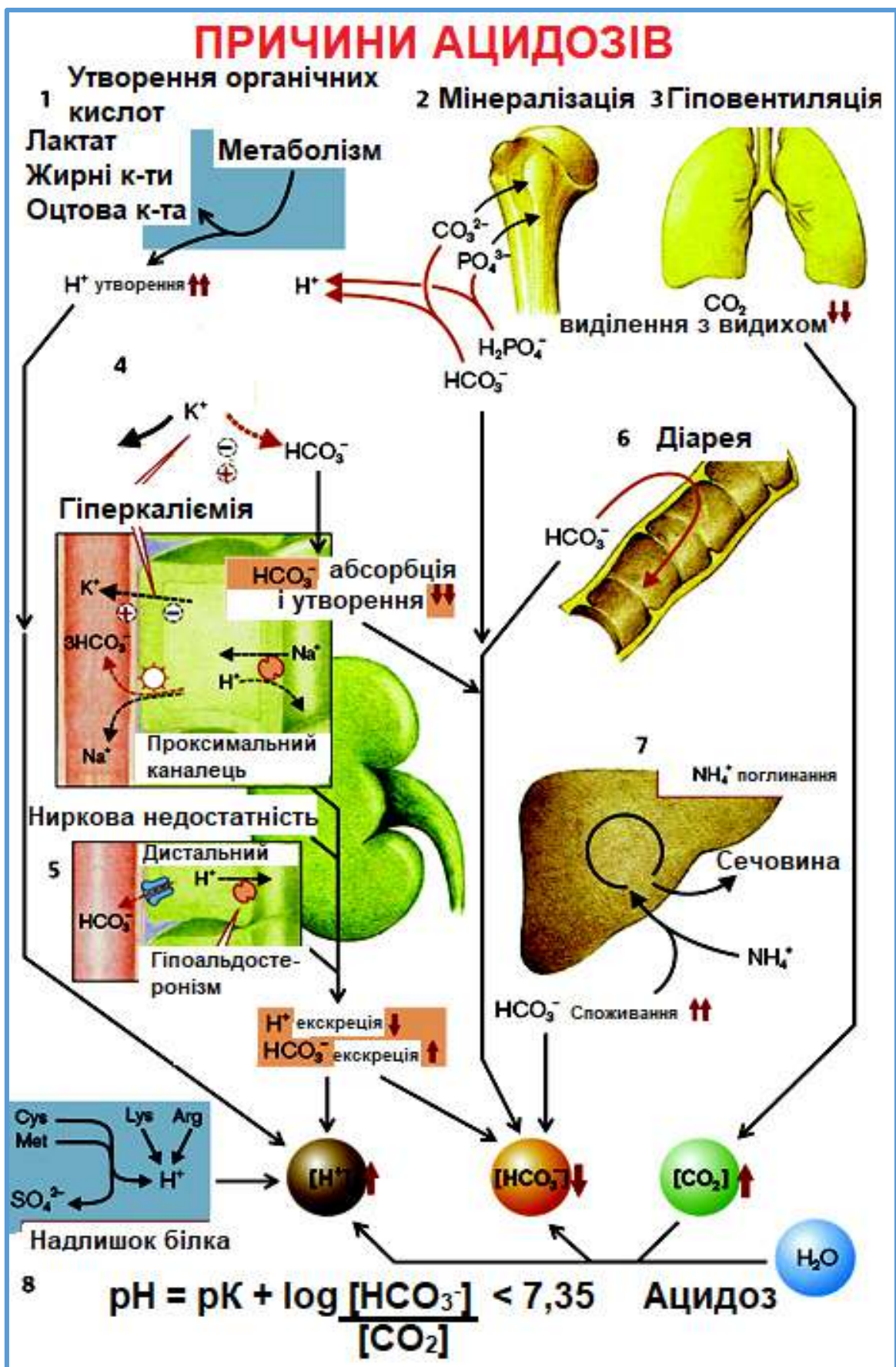


Рис. 15.7. Патофізіологія ацидозів.

Метаболічна система

КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ГОМЕОСТАЗУ

Представляє собою сукупність певних змін у напрямку та інтенсивності обміну вуглеводів, ліпідів, амінокислот, нуклеотидів, що мають місце безпосередньо в клітинах у відповідь на порушення КЛР в організмі. Фізіологічний зміст вказаних змін обміну речовин полягає в регуляції інтенсивності взаємоперетворень сильних органічних кислот і основ у більш слабкі кислоти і основи чи в нейтральні сполуки і навпаки, в результаті чого забезпечується стабільність рН у середині клітини ($\text{pH} = 7,0$) і її життєздатність в середовищах з досить широкими (не фізіологічними) межами коливань концентрації H^+ , CO_2 , HCO_3^- .

Приклад: Компенсація кетоацидозу при цукровому діабеті

β - оксимасляна **кислота**, ацетооцтова **кислота**, **ацетон**
(нейтральна
сполука)



"Порушення вуглеводного та енергетичного обмінів"

ПОРУШЕННЯ ТРАВЛЕННЯ І ВСМОКТУВАННЯ ВУГЛЕВОДІВ

Травлення полісахаридів їжі розпочинається у порожнині рота за допомогою **α -амілази** слюни. У шлунковому соку не має амілолітичної активності і травлення вуглеводів продовжується у середині харчового шматка за допомогою **α -амілази слюни**. Головним моментом у травленні вуглеводів є **панкреатична α -амілаза (рис.16.1)**. У результаті цього в кишечнику утворюється суміш: **мальтози, ізомальтози і глюкози**. При панкреатичній недостатності цей процес порушується і в калі виявляються в значній кількості гранули крохмалу. **Амілаза** діє тільки на **α -1,4-зв'язки**, тому **целюлоза** і **рослинні пентозани** не піддаються гідролізу і надходять у **товстий кишечник**. Там, під дією бактеріальних ферментів вони частково деградують з утворенням органічних кислот, спиртів і **CO_2** . Продукти їх бактеріального розпаду важливі як **стимулятори перистальтики**. Олігосахариди і дисахариди завершують свій гідроліз в тонкому кишечнику (до проксимального відділу здухвинної кишки) зазнаючи дії **олігосахаридаз (сахараза, мальтаза, ізомальтаза, лактаза, гетерогалактозидаза, β -галактозидаза, трегалаза)**. Це ферменти мембранного і внутрішньоклітинного травлення, які проявляють свою активність на щітковій облямівці і всередині ентероцитів.

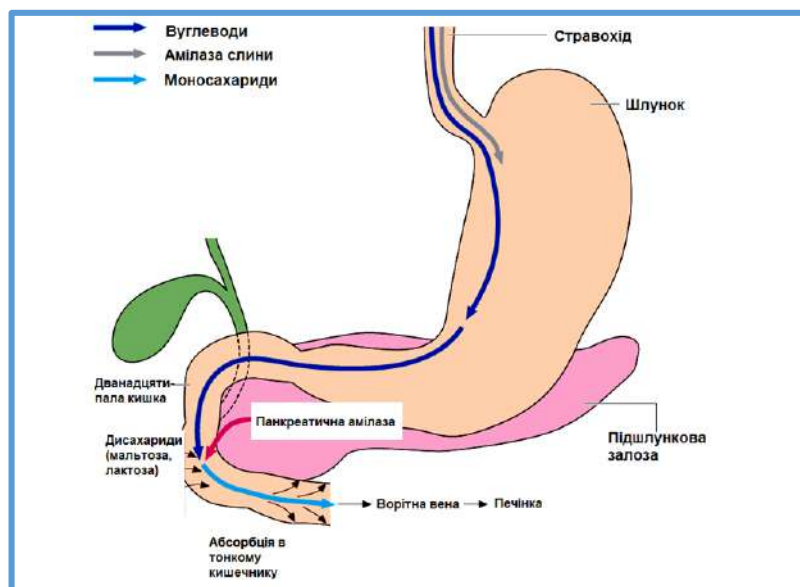


Рис. 16.1. Роль **панкреатичної α -амілази** у травленні вуглеводів.

Недостатність окремих **дисахаридаз**, так і недостатність всього **ізомальтазо-сахаридазного комплексу** є важливою причиною синдрому **мальабсорбції**. Цей синдром може мати місце при відповіді гострої фази, так як **ФНПа** знижує активність **дисахаридаз**. Продукти розпаду олігосахаридаз: **галактоза, глюкоза, фруктоза** і менш активно: **маноза, ксилоза і арабіноза** всмоктуються в кров. Для галактози, фруктози і глюкози діє система активного ко-транспорту, який є Na^+ - залежним. Na^+ входить в ентероцит за градієнтом концентрації, забезпечуючи реабсорбцію моносахаридів проти градієнту. Завдяки такому механізму, клітини, що покривають просвіт кишечника, здатні поглинати глюкозу і інші моносахариди навіть при дуже низьких концентраціях цих речовин у хімусі. Після всмоктування в кров, у всіх процесах надходження глюкози в клітину, провідну роль відіграють **білки-переносчики глюкози**, тому що молекула глюкози гідрофільна, а плазматична мембрана гідрофобна.

ПЕРЕНОСЧИКИ ГЛЮКОЗИ МАЮТЬ ПОЗНАЧЕННЯ “GLUT” І ПРОНУМЕРОВАНІ В ПОРЯДКУ ЇХ ВИЯВЛЕННЯ:

GluT₁ – у великій кількості присутній в ендотелії судин гематоенцефалічного бар'єру і забезпечує стабільність надходження глюкози до головного мозку (рис. 16.2).

GluT₂ – виявляється в органах, які виділяють глюкозу в кров. Глюкоза потрібна всім клітинам, але викликати гідроліз Г-6-Ф до глюкози можуть тільки гепатоцити, ентероцити і нефроцити. Тобто GluT₂ є в кишечнику, нирках, печінці і в β -клітинах острівців Лангерганса.

GluT₃ – в нейронах мозку.

GluT₄ – головний транспортер глюкози в м'язах і адипоцитах.

GluT₅ – зустрічається головним чином у тонкому кишечнику.

Робота білків-транспортерів глюкози контролюється інсуліном, особливо важливим є вплив інсуліну на роботу білка **GluT₄**.

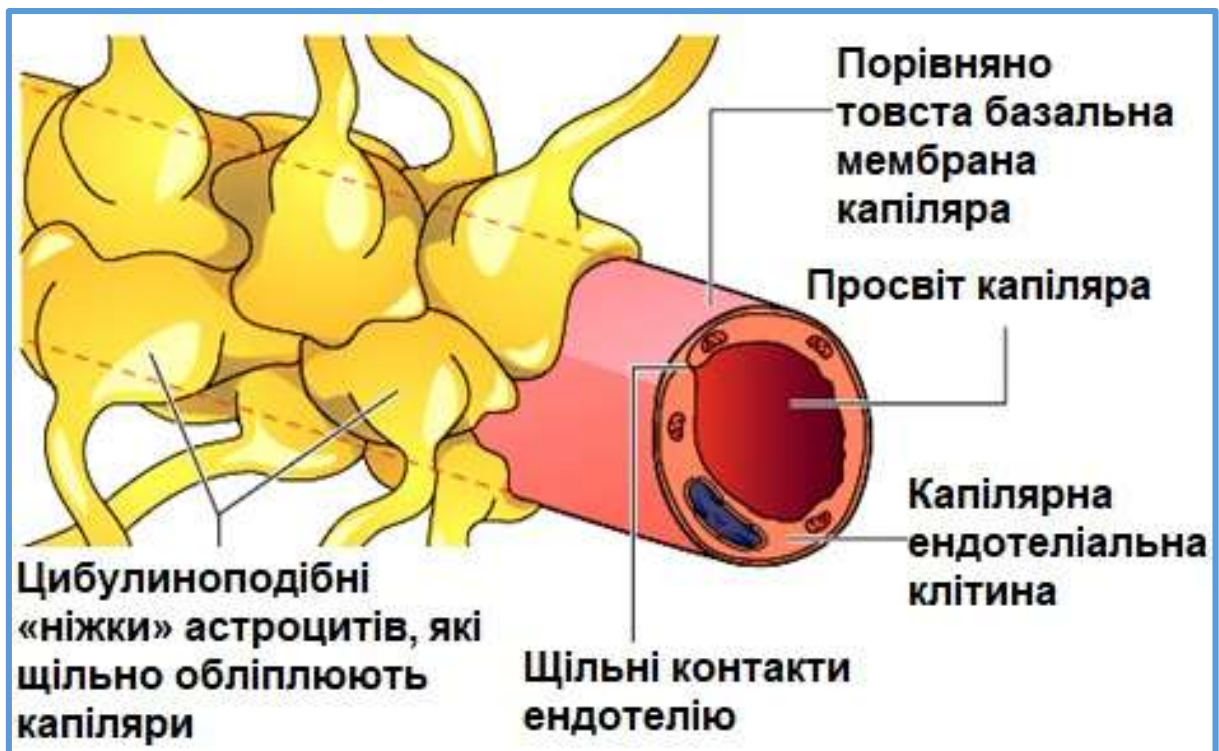


Рис. 16.2. GluT₁ – забезпечує транспорт глюкози через гематоенцефалічний бар'єр

ПОРУШЕННЯ ВСМОКТУВАННЯ І ПЕРВИННОГО ПЕРЕТВОРЕННЯ ВУГЛЕВОДІВ. СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦІЇ вуглеводів – “ферментативний блок”, який має місце на етапі всмоктування чи на ранніх стадіях проміжного обміну (рис. 16.3). Це може бути **недостатність Na⁺- залежного котранспорту моносахаридів**, а також недостатність **дисахаридаз: лактази, інвертази, мальтази**. Зустрічається і змішаний синдром. При цьому синдромі спостерігається: **бродильний пронос, ексикоз, вторинна гіпотрофія**. Пронос зумовлений впливом нерозщеплених дисахаридів чи моносахаридів, які не всмокталися. Вони надходять у більш дистальні відділи кишечника, збільшують осмотичний тиск, а також утворюються кислі продукти бактеріального бродіння цих вуглеводів, які підсилюють перистальтику, зростає об'єм вмісту кишечника, порушується всмоктування води та формування калових мас.

МАЛЬАБСОРБЦІЯ ВУГЛЕВОДІВ



Рис. 16.3. Синдром мальабсорбції вуглеводів.

При **ГЛЮКОЗО - ГАЛАКТОЗНІЙ МАЛЬАБСОРБЦІЇ** дефіцит Na⁺- залежного котранспорту глюкози і галактози в кишечнику призводить у дітей до водянистого проносу після прийому їжі, з віком толерантність до цих моносахаридів покращується.

При вродженій **алактазії** симптоми виявляються вже при перших спробах годівлі грудним молоком. Неліковані синдроми мальабсорбції ускладнюються **хронічним дибактеріозом** і затримкою фізичного розвитку дітей.

ГАЛАКТОЗЕМІЯ має місце при:

1. Недостатність галактокінази, яка в нормі перетворює галактозу в галактозо-1-фосфат.
2. Недостатність галактозо-1-фосфатуридилтрансферази, яка перетворює галактозо-1-фосфат в УДФ-галактозу.
3. Недостатність УДФ-галакто-4-епімерази, яка перетворює УДФ-галактозу в УДФ-глюкозу.

У організмі хворого з дефіцитом **галактокінази** накопичується нерозщеплена галактоза і її метаболіти. Так, надлишок галактози під впливом **альдоредуктази** перетворюється в спирт **галактитол (дульцитол)**, який токсично діє на кришталік, накопичується в останньому і притягує до себе воду =>зміни сольового складу кришталіка =>денатурація білків =>розвиток **катаракти** в молодому віці.

ГАЛАКТОЗЕМІЯ ПРИ ДЕФІЦИТІ ГАЛАКТОЗО-1-ФОСФАТУРИДИЛТРАНСФЕРАЗИ характеризується поряд з ушкодженням кришталіка, токсичним впливом на нейрони, гепатоцити, нефроцити =>зниження активності ферментів **фосфоглюкомутази, Г- 6 - Ф дегідрогенази**. Спостерігається затримка психо-моторного розвитку, має місце некроз гепатоцитів і цироз печінки. У нирках порушується реабсорбція амінокислот. У жінок спостерігається первинна недостатність яєчників.

Лабораторно:

- Істотне ↑конц. галактози в крові (до 1 г/л)
- Білірубінемія

- Галактозурія
- Протеїнурія
- Гіпераміноацидурія
- ↑конц. глікозильованого гемоглобіну.

Епімеразний дефект зустрічається рідко і характеризується найбільш легким перебігом галактоземії.

НЕПЕРЕНОСИМІСТЬ ФРУКТОЗИ – причина дефіцит **альдолази фруктозо-1-фосфату**. У результаті чого накопичується **фруктозо-1-фосфат**, який гальмує активність **фосфоглюкомутази**. Остання перетворює **глюкозо-1-фосфат** в **глюкозо-6-фосфат** і забезпечує перетворення продукту реакції, що каталізується **фосфорилазою** в глюकोзо-6-фосфат. Тому при фруктоземії гальмується розпад глікогену на етапі глюकोзо-1-фосфату з подальшим розвитком **гіпоглікемії**, підсиленням мобілізації ліпідів і розвитком **жирової дистрофії печінки і гіперурікемії**.

Клініка: слабкість, дрижаки, судоми, пітливість, блювота, порушення свідомості, транзиторна жовтяниця, протеїнурія, гепатоспленомегалія, цироз печінки із-за прискореного розпаду АТФ і ↓екскреції уратів за умов метаболічного ацидозу=>гіперурікемія і розвиток **подагри (рис. 16.4)**.



Рис. 16.4. Розвиток подагри за зниження екскреції уратів із-за метаболічного ацидозу.

ПОРУШЕННЯ КАТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ

Гепатоцити – головне місце перетворення вуглеводів їжі. **Глюкоза** із кишечника надходить у ворітну вену і досягає печінки. Тут за допомогою білка **Glut-2** проникає в **гепатоцит**. У гепатоциті за участю **глюкокінази** із глюкози утворюється **глюкозо-6-фосфат**. Глюкокіназа активується андрогенами і гальмується естрогенами =>глюкоза не утримується в печінці→гіперглікемія →↓відповідь β клітин острівців Лангерганса→↑глюкоза в адипоцитах→перетворення глюкози в жир =>ожиріння. Для того, щоб глюкоза вийшла назад в кров із гепатоцита існує фермент **глюкозо-6-фосфатаза**. Створення у печінці великих запасів глюкози без осмотичного набухання клітин відбувається за рахунок утворення розгалудженого нерозчинного полімеру – **глікогену**. Ця резервна форма глюкози може складати до **1/5 маси печінки**. Контроль глюकोкіназної чи гексокіназної реакцій перетворення глюкози в глюкозо-6-фосфат відбувається за рахунок активації цих ферментів **інсуліном**, і відповідно, має місце зниження їх активності при цукровому діабеті =>гіперглікемія.

РОЗПАД ГЛІКОГЕНУ

чи **глікогеноліз** важливий механізм мобілізації ендогенної глюкози. Розрив зв'язків між мономерами глюкози ланцюгів глікогену, шляхом приєднання до цих зв'язків неорганічного фосфату, здійснює активна **фосфорилаза а**. **Фосфорилаза b** перетворює в активний глікогенолітичний фермент фосфорилазу а під впливом фосфорилювання, яке здійснює **кіназа фосфорилази b**. Остання, у свою чергу, для активації повинна фосфорилюватися. Це відбувається за участю її **Δ-одиниці**, що являє собою **кальмодулін**. На цю субодиницю, при активації процесу повинна подіяти **ц-АМФ-кальцій залежна протеїнкіназа**, яка активується через гормональні рецептори **адреналіном**, **глюкагоном** і **тиреоїдними гормонами**. Дія фосфорилази спрямована на лінійні **1,4-ділянки** молекули глікогену до точок розгалудження. Гідроліз **1,6-зв'язків** із звільненням глюкози каталізує фермент **глікоген-6-глюкано-гідролаза**. Продукт цієї фосфорилази **глюкозо-1-фосфат** може під впливом **фосфоглюкомутази** перетворитися в **глюкозо-6-**

фосфат. Гормональний контроль глікогенолізу відбувається такими регуляторами:

- **Глюкагон** (гепатоцити, ліпоцити) активує кіназу фосфорилази;
- **Катехоламіни** (гепатоцити, міоцити, ліпоцити): активують цАМФ залежну кіназу фосфорилази
- **Тиреїдні гормони** (клітини мішені – всі глікогенвміщуючі елементи) стимулюють глікогеноліз
- **Інсулін** – гальмує глікогеноліз, перетворюючи фосфорилазу в неактивну форму.

Гіпоксія викликає мобілізацію запасів глікогену, а зникнення гранул глікогену є ознакою ранньої стадії гіпоксичного некробіозу.

ГЛІКОГЕНОЗИ – це спадкові порушення вуглеводного обміну, що характеризуються порушеннями відкладання та мобілізації глікогену із недостатністю концентрації глюкози в крові та розвитком енергодефіциту:

1. ПЕЧІНКОВІ

Глікогеноз Ia типу (хвороба фон Гірке). Має місце дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфатази. Накопичується глікоген в гепато- та нефроцитах, спостерігається надлишок глюкозо-6-фосфату, гіпоглікемія, ↓рівень інсуліну, підсилюється ліполіз і має місце розвиток гіперліпопротеїнемії I чи V типу, ацетонемія, метаболічний ацидоз, ↑ розміру печінки.

Глікогеноз Ib рідко зустрічається, аутосомно-рецесивна генокопія попереднього розладу із відмінністю, що ушкоджується ген транслокази глюкозо-6-фосфату в ендоплазматичному ретикуломі, тому розщеплення цього ефіру глюкози є недростанім, не зважаючи на високу активність глюкозо-6 фосфатази. Спостерігається нейтропенія і рецидивуючі бактеріальні інфекції.

Глікогеноз III типу (органічний декстриноз, хвороба **Форбса-Корі**) дефіцит ферменту, який каталізує гідроліз 1,6-зв'язків в молекулі глікогену (аміло-1,6-глюкозидаза).

Глікогеноз IV типу (хвороба Андерсена) – це дефіцит розгалуджуючого ферменту глікогену.

Глікогеноз VI а типу (хвороба Херса) дефіцит

гепатоцитарної фосфорилази.

Глікогеноз VI b типу (раніше використовували синоніми VIII і IX тип) дефект кінази фосфорилази b, що зщеплена з X-хромосомою, зустрічається тільки в хлопчиків.

2. М'ЯЗЕВІ

Глікогеноз V типу (хвороба Мак-Ардля) відсутність м'язевої фосфорилази, при цьому активність фосфорилази гепатоцитів нормальна.

Глікогеноз VII типу низький рівень фосфофруктокінази в скелетних м'язах.

Дефіцит м'язевої фосфогліцеромутази:

Дефект М-субодиниці ЛДГ – аналог глікогенозу V типу.

Глікогеноз II типу це генералізований глікогеноз, який вражає всі глікогенвміщуючі клітини. Це глікогенна кардіомегалія.

Хвороба Помпе це відсутність ферменту лізосомальної α -1,4-глюкозидази. Провідна ознака захворювання $\uparrow$ серця в грудному віці $\rightarrow$ важка серцева недостатність, слабкість скелетних м'язів.

Аглікогеноз чи глікогеноз O - спадковий аутосомно-рецесивний дефіцит УДФ-глюкозо-глікогентрансферази, тобто глікогенсинтетази.

3. ЗМІШАНІ

ГЛІКОЛІЗ (ФОСФОТРІОЗНИЙ ШЛЯХ, ЧИ

ШУНТ ЕМБДЕНА-МЕЄРХОФА)

шлях цитоплазматичного перетворення 1 моля глюкози в 2 моля лактату з утворенням 2 молей АТФ у анаеробних умовах (якщо O_2 в цитоплазмі багато, то гліколіз завершується утворенням пірувату)

ЗНАЧЕННЯ ГЛІКОЛІЗУ:

- забезпечення енергією клітинних реакцій фосфорилування, синтезу білка;
- фосфотріози використовуються для синтезу жирів (через НАДФН-залежне відновлення для утворення α -гліцерофосфату);

- піруват використовується для синтезу аланіну, аспартату (через утворення оксалоацетату);
- піруват може служити джерелом оксалоацетату для ц.Кребса;
- завдяки гліколізу м'язи можуть розвинути максимальну потужність, оскільки доступність O_2 і максимальна продуктивність мітохондрій можуть бути обмежені, зокрема при короточасних надмірних навантаженнях.

ГЛІКОЛІЗ ВКЛЮЧАЄ В СЕБЕ 2 СТАДІЇ:

1. Глюкоза фосфорилюється і ділиться на 2 тріози, що потребує затрат **2 молекул АТФ**.
2. Характеризується запасанням енергії: гліцерофосфат піддається НАД-залежному окисненню, а його деривати віддають свої макроергічні фосфатні групи АДФ з утворенням АТФ, при цьому утворюються **4 молекули АТФ**. Енергетична ефективність гліколізу складає **50%**.

Гормональний контроль гліколізу відбувається на рівні 3-х етапів: 1)гексокіназна реакція, 2) фосфофруктокіназна реакція, 3) піруваткіназна реакція.

Інсулін стимулює гліколіз через:

- активацію **гексокіназної реакції**;
- стимуляцію **фосфофруктокінази**, при чому розвиток ацидозу і накопичення лактату гальмують дану реакцію. Це обмежує гліколітичну адаптацію до гіпоксії. Водночас в ембріональних клітинах ФФК не гальмується H^+ .
- стимуляцією **піруваткінази**, яка перетворює фосфоенолпіруват в піруват.

Соматотропін гальмує ферменти гліколізу.

Тиреоїдні гормони – стимулюють гліколіз.

ПЕНТОЗНИЙ ШЛЯХ:

Пряме окиснення глюкози або **гексозомонофосфатний шунт** – катаболічний шлях відбувається в цитоплазмі. У гепатоцитах 1/3 глюкози окиснюється таким чином. Він є активним в лактуючій молочній залозі, в **стероїдпродукуючих** органах, жировій тканині, лейкоцитах. У пентозному шунті із **1 моля глюкози** утворюється **6 молей CO_2** і **12 молей НАДФН_2** в анаеробних умовах. Цей шлях забезпечує:

- утв. **НАДФН** необхідне для синтезу ЖК і стероїдів
- потребу клітин в **пентозах** (рибозі і дезоксирибозі) для синтезу НК.

Пентозний шлях активується при підготовці до поділу клітин, а гліколіз при інтенсивній ф-ї зрілих клітин.

Гормональний контроль П-Ф-Ш відбувається за рахунок інсуліну через стимуляцію:

- окиснювального етапу циклу шляхом **↑активності Г-6-Ф-дегідрогенази**, фермента, що перетворює **Г-6-Ф** в **6-фосфоглюконат**;
- неокиснювального етапу циклу через стимуляцію **транскетолази**.

Тиреоїдні гормони стимулюють активність дегідрогеназ глюкозо-6-фосфату і 6-фосфоглюконату в печінці.

РОЛЬ ПІРУВАТУ В ОБМІНІ РЕЧОВИН:

це є центральне перехрестя вуглеводних та інших метаболічних шляхів. **ПВК**, що утворюється в процесі гліколізу шляхом дифузії надходить в МХ, де під впливом **піруватдегідрогеназного мультиферментного комплексу** (3 ферменти: **24 молекули піруватдегідрогенази**, **12 молекул дегідроліпоїлдегідрогенази** і **1 молекула дегідроліпоїлтрансацетилази** і **5 вітамінних кофакторів: тіамін, ліпоєва к-та, нікотинамід, рибофлавін і пантотенат**) утворюють **ацетил КоА**. Робота даної ланки метаболізму є чутлива до вітамінної недостатності, отруєння

миш'яком. Інсулін ↑ ефективність перетворення ПВК в ацетил КоА. Комплекс інактивується при гіпоксії і надлишку АТФ.

ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ - ЦИКЛ КРЕБСА:

аеробний, локалізований в матриксі мітохондрій процес, при якому відбувається перетворення ацетил КоА до 2 молей CO_2 . При цьому ацетат втрачає Н, який надходить в ланцюг тканинного дихання, де окиснюється до H_2O .



У циклі Кребса субстрат ацетил КоА зазнає декарбоксилювання:

CO_2
(Ізоцитрат $\nearrow \rightarrow \alpha$ – кетоглутарат і перетворення
 CO_2

α – кетоглутарат $\nearrow \rightarrow$ сукцинат) та дегідрування:

- 1) Ізоцитратдегідрогеназа $\rightarrow$ НАД
- 2) α – кетоглутаратдегідрогеназний комплекс $\rightarrow$ НАД
- 3) Сукцинатдегідрогеназа $\rightarrow$ ФАДН-дегідрогеназа
- 4) Малатдегідрогеназа $\rightarrow$ НАД

У **циклі Кребса** (рис. 16.5) при деацилуванні сукцинату відбувається утворення АТФ без участі дихального ланцюга – субстратне фосфорилування. **Цикл Кребса** гальмується NH_3 , який зв'язує його кетокислоти $\rightarrow \downarrow$ утв. АТФ. Тому **гальмування орнітинового циклу синтезу сечовини супроводжується пригніченням циклу Кребса**, тому ці 2 цикли часто називають “**двохколісним велосипедом**”. Фумарат є спільним метаболітом цих циклів.

CO_2 , що утворюється в **циклі Кребса**, використовується **орнітиновим циклом**. АТФ, що утворюється в **циклі Кребса**, використовується в **циклі синтезу сечовини**. АДФ, АМФ, НАДН активують **цикл Кребса**, а АТФ і НАД гальмують його. Ключовою стадією ц.Кребса є **синтез лимонної кислоти** шляхом конденсації **ацетил КоА з оксалоацетатом**, що каталізується **цитратсинтазою**, чутлива до співвідношень АТФ/(АДФ+АМФ) і НАД/НАДН.

Виснаження тканинних запасів оксалоацетату при інсулінзалежному цукровому діабеті $\rightarrow \downarrow$ **ц.Кребса**. Важливою реакцією для стимуляції **ц.Кребса** є карбоксилювання пірувату до оксалоацетату в матриксі МХ за участю піруваткарбоксилази.

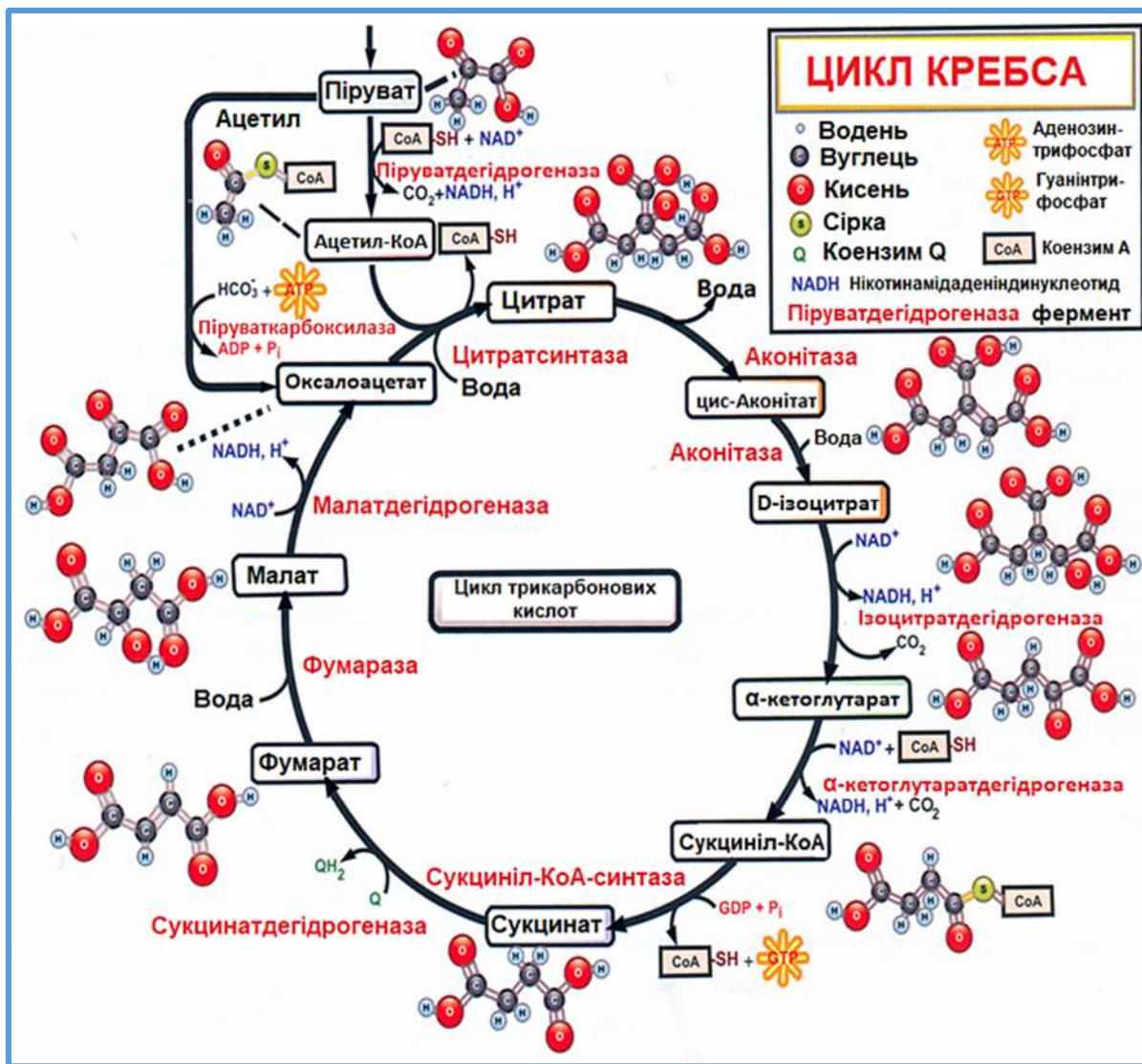


Рис. 16.5. Патофізіологія циклу Кребса.

Це єдина реакція, в якій нефотосинтезуючі клітини фіксують в органічній формі MX CO_2 . **Стимулюють цю реакцію: ↓ оксалоацетату, ↑ ацетил КоА, віт. Н і Мп.**

Гальмують її: **↑ оксалоацетату, ↓ ацетил КоА, ↓ віт. Н і ↓ Мп.**

Гормональний контроль ц.Кребса. Активується інсуліном: **↑ активність цитратсинтази, ↑ активність ізоцитратдегідрогенази, ↑ активність СДГ.**

З роботою циклу Кребса тісно пов'язана система ланцюгів тканинного дихання де відбуваються процеси окиснювального фосфорилування: **НАДН-дегідрогеназа, ФАДН-дегідрогеназа, негемові залізовмісні білки, кофермент Q, цитохроми в, с₁, с, а, аз, фінальний акцептор електронів O_2 .**

Стимуляторами тканинного дихання є **тиреоїдні гормони**, зокрема МХ мають рецептори до **T₃**:

- ↑конц. окисн. ферментів на одиницю маси МХ;
- підсилюють транспорт АТФ в МХ;
- ↑активність оксидоредуктаз МХ (СДГ, ЦО);
- ↑активність МХ α-гліцерофосфатдегідрогенази.

Крім того стимуляція виділення енергії **T₃** і **T₄** зумовлена **↑активності Na⁺-K⁺-АТФ-ази**, а не розщепленням окиснення і фосфорування як це вважалося раніше за рахунок ліквідації H⁺ градієнту (це може мати місце тільки при дії токсичних доз T₃ і T₄).

ПОРУШЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ

ФУНКЦІЯ ГІБСА: $\Delta G = \Delta E - T \Delta S$

ΔG – частина внутрішньої енергії системи, яка “не ентропізована”, тобто придатна для здійснення корисної роботи (АТФ + H⁺- градієнт внутрішньої мембрани МХ)

ΔE – зміна повної внутрішньої енергії системи

ΔS – зміна ентропії (сукупність теплових втрат, або міра безпорядку)

T – температура.

В організмі є 3 етапи розсіювання тепла: **Q₁** –первинно розсіяна теплота:

- 1) Гідроліз в ШКТ та лізосомах без участі кисню – 1% тепла
- 2) Безкисневий в цитоплазмі (гліколіз і окиснення ліпідів з утв. Ацетил-КоА) – 30% тепла
- 3) Аеробний МХ (ц. Кребса + дихальний ланцюг) – 70% тепла

Q₂ –вторинно розсіяна теплота (розпад АТФ і ліквідація H⁺- градієнт внутрішньої мембрани МХ).

(АТФ і H⁺- градієнт внутрішньої мембрани МХ) → виконання:

- 1) Механічної роботи (скорочення м'язів)
- 2) Осмотичної (градієнти концентрацій іонів натрію, калію, кальцію)

3) Електричної (ф - дії)

4) “Робота росту”, анаболічні процеси, біосинтез.

ОСНОВНИЙ ОБМІН

це лабораторний показник, який є відображенням “енергетичних затрат” людини, що знаходиться у розслабленому комфортному стані вранці нещодавно після пробудження, при цьому останній прийом їжі мав місце 14 год до визначення цього показника. Умови для вимірювання основного обміну:

стан повного м'язевого і психічного спокою

натще, тобто через 12-18 год після останнього прийому їжі

в горизонтальному положенні

при температурі комфорту 18-21°C

Результати повинні перераховуватися на 24 год, на основі даних, що отримані у результаті вимірів впродовж 15 хв, а краще 1 год. Середня величина основного обміну у дорослої людини, **чоловіка 45 років**, вагою **70 кг $\approx$ 1785 ккал тепла за добу** на все тіло, а для **жінок**, того ж віку і ваги **$\approx$ 1679 ккал тепла за добу** на все тіло. Цього тепла достатньо для того щоб закипіло 20 л води.

Слід зауважити, що робота тільки однієї $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-ази}$ забезпечує 30% основного обміну.

ДИХАЛЬНИЙ КОЕФІЦІЄНТ

за **Л.Р.Перельманом** – це відношення ваги кисню, що виділяє організм у складі видихаємої вуглекислоти до ваги кисню, що поглинається. Це безрозмірна величина, яка має вираження в долях одиниці: $\text{ДК} = \text{C}[\text{O}_2]/[\text{O}_2]$. За чистого окиснення вуглеводів кінцеві продукти тільки вода і CO_2 . Для окиснення **вуглеводів** на кожний атом вуглецю потрібна 1 молекула кисню, тому **ДК = 1**. За окиснення жирів частина кисню йде на утворення води, яка не враховується у видихаємому CO_2 , тому на 100 молекул окисненого жиру утворюється тільки 70 молекул CO_2 . **ДК $\approx$ 0,707**.

За окиснення білків і нуклеотидів утворюється сечовина $\text{C}=\text{O}(\text{NH}_2)_2$, яка виділяється нирками. **ДК $\approx$ 0,809**, крім того кисень

іде на окиснення водню, якого більше в білках і нуклеопротеїдах ніж у вуглеводах. За розвитку аліментарного ожиріння ДК може бути більшим 1, що вказує на масовий перехід вуглеводів у жири. При цьому із 100 г вуглеводів утв. 42 г жирів, що мають менший вміст кисню. Цей процес звільняє 45 г CO_2 , тому частина CO_2 при видошу містить ендogenousний кисень із складу субстратів, які людина видохнула, але не вдихала. **Блейбтрей Ф.** у досліді по відгодівлі гуски до різдва викликав **форсований ліпогенез** і отримав **ДК $\approx 1,38$** . ДК при ожирінні, відкормлюванні після голодування складає **1,01 -1,08**. За зимового спання **ДК=0,46**, що вказує на затримку в організмі чи виділення з калом кисневовмісних речовин і представляє собою унікальну особливість анабіозу за умов присутності високих концентрацій ендogenousних опіодів і соматостатину.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (лат. *diabetes mellitus*, від грец. διαβήτης — «надмірне сечовипускання») — ендокринне захворювання із **абсолютною чи відносною** недостатністю інсуліну (рис. 16.6; 16.7), розвитком **інсулінорезистентності** (рис. 16.8) із **гіперглікемією** — стійким підвищенням концентрації глюкози у крові. Хронічний перебіг, супроводжується порушенням усіх видів обміну речовин: вуглеводного, ліпідного, протеїнового, водно-сольового. Симптоми: спрага (**ПОЛІДИПСІЯ**), підвищений апетит (**ПОЛІФАГІЯ**), надлишкове сечовиділення (**ПОЛІУРІЯ**).

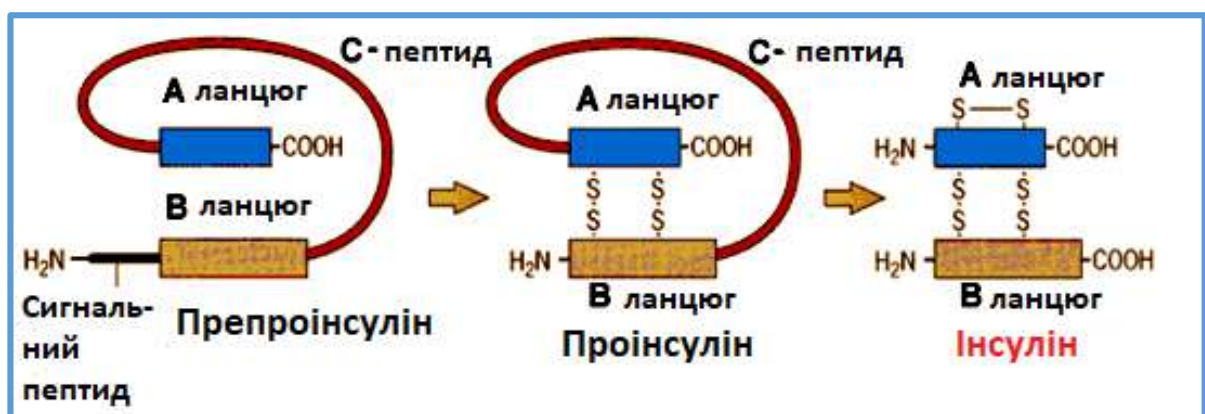


Рис. 16.6. Препроінсулін, проінсулін, інсулін, С-пептид.

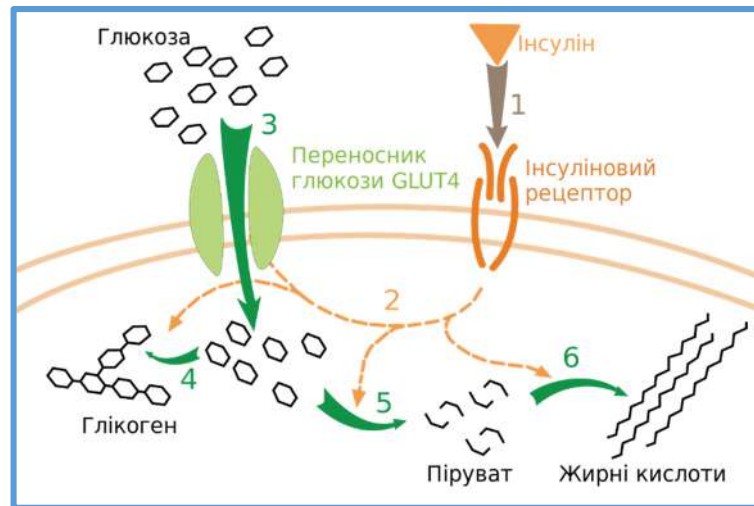


Рис. 16.7. Роль **інсуліну** в захопленні та метаболізмі **глюкози**. Зв'язування **рецептора з інсуліном** (1) запускає активацію великої кількості білків (2). Наприклад: перенос **Glut-4**-переносника на плазматичну мембрану і надходження глюкози всередину клітини (3), синтез глікогену (4), гліколіз (5), синтез жирних кислот (6).

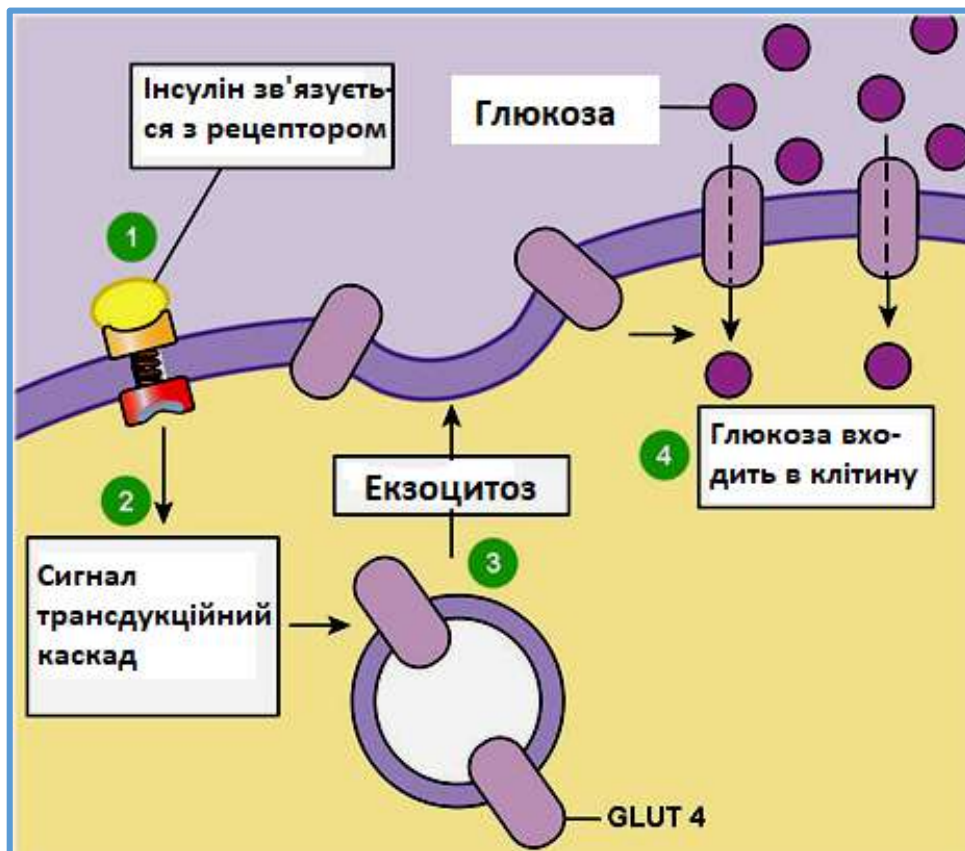


Рис. 16.7. Роль **інсуліну** в захопленні та метаболізмі **глюкози**. Зв'язування **рецептора з інсуліном** запускає активацію великої кількості білків: перенос **Glut-4**-переносника на плазматичну мембрану і надходження глюкози всередину клітини (продовження).

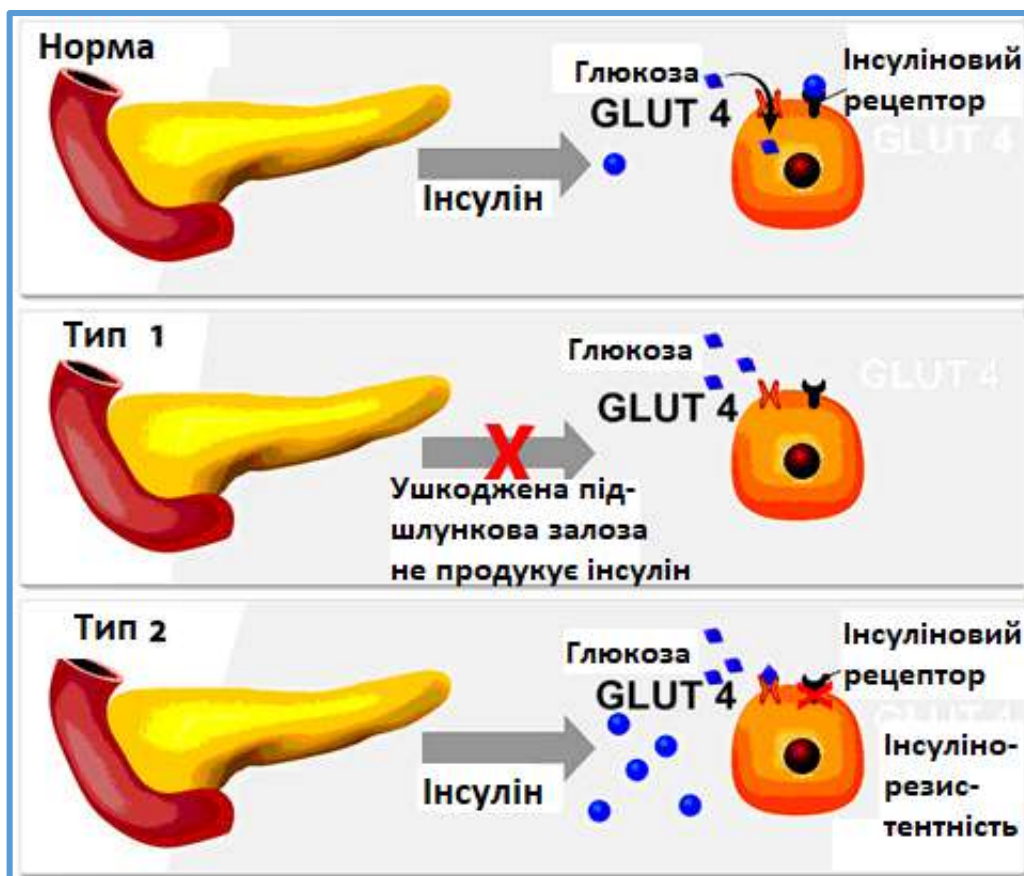


Рис. 16.8. Цукровий діабет першого і другого типу, інсулінорезистентність.

Відмінності цукрового діабету Тип 1 від цукрового діабету Тип 2 наведені в табл. 16.1.

Табл. 16.1. Відмінність **цукрового діабету Тип 1** від цукрового діабету **Тип 2**.

Ознака	Діабет 1-го типу	Діабет 2-го типу
Початок	раптовий	поступовий
Вік, коли починається	переважно у дітей	переважно у дорослих
Статура	худа або нормальна	Яблучне ожиріння
Кетоацидоз	поширений	не часто
Аутоантитіла	зазвичай присутні	відсутні
Рівень інсуліну	низький	нормальний, ↓ або ↑
Частка хворих	~10 %	~90 %

Особливості **кровопостачання** **острівців** **Лангерганса** полягає в тому, що **артерія** **спочатку** **забезпечує**

кровопостачання острівців, а тільки після них кров рухається до ацинусів. **ТОМУ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ПРАКТИЧНО НІКОЛИ НЕ БУВАЄ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ОСКІЛЬКИ ФЕРМЕНТИ АЦИНУСІВ ЗА ЇХ АКТИВАЦІЇ НЕ МОЖУТЬ РЕТРОГРАДНО УШКОДИТИ ОСТРІВЦІ ЛАНГЕРГАНСА (Рис. 16.9).**

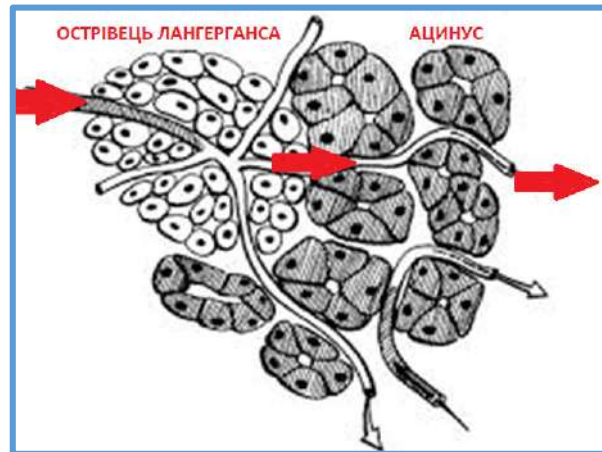


Рис. 16.9. Особливості кровопостачання острівців Лангерганса.

Симптоми цукрового діабету наведені на рис. 16.10.



Рис. 16.10. **Симптоми цукрового діабету.**

Механізм інсулінорезистентності наведено на рис. 16.11.

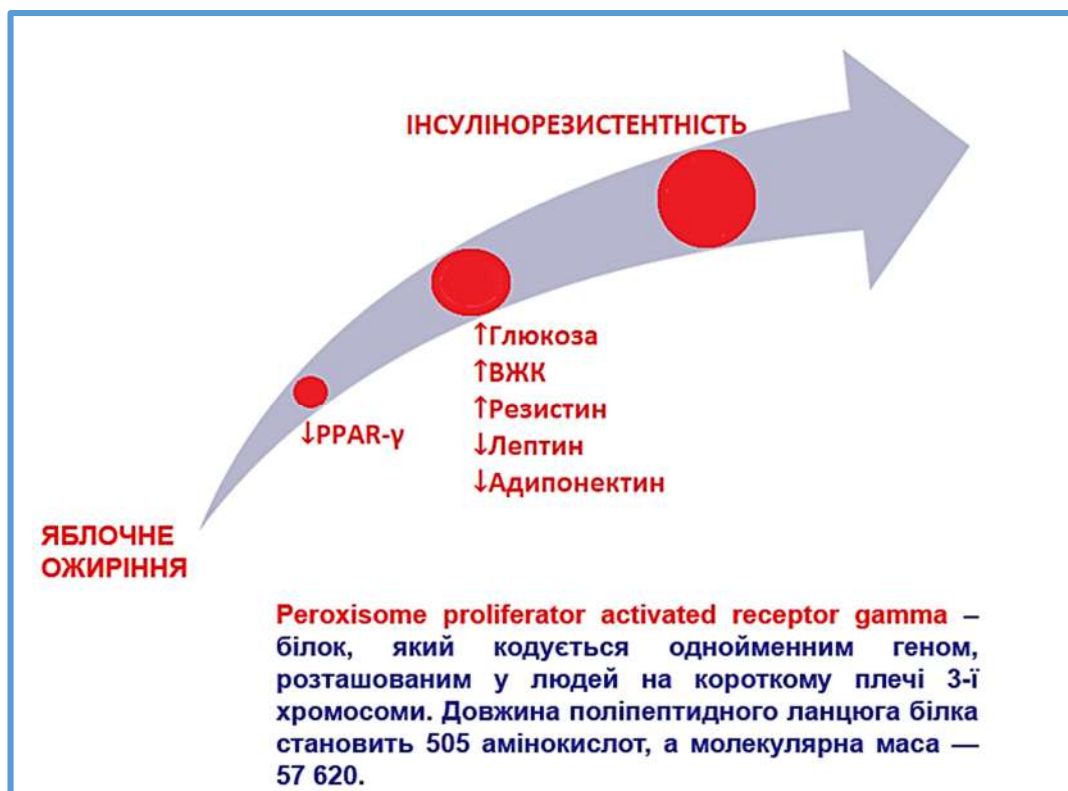


Рис. 16.11. Механізм інсулінорезистентності.

Патофізіологія ускладнень цукрового діабету представлена на рис. 16.12.



Рис. 16.12. Патофізіологія ускладнень цукрового діабету.

Патофізіологія мікроангіопатій наведена на рис. 16.13.



Рис. 16.13. Патофізіологія мікроангіопатій за цукрового діабету.

ДІАБЕТИЧНА НЕФРОПАТІЯ — ускладнення цукрового діабету, специфічне захворювання нирок, яке характеризується незапальним ураженням клубочків, що призводить до розвитку **хронічної ниркової недостатності**. У розвитку та прогресуванні діабетичної нефропатії основну роль відіграють декомпенсація цукрового діабету, тривалість хвороби, підвищення артеріального тиску. Ранні прояви ушкодження нирок при цукровому діабеті перебігають безсимптомно. Клінічно діагностують діабетичну нефропатію починаючи із стадії **мікроальбумінурії (від 30-300 мг за добу)**.

"Порушення жирового обміну"

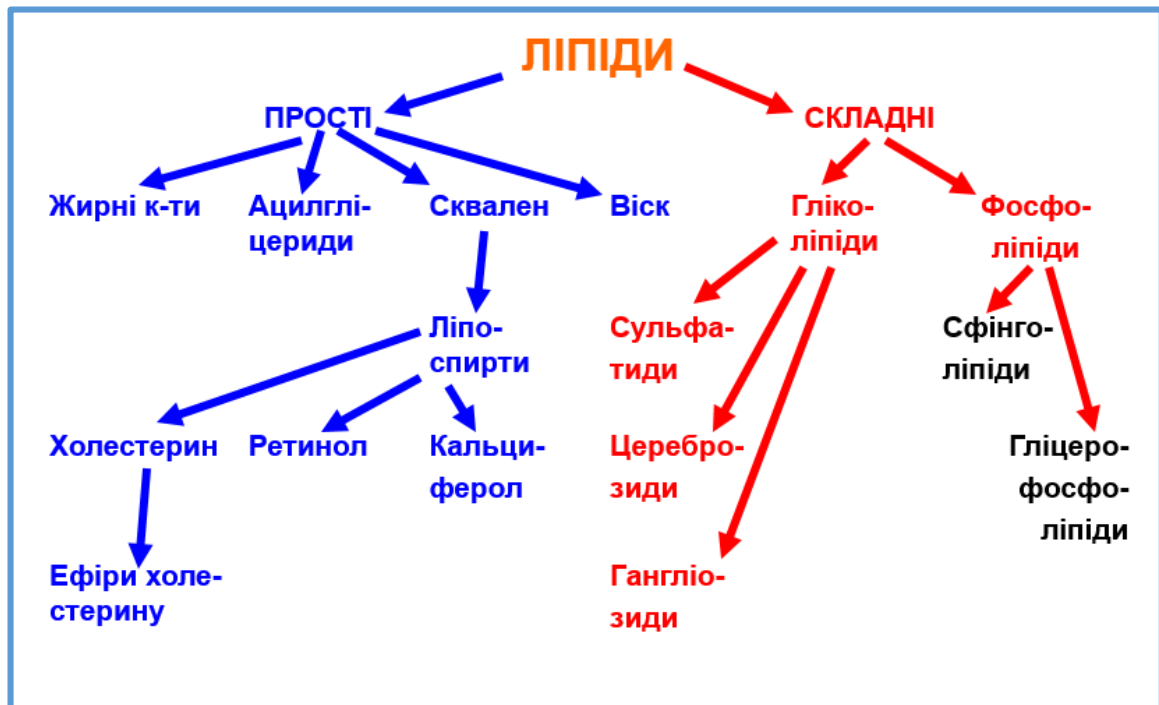


Рис. 17.1. Класифікація ліпідів.

Прості ліпіди – містять у своїй будові тільки вуглець, водень і кисень, при гідролізі утворюють жирні кислоти і спирти.

Складні ліпіди – крім перерахованих елементів включають в себе азот, часто фосфор і сірку. При їх гідролізі утворюються жирні к-ти, спирти і сполуки інших класів (азотисті основи, вуглеводи, фосфорна к-та) (рис. 17.1.).

ФУНКЦІЇ ЛІПІДІВ:

1. Резервно-енергетична функція (забезпечується тригліцеридами).
2. Мембраноутворювальна функція (гліцерофосфоліпіди).
3. Рецепторно-опосередкована функція (глікосфінголіпіди).
4. Регуляторно-сигнальна функція (стероїди).

ПОРУШЕННЯ ТРАВЛЕННЯ І ВСМОКТУВАННЯ ЛІПІДІВ

В 1860 р. лікар **С.П.Боткін** зробив відкриття, що основним місцем всмоктування ліпідів є тонкий кишечник. Травлення ліпідів починається в 12-п кишці. Першим етапом є їх

емульгування під впливом жовчних кислот, що виділяються в 12-п кишку з током жовчі. Основний ліполітичний фермент – **підшлункова ліпаза** (pH = 8 - 9) розщеплює в ТГ крайові α -ефірні зв'язки => утв. жирні кислоти і β -моногліцерид (рис. 17.2). **Ліпаза** діє на поверхні емульгованих жирових крапель. Провідними емульгаторами є парні жовчні кислоти: **глікохолева, таурохолева, глікогенодезоксихолева і тауроксенодезоксихолева.**

Панкреатична фосфоліпаза A₂ розщеплює ефірний зв'язок у β -положенні фосфоліпідів. Утворюється жирна кислота + лізофосфоліпід, який також виконує функцію емульгатора. Лізофосфоліпаза підшлункової залози гідролізує лізофосфоліпід до водорозчинного гліцерилфосфохоліну, що всмоктується в кров і жирних кислот. Всмоктування ліпідів у кишечнику відбувається по різному: емульговані краплі до 0,5 мкм проходять через стінку кишечника без попереднього гідролізу; більш крупні краплі гідролізуються і всмоктуються за участю жовчних кислот; із ФЛ, холестерину, жовчних кислот жовчі та жирних кислот і моногліцеридів їжі утворюються змішані міцели, які адсорбують холестерин їжі і **жиророзчинні вітаміни (А, Д, Е, К)**. Зовні міцели є гідрофільними і всмоктуються шляхом дифузії без затрат енергії, піноцитозом і шляхом молекулярної латеральної дифузії ліпідів з поверхні міцели в мембрану ентероцита. Жовчні кислоти при всмоктуванні залишають поверхню міцели і приймають участь в ентерогепатичній рециркуляції.

Всього **15-18 г жовчних кислот** можуть забезпечити емульгування і всмоктування **100 г жирів** за добу, при цьому вони рециркулюють **5-8 раз**. Слід зауважити, що жовчні кислоти $\uparrow$ кровопостачання печінки, осмотично стимулюють утворення жовчі, сприяють насиченню її ФЛ і холестерином, $\uparrow$ перистальтику кишечника. Холестаз викликає не тільки $\downarrow$ всмоктування ліпідів і жиророзчинних вітамінів, але і викликає розлади транспорту холестерину із розвитком **гіперхолестеринемії**.

Всмоктування ліпідів $\downarrow$ при: **1) ахолії** – не надходять жовчні к-ти в кишечник, **2) при $\downarrow$ HCl в шлунковому соку** $\rightarrow \downarrow$ HCl надійде в 12-п кишку не буде утворюватися **CO₂** при взаємодії HCl з

бікарбонатом і не буде мати місце розрихлення харчового шматка, 3) ↓ надходження в кишечник панкреатичного соку, 4) за умов прискорення перистальтики кишечника, 5) при гальмуванні функції ентероцитів антибіотиками (неоміцин, хлортетрациклін), дія блокаторів фосфорилювання (монойодацетат, флоридзин), 6) при надлишку солей Ca і Mg в їжі з утворенням поганорозчинних солей Ca і Mg жирних кислот, 7) при дії іонообмінних смол, що зв'язують жовчні кислоти (холестирамін, квестрол, холестипол). У всіх випадках має місце стеаторея. Якщо стеаторея зумовлена ахолією, то кал безбарвний, при панкреатичній стеатореї колір калу не змінюється. Всмоктування холестерину в кишечнику блокується фітостеринами (стигмастерин, β-ситостерол), які відрізняються від холестерину тільки будовою бокового ланцюга при 17-му атомі вуглецю. Можуть використовуватися як гіполіпідемічні засоби.

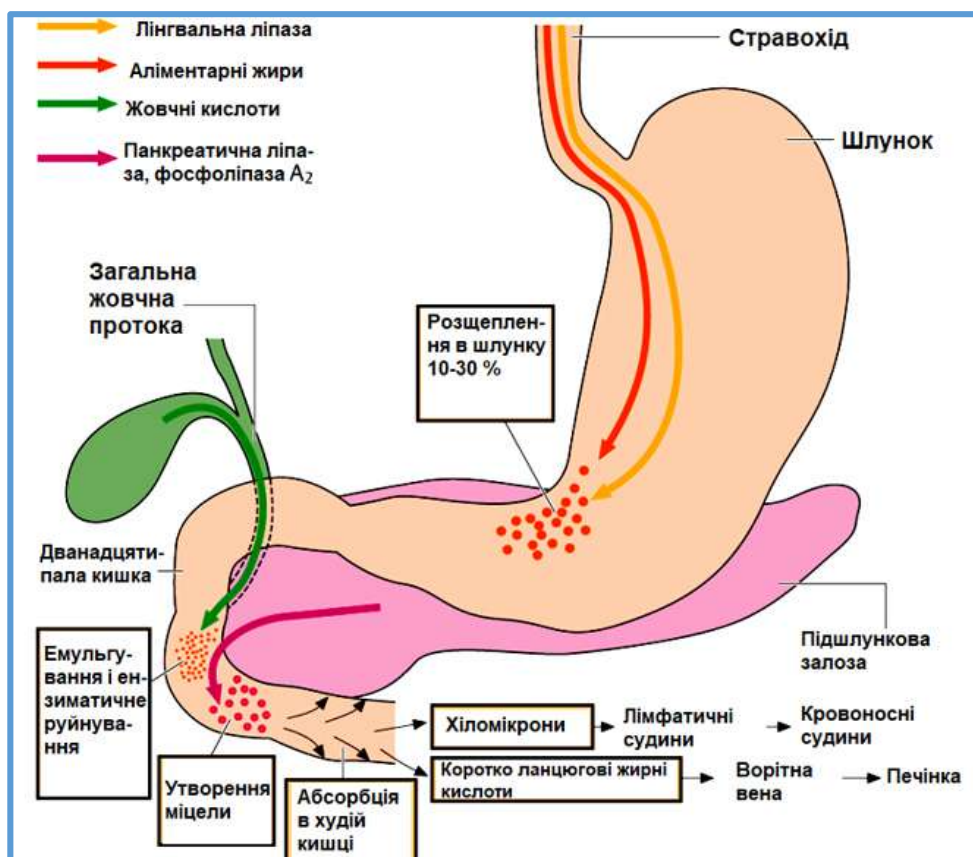


Рис. 17.2. Основний ліполітичний фермент – підшлункова ліпаза (рН = 8 - 9) розщеплює в ТГ крайові α-ефірні зв'язки => утв. жирні кислоти і β-моногліцерид.

ТРАНСПОРТ ЛІПІДІВ ТА ЇХ ПОРУШЕННЯ

Загальна кількість ліпідів у плазмі крові $\approx 4 - 8$ г/л. Так як ліпіди нерозчинні для їх переносу існують спеціальні транспортні системи. Близько **5%** жирних кислот транспортуються в неетерифікованій формі у вигляді **комплексів з альбуміном**. Ця транспортна форма забезпечує перенос ліпідів із депо до місця їх утилізації. Остальні ліпіди транспортуються у вигляді особливих комплексів у зв'язку з особливими транспортними білками – **апопротеїнами**. Частинки ЛП мають сферичну форму і включають в себе гідрофільну оболонку і гідрофобне ядро. Основні транспортні форми ліпідів: **ХМ, ЛПДНЩ, ЛППЩ, ЛПНЩ, ЛПВЩ₂, ЛПВЩ₃**. Характеристика основних транспортних форм ліпопротеїдів наведена в табл. 17.1.

Табл. 17.1. Характеристика основних транспортних форм ліпопротеїдів крові.

Показник	ХМ	ЛПДНЩ	ЛППЩ	ЛПНЩ	ЛПВЩ ₂	ЛПВЩ ₃
Щільність, г/мл	<0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,125	1,125-1,210
Діаметр, нм	100 -1100	28-100	25-30	21-25	9,5-10	7,0-7,5
Вміст білка, %	1-2	7-10	14-18	22-35	33	59
Вміст ФЛ, %	3-8	12-18	11-17	22	29	20
Вміст холестер.,%	2	3-7	6-12	8	7	2
Етерифікований холестер.	2	10-13	29-33	38	23	13
Вміст ТГ, %	86-94	50-60	24-34	7-10	8	6
Що транспортують	ТГ їжі	ендогенні ТГ	ЕХ, ТГ	Холест.,ЕХ	Холест.,ЕХ, ФЛ	ЕХ, ФЛ
Апопротеїни	B₄₈, E, C_{I-III}, A_{I-II}	B₄₈, E, C_{I-III}	B₁₀₀, E, C_{III}	B₁₀₀	A_{I-IV}, C_{I-III}	A_{I-IV}, D, F
Електрофор. рухл.	на старті	пре-β	повільні-β	β	α	
Напрямок транспорту	ШКТ→ печінка	печінка → тканини	прод.метабо ЛПДНЩ	прод.метабо ЛППЩ	дренаж тканин, транспорт в печінку	
Тип гіперліпопротеїнемії	I, V	IV, V	III, IIb	IIa, IIb	гіпер - α	
Атерогенний ф	min	малий	високий	дуже високий	антиатерогенний	
Швидкість флоатації,г/мл	>400	20 - 0	12-20	0-12	-	-

ХМ – перша транспортна форма **екзогенних ТГ** на шляху через лімфу в кров. Їх метаболічні перетворення відомі як

екзогенний шлях кругообігу ЛП. ХМ у першу чергу надходять до правого серця і легень, при цьому вони втрачають значну кількість ТГ за рахунок дії **ЛПЛ** ендотелію капілярів. За цих умов їх гідрофобне ядро помітно ↓ і вони перетворюються в залишкові частинки, в яких є в надлишку холестерин, апопротейни. Атерогенний ф останніх є високим, а самі ХМ не атерогенні. На поверхні залишкових частинок виникають складки оболонки, які можуть відриватися від частинки і утворювати багаті на ФЛ і апопротейни С, Е, А → **“насцентні диски”**, які є основою для заповнення гідрофобними ліпідами і утв. **ЛПВЩ**. **Ліпопротейдліпаза** – фермент ендотелію, яка викликає просвітлення плазми, звільняється у кров у відповідь на жирове навантаження і дію **гепарину (фактор просвітлення)**. Найбільша ліполітична активність є в капілярах: жирової тканини, легень і серця. Крім того, ЛПЛ є в печінці, селезінці, нирках, лактуючій молочній залозі. У легенях процес часткового катаболізму ХМ необхідний для високої **активності альвеолярних макрофагів і синтезу ФЛ сурфактанту**. Позитивний вплив **жиру борсука і ведмеда** при **туберкульозі**. ЛПЛ активують інсулін і СТГ. Гепарин не є кофактором ЛПЛ, він тільки стимулює її секрецію. Коезимну роль для ЛПЛ виконує **апопротейн С_{II}**, водночас **апопротейн С_{III}** гальмує ЛПЛ. Таким чином від співвідношення **С_{II}/С_{III}** залежить швидкість просвітлення плазми крові.

При цьому альбумін видаляє із сфери просвітлення ВЖК =>А/Г↓ =>тромботичні ускладнення. ЛПЛ крім ХМ подібно впливає і на **ЛПДНЩ**. Залишки ХМ отримують від ЛПВЩ **апопротейн Е**, який сприяє їх поглинанню печінкою через особливий **апо-Е-чутливий і комбінований апо-В/Е рецептори**→ендоцитоз і розщеплення в гепатоцитах.

ЕНДОГЕННИЙ ШЛЯХ КРУГООБІГУ ЛП пов'язаний з продукцією в печінці **ЛПДНЩ**, їх подальшим перетворенням та використанням. Для продукції **ЛПДНЩ** в печінці необхідним є інтенсивний шлях синтезу **ФЛ**, які утворюють їх гідрофільну оболонку. Для цього потрібні метильні донатори – ліпотропні фактори (**холін, бетаїн, метіонін, кобаламін**). Провідне значення для продукції ЛПДНЩ відіграє **апопротейн В₁₀₀** (видозмінений димер **апо-В₄₈**). Катаболізм **ЛПДНЩ** в крові відбувається під

впливом **ЛПЛ**, які втрачають ТГ, що використовуються м'язами і адипоцитами, втрачають **апо-Е і С**, але **апо-В₁₀₀** повністю в них залишається. При цьому відносний **% ЕХ** і холестерину в ЛП частинках **↑** і **ЛПДНЩ** перетворюються в **ЛППЩ**. **ЛППЩ** поглинаються гепатоцитами за участю **рецептора апо-В₁₀₀** і повністю метаболізуються. Частина ЛППЩ, яка не поглинається печінкою у подальшому обміні за участю ЛПЛ так і печінкової ліпази, що секретується в кров перетворюється у саму атерогенну фракцію ЛП→**ЛПНЩ**, в яких **↑вміст холестерину і ЕХ**. ЛПНЩ постачають холестерин для наднирників, гепатоцитів, нефроцитів, клітин статевих залоз, лімфоцитам, клітинам судинної стінки через зв'язування з рецептором **апо-В₁₀₀**.

У 1984 р **М.С.Браун і Дж.Гольдштейн** отримали **нобелівську премію** за розкриття механізмів рецепторного ендоцитозу ЛП клітинами і подальших подій, що адаптують клітину до навантаження холестерином (рис. 17.3.).

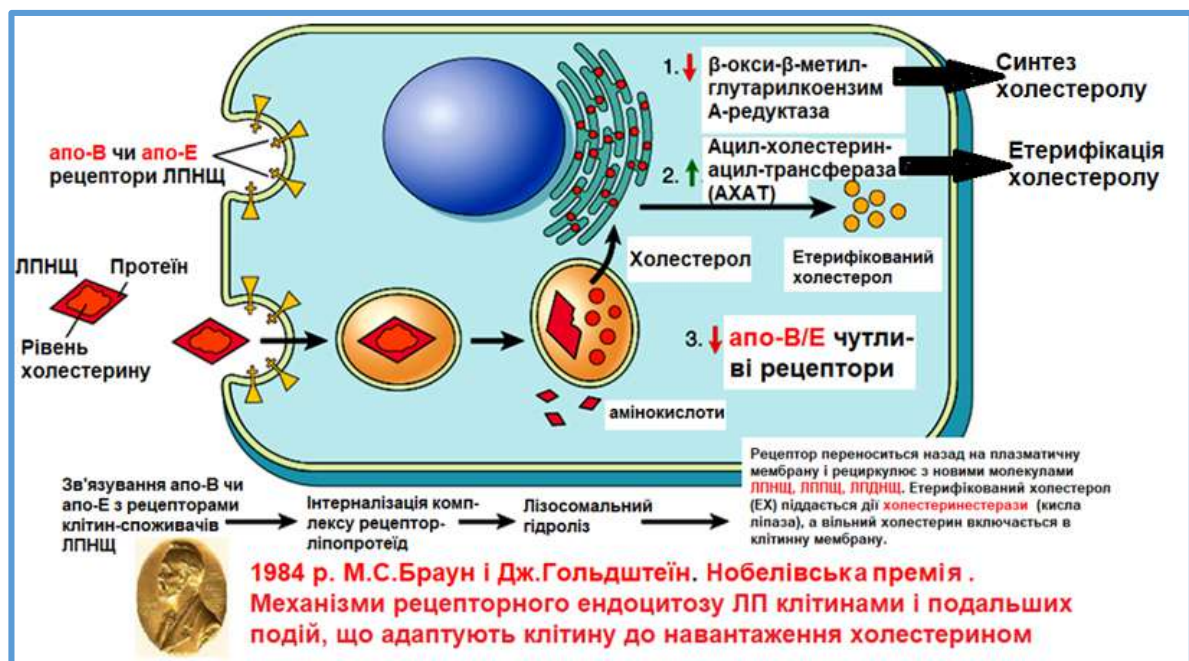


Рис. 17.3. **М.С.БРАУН І ДЖ.ГОЛЬДШТЕЙН** нобелівська премія **1984 р.** за розкриття механізмів рецепторного ендоцитозу ЛП клітинами і подальших подій, що адаптують клітину до навантаження холестерином.

Після асоціації **апо-В** чи **апо-Е** з рецепторами клітин-споживачів ЛП (гладенькомязеві клітини і фібробласти судинної

стілки, гепатоцити) відбувається **інтерналізація комплексу рецептор-ліпопротеїд**. Комплекс попадає в лізосоми де дисоціює. Рецептор переноситься назад на плазматичну мембрану і рециркулює з новими молекулами **ЛПНЩ, ЛППЩ, ЛПДНЩ**. **ЕХ** піддається дії **холестеринестерази** (кисла ліпаза), а вільний холестерин включається в клітинну мембрану. **ФЛ** піддаються дії **фосфоліпаз**, а **апо-В** деградує до амінокислот за участю протеаз. У нормі, будучи “інформованою” про захват **ЛП** частинки, клітина не допускає перенавантаження холестерином, запускаючи гомеостатичні механізми:

- ↑деградації компонентів ЛП у лізосомах;
- холестерин пригнічує продукцію нових **апо-В/Е** чутливих рецепторів;
- ↓продукція власного холестерину за рахунок гальмування активності ферменту **β-окси-β-метил-глутарилкоензим А-редуктази**;
- ↑реетерифікація надлишку холестерину за допомогою активації тканинної **ацил-холестерин-ацил-трансферази (АХАТ)**, яка переводить холестерин в →**ЕХ**;

головний механізм захисту клітини від надлишку холестерину є дренажна система **ЛПВЩ** за участю “насцентрих дисків”, апо-А та ферменту **лецитин-холестерин-ацил-трансферази (ЛХАТ)**.

Коензимами ферменту **ЛХАТ** є **апо-А_I**, і **апоС_I**. На поверхні частинок **ЛПВЩ** у плазмі крові **ЛХАТ** каталізує етерифікацію холестерину за рахунок ацилів жирних кислот із складу **ФЛ** оболонки **ЛПВЩ**. Холестерин перетворюється в **ЕХ**, який рухається всередину **ЛПВЩ** в склад ядра. У кінцевому, разом із **ЛПВЩ** ці ліпіди попадають в печінку. Частина **ЕХ** безпосередньо в плазмі крові переходить з **ЛПВЩ** на **ЛПДНЩ** і **ЛППЩ**, а в подальшому знову виявляється в складі **ЛПНЩ**. **ФЛ**, що використ. **ЛХАТ**, перетворюються в лізолецитин, який до певного ступеня насичення зв'язується з альбуміном і переноситься в печінку. У печінці **ЛПВЩ** катаболізуються. При спадковій недостатності **ЛХАТ** – розвивається **хвороба острова Тенжир** – сповільнюється утворення **ЕХ, ЛПВЩ** – відсутні. Із-за

порушення постачання апо-С в **апо-В-залежні** ЛП сповільнюється катаболізм **ХМ і ЛПДНЩ** за допомогою ЛПЛ.

За умов $\uparrow$ конц. і видозмін. ЛП, а також при надмірній активації **макрофагів** (за допомогою моноцитарного колонійстимулювального фактору) може мати місце нерегульований прямий ендцитоз **ЛП** частинок **макрофагами**. У цьому процесі приймають “**мусорні**” рецептори, чутливі до похідних **ЛП**- перекисні деривати, **глікозильовані і ацетильовані ЛП**. Ці процеси відіграють провідну роль при формуванні накопичень макрофагальних клітин, перенавантажених **ЛП – ксантом** (рис. 17.4.).

Рис. 17.4. Ксанто́ма (грец. ξανθος– xanthos - жовтий) — це доброякісне солідне пухлиноподібне утворення жовтого кольору та часточкової структури, що патогістологічно складається з кластерів пінистих гістіоцитів (ксантомних клітин).



Патофізіологія жирової інфільтрації печінки проаналізована на рис. 17.5.

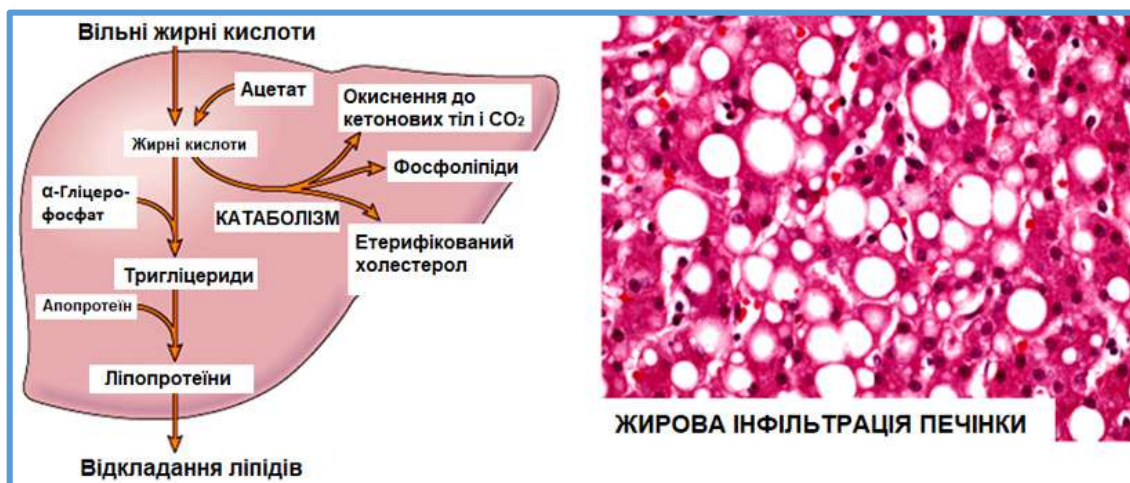


Рис. 17.5. Патофізіологія жирової інфільтрації печінки.

Жирова інфільтрація печінки: білкове голодування (абсолютна гіпопротеїнемія), дефіцит в їжі ліпотропних чинників (холін, метіонін, вітамін В₁₂), збільшення надходження жирів у печінку (мобілізаційна гіперліпемія при дефіциті інсуліну,

надлишку СТГ, голодуванні), зниження синтезу фосфоліпідів, гальмування утворення ЛПДНЩ, зниження продукції ліпокаїну в підшлунковій залозі (активує утворення ФЛ в печінці та окиснення в ній жирних кислот).

ГІПЕРЛІПЕМІЇ

АЛІМЕНТАРНА – має місце через 2 - 3 год після вживання жирів, досягає максимуму через 4 – 6 год, через 9 год конц. жирів у крові знижується до норми. Блокада системи мононуклеарних фагоцитів, спленектомія, порушення утворення гепарину, який активує ЛПЛ сприяють більш високій і тривалій гіперліпемії. Подібний ефект зумовлюють NaCl і жовчні кислоти, які гальмують ЛПЛ. У крові зростає концентрація **ХМ**.

РЕТЕНЦІЙНА ГІПЕРЛІПЕМІЯ – має місце при **атеросклерозі** (зниження в крові гепарину, гальмування активності ЛПЛ), цукровому діабеті (дефіцит **ліпокаїну** підшлункової залози), втрата ЛХАТ із сечею (нефротичний синдром). Зростають у крові **ЛПДНЩ, ЛПНЩ**.

ТРАНСПОРТНА (МОБІЛІЗАЦІЙНА) ГІПЕРЛІПЕМІЯ – виникає при зниженні вмісту глікогену в печінці (**голодування, цукровий діабет**). Зростає концентрація в крові адреналіну, норадреналіну, кортикотропіну, СТГ, тироксину, β -ліпотропіну. Зростають у крові **ВЖК зв'язані з альбуміном**.

УТВОРЕННЯ КЕТОНОВИХ ТІЛ. При синтезі кетонів тіл **ацетил-КоА** відділяється від **ГМГ-КоА**, отримуючи **ацетоацетат**, чотири вуглецеві кетони тіла, яке є дещо нестабільним, хімічно. Він буде декарбоксилувати спонтанно в деякій мірі, щоб отримати ацетон. Кетонові тіла виробляються, коли рівень глюкози в крові падає дуже низько. Кетонові тіла можуть бути перетворені в **ацетил-КоА**, що може бути використаний для синтезу АТФ за допомогою циклу лимонної кислоти. Люди, які дуже гіпоглікемічні (включаючи деяких діабетиків) виробляють кетонові тіла, і вони часто вперше виявляються запахом ацетону при диханні. **Ацетон** практично не використовується для виробництва енергії, оскільки він не легко перетворюється на **ацетил-КоА**. Отже, клітини перетворюють **ацетоацетат** в **бета-гідроксибутират**, який є більш хімічно стабільним. Хоча технічно не кетон, **бета-гідроксибутират** часто називають кетонові тіла. Після прибуття до клітини-мішені він може окиснюватися назад до ацетоацетату з перетворенням в **ацетил-КоА**. І **ацетоацетат**, і

бета-гідроксибутират можуть перетнути гематоенцефалічний бар'єр та забезпечити енергію для мозку, коли глюкоза обмежується (рис. 17.6).

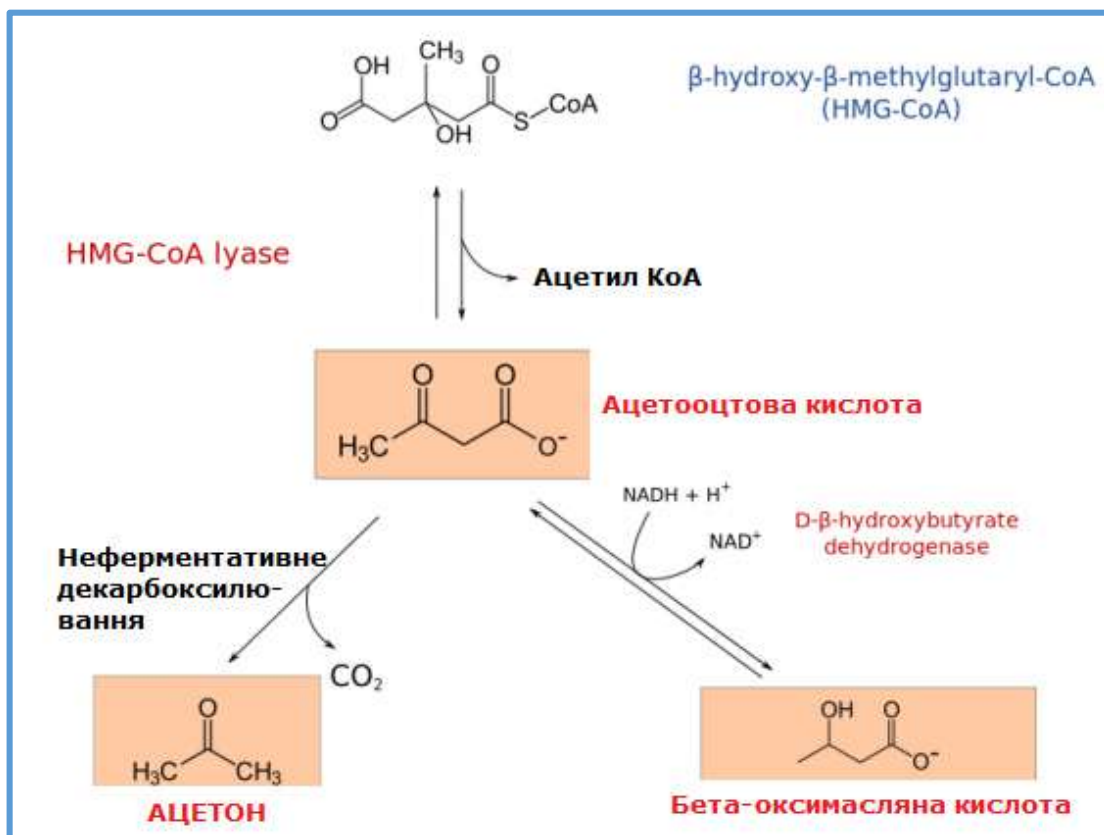


Рис. 17.6. Утворення кетонів тіл.

Для утворення кетонів тіл необхідно:

1. **МОБІЛІЗАЦІЙНА ГІПЕРЛІПЕМІЯ** ($\uparrow$ СТГ – кетоз підлітків, дефіцит інсуліну – цукровий діабет I типу).
2. **ГАЛЬМУВАННЯ ЦИКЛУ КРЕБСА** (гіпоксія, дефіцит інсуліну, дефіцит вітаміну H, голодування).

АТЕРОСКЛЕРОЗ – хронічне прогресуюче захворювання крупних і середніх еластичних і м'язево-еластичних артерій (але не артеріол), характеризується проліферативно-синтетичною відповіддю ряду клітин судинної стінки і крові: гладеньком'язевих (ГМК), макрофагів, тромбоцитів, фібробластів на патологічні (якісно своєрідні і/чи кількісно надлишкові) ліпопротеїди, з формуванням в інтимі атером (фіброзноліпідних бляшок). Прогресування атером призводить до втягування серединної оболонки і до ускладнень (виразкоутворення, кальцинозу, тромбозу, емболії, аневризм,

кровотечі). Атероми стають джерелом вазоконстрикторних ейкозаноїдів. Змінюється реакція ушкодженої судини на вазомоторні стимули і появляється тенденція до спазму, а вазодилатація утруднюється =>ішемічного ушкодження органів.

I СТАДІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО УШКОДЖЕННЯ.

Характеризується потовщенням і альтерацією ендотелію, активацією і прилипанням макрофагів (IL-1; TNF α , моноцитарний хемотаксичний білок-1), посилення ліпопротеїдної інфільтрації інтими (рис. 17.7).

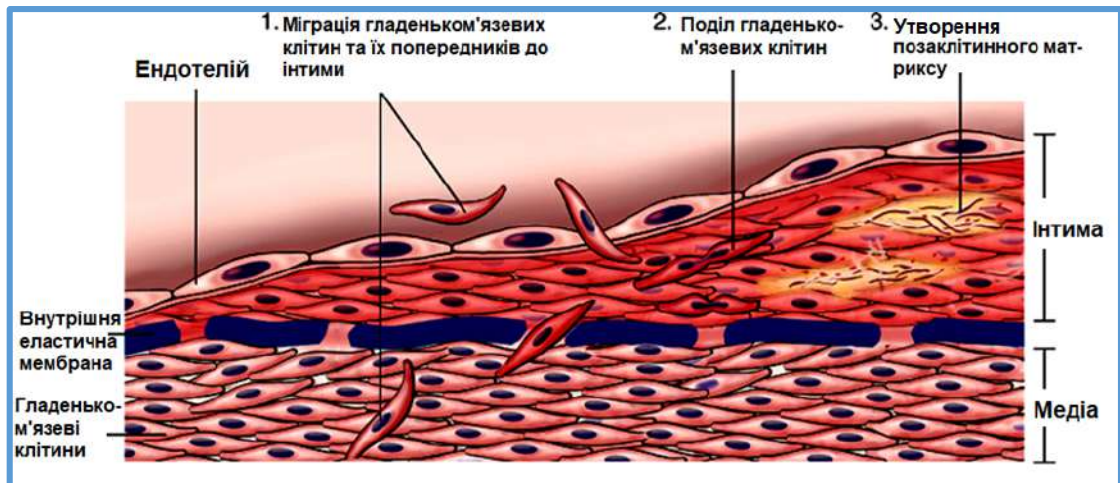


Рис. 17.7. Атеросклероз. I стадія. Ендотеліального ушкодження.

II СТАДІЯ УШКОДЖЕННЯ ІНТИМИ. Характеризується активацією тромбоцитів, присутністю ряду цитокінів (IL-1 β ; TNF α , тромбоцитарні фактори росту гладеньких м'язів, фактор росту фібробластів, трансформувальний фактор росту- α , фактор росту епідермісу), міграцією із медії – серединної оболонки гладеньком'язевих клітин, пінистою трансформацією інтимоцитів, їх проліферацією і синтезом елементів міжклітинної речовини сполучної тканини, формується фіброзна капсула (рис. 17.8).

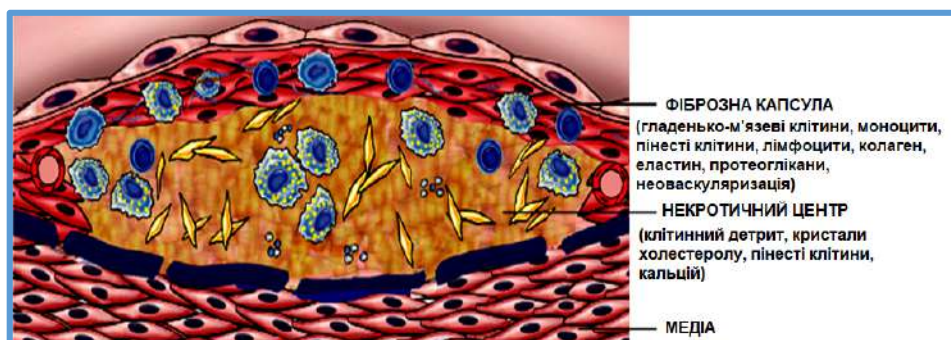


Рис. 17.8. Атеросклероз. II стадія. Ушкодження інтими.

III СТАДІЯ ІНТИМНО-МЕДІЙНОГО УШКОДЖЕННЯ характеризується наявністю розривів капсули, геморагіями, активними неоангіогенезом. Формується кальциноз, інтрамуральний і пристінковий тромбоз, в крупних судинах – аневризми.

Динаміка розвитку атеросклерозу наведена на рис. 17.9; 17.10.

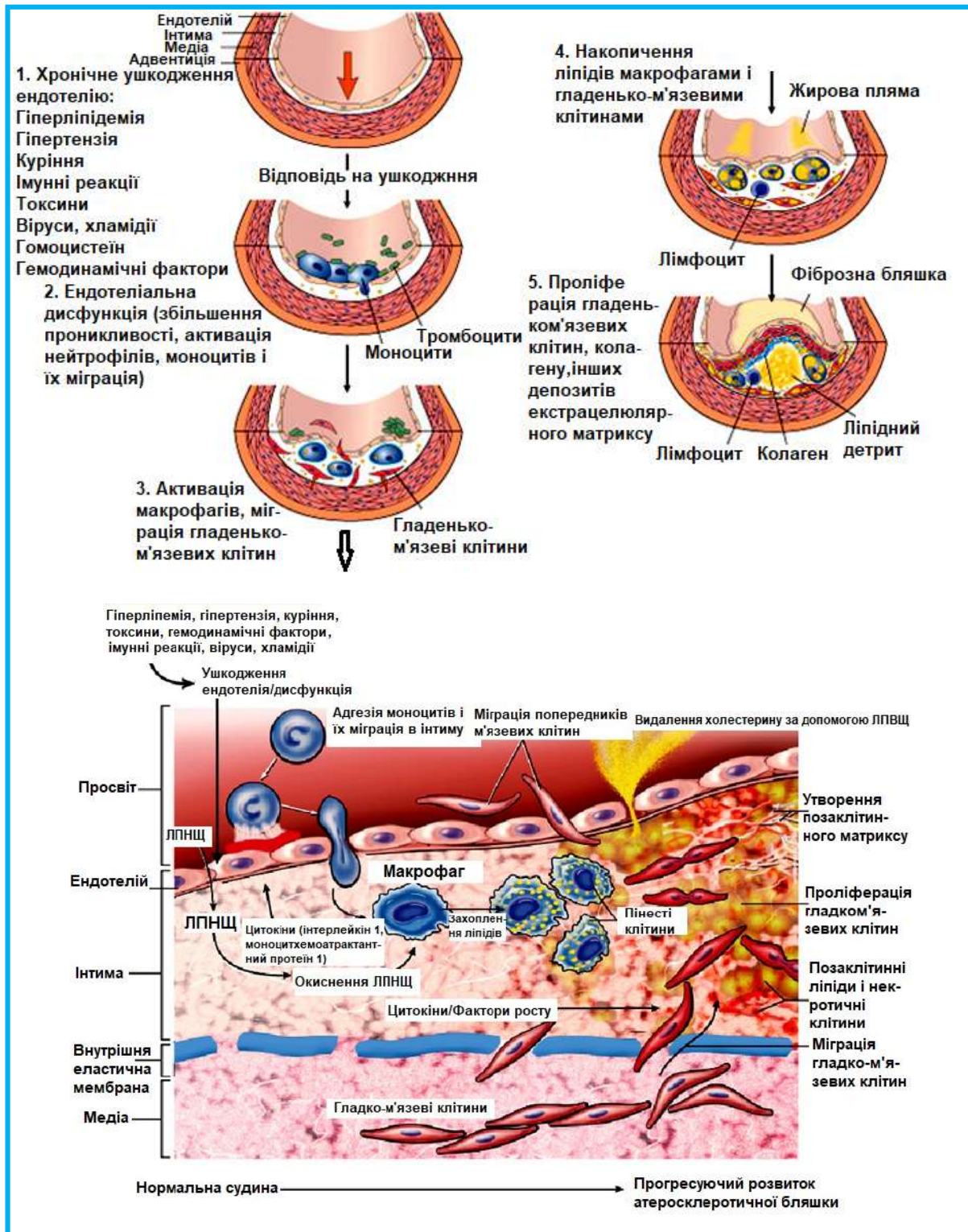


Рис. 17.9. Прогресуючий розвиток атеросклеротичної бляшки.

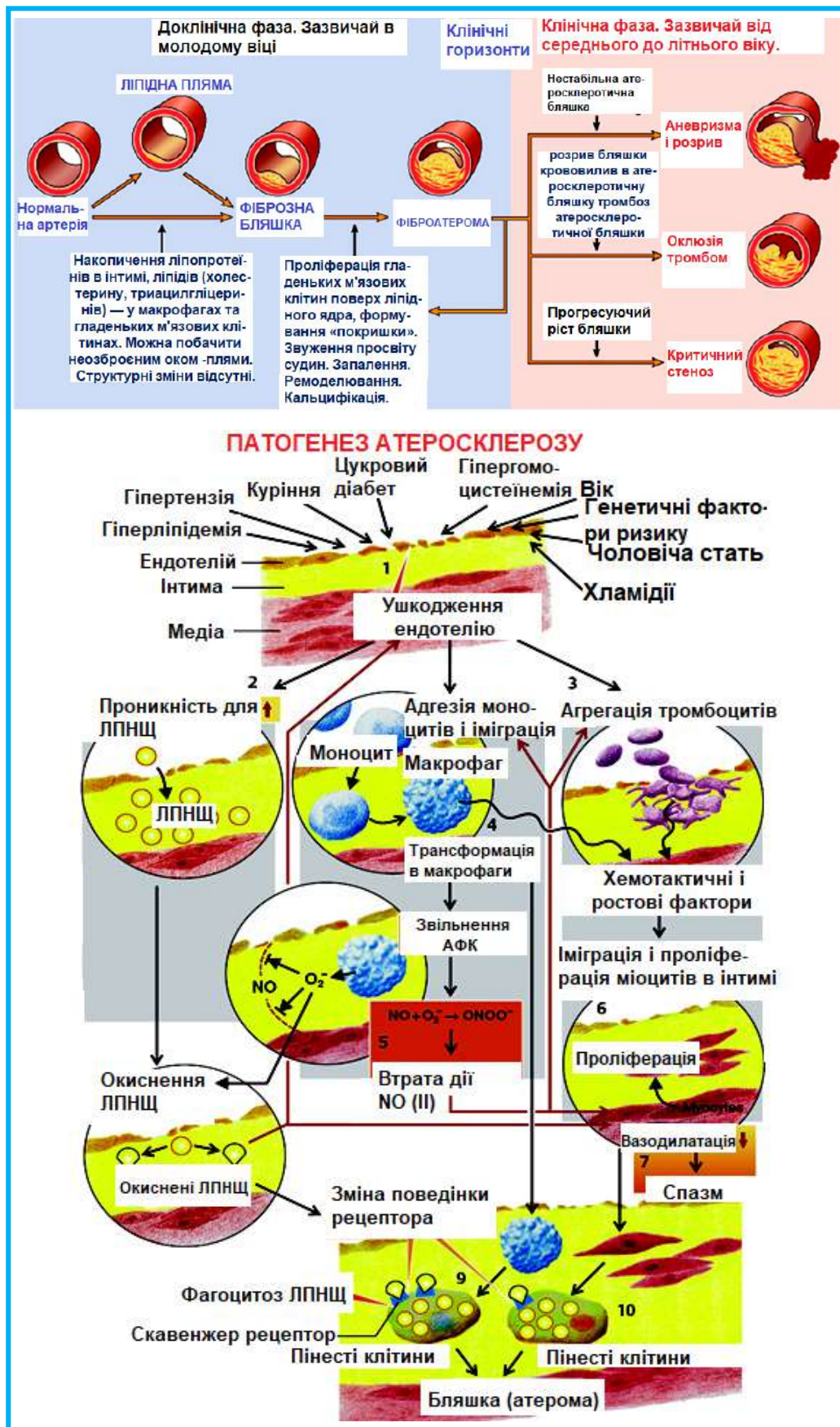


Рис. 17.10. Динаміка патогенезу атеросклерозу.

ОЖИРІННЯ – ПАТОЛОГІЧНИЙ НАДЛИШОК ТРИГЛІЦЕРИДІВ У ОРГАНІЗМІ.

ПЕРВИННЕ ОЖИРІННЯ – ХВОРОБА, ЯКА ЗАЛЕЖИТЬ ВІД ПОРУШЕННЯ АДИПОЦИТАРНО-ГІПОТАЛАМІЧНИХ ІНФОРМАЦІЙНИХ ВЗАЄМОВІДНОШЕНЬ, ЗА ЯКОГО **УСТАНОВОЧНА ТОЧКА МАСОСТАТУ (ЛІПОСТАТУ) ЗМІЩУЄТЬСЯ ВВЕРХ НА НОВИЙ РІВЕНЬ РЕГУЛЯЦІЇ (Рис. 17.11). **ДВА ТИПИ** ПЕРВИННОГО ОЖИРІННЯ:**

I. АБСОЛЮТНА ЛЕПТИНОВА НЕДОСТАТНІСТЬ.

II. ВІДНОСНА ЛЕПТИНОВА НЕДОСТАТНІСТЬ.

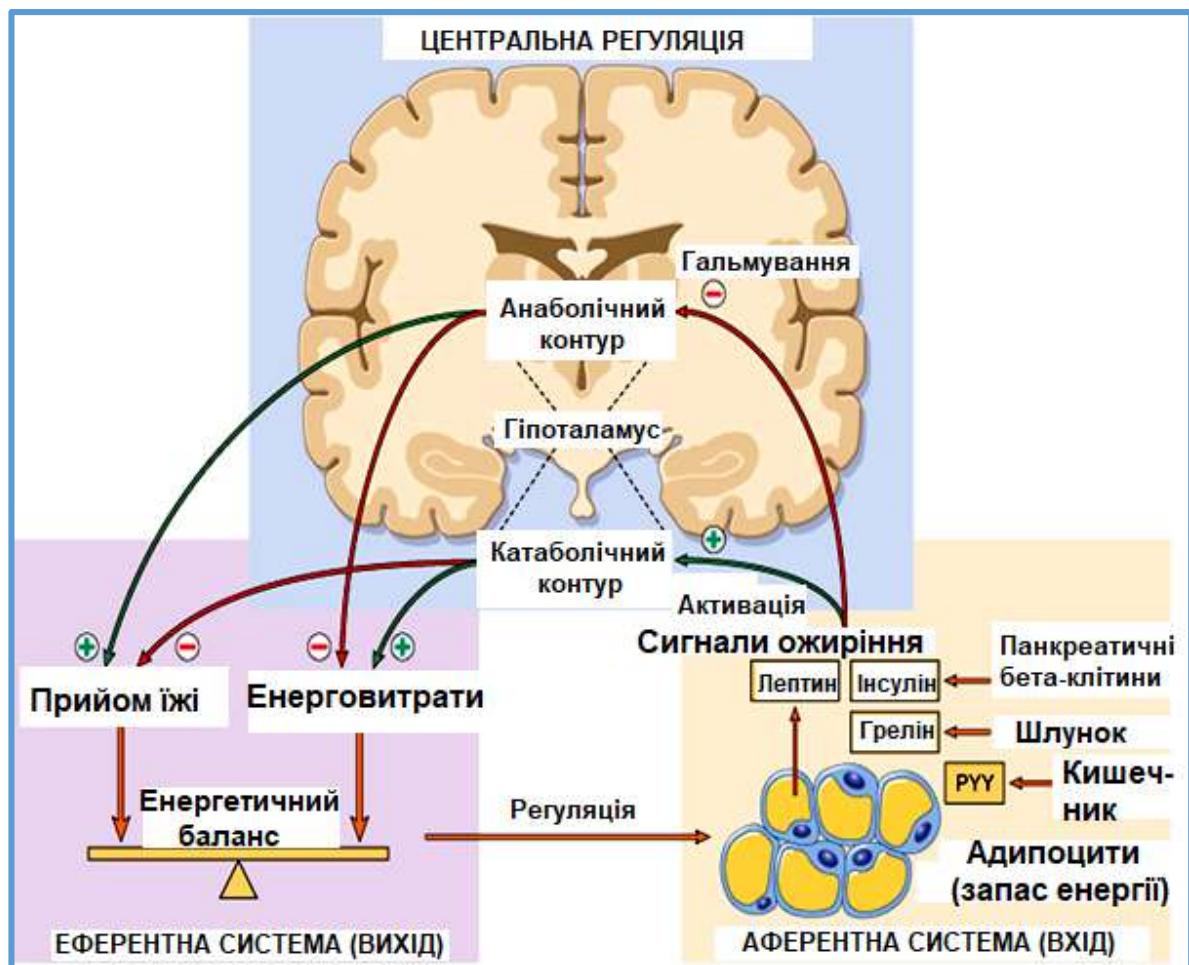


Рис. 17.11. Патогенез ожиріння.

ГРЕЛІН — гормон, який підвищує апетит. Виробляється у тонкому та товстому кишківнику. Збільшує споживання їжі і жирову масу, діючи на рівні гіпоталамусу, активує клітини в **дугоподібному ядрі**, що містять **нейропептид Y**. **Грелін робить**

менш чутливим до розтягнення шлунок, що призводить до переїдання (рис. 17.12).

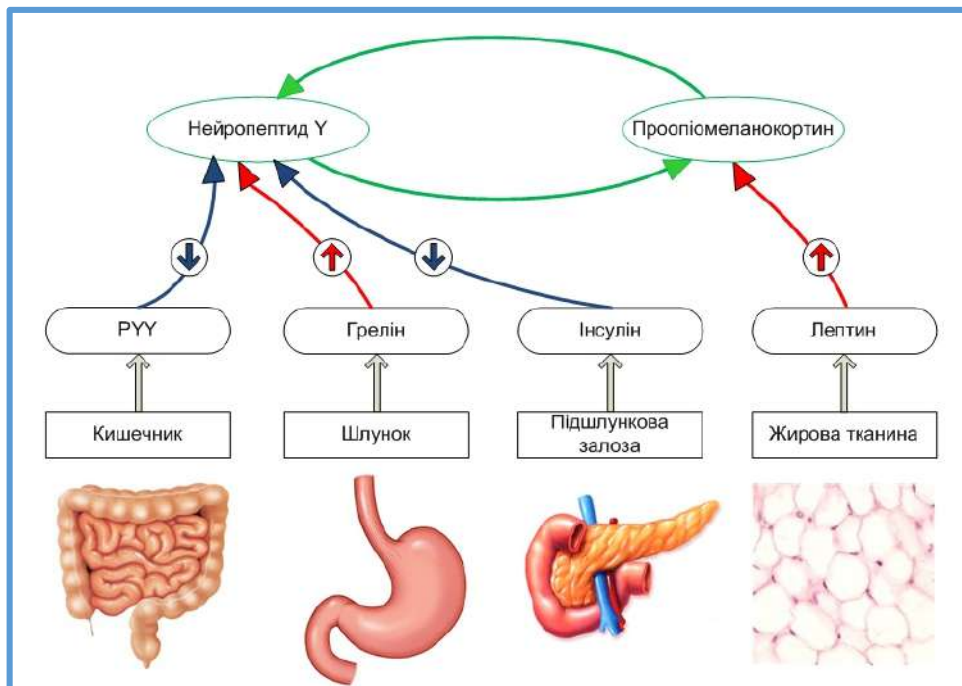


Рис. 17.12. Роль греліну в патогенезі ожиріння.

ВТОРИННЕ ОЖИРІННЯ – синдром, який виникає за наявності в організмі розладів, що підсилюють запасання і гальмують темпи використання ТГ, на фоні початково нормальних сигнальних взаємовідношень адипоцитів і гіпоталамусу. Більшість форм вторинного ожиріння носять симптоматичний характер та зумовлені різноманітними ендокринопатіями.

ФОРМУЛА ІДЕАЛЬНОЇ ВАГИ (Р.БРОКА) = РІСТ – 100

Патологічним прийнято вважати надлишок маси тіла над ідеальною в **20%** для чоловіків і **25%** для жінок. Якщо маса тіла більша за належну на **50%** для чоловіків і **70%** для жінок – це важке ожиріння.

При нормальному **індексі маси тіла** (відношення ваги в кг до площі тіла в м²) $\approx 25 \text{ кг/м}^2$, верхня межа зони, де не має істотної зміни смертності складає приблизно 27 кг/м^2 .

ПРИ ЗБІЛЬШЕННІ ВАГИ ТІЛА НА 10% - СМЕРТНІСТЬ ↑ НА 14%

ПРИ ЗБІЛЬШЕННІ ВАГИ ТІЛА НА 20% - СМЕРТНІСТЬ ↑ НА 25%

ПРИ ЗБІЛЬШЕННІ ВАГИ ТІЛА НА 30% - СМЕРТНІСТЬ ↑ НА 42%

Ожиріння фактор ризику для розвитку атеросклерозу і його ускладнень, гіпертензії, варикозної хвороби, тромбофлебіту, холелітіазу, артритів, остеохондрозу, подагри, синдрому Піквіка (приступи гіповентиляції, сонливості, розвитку апное під час сну), жирової дистрофії печінки, імунодефіциту =>↑грибкових і стрептококових захворювань шкіри, у жінок ↑захворюваність на рак ендометрію, яєчника, шийки матки, жовчного міхура, грудної залози. У чоловіків ↑ймовірність раку простати і прямої кишки, ↑ймовірність захворювання на ІНЗЦД.

Ожиріння буває **ГІПЕРТРОФІЧНИМ** (↑ розміру жирових клітин), **ГІПЕРПЛАСТИЧНИМ** (↑кількості адипоцитів), розрізняють **АНДРОЇДНЕ (ЯБЛОЧНЕ)**, **ГІНОЇДНЕ (ГРУШЕПОДІБНЕ)** і змішане ожиріння.

При гіпертрофічному ожирінні об'єм адипоцитів може ↑від **0,3 мкл** у нормі тах до **1 мкл**, тобто маса жирової тканини може зростати тах у **3-3,3** рази. При гіперпластичному ожирінні адипоцити не досягають тах розмірів, але їх кількість більше норми. За цих умов надлишок маси тіла може досягати гігантських величин (**1000%**). Слід зауважити, що гіперпластичне ожиріння починається у більш молодому віці ніж гіпертрофічне ожиріння. ↑кількості адипоцитів можуть сприяти ЦД, переїдання у вагітних, переїдання в підлітковому віці і в преклімактеричному періоді.

АНДРОЇДНИЙ ТИП ОЖИРІННЯ (ЯБЛОЧНИЙ) – супроводжується відкладанням жиру на животі, верхній частині тулуба, великому та малому сальникам (Рис. 17.13).

ГІНОЇДНИЙ (ГРУШЕПОДІБНИЙ) ТИП – жир відкладається на стегнах, ягодицях та нижній частині тулуба. Андроїдний тип більш характерний для чоловіків, гіноїдний – для жінок. Тип ожиріння залежить від різного впливу чоловічих і жіночих статевих гормонів на розподіл α_2 -катехоламінових рецепторів у різних відділах жирової тканини. При андроїдному ожирінні, яке спостерігається у жінок за відносно ↑продукції андрогенів, більш характерним є розвиток **атеросклерозу, стеатозу печінки, інсулінорезистентності**.

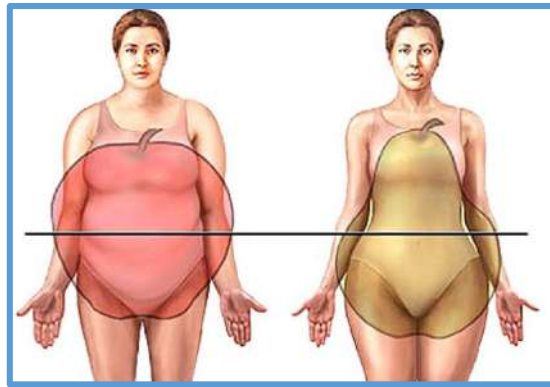


Рис. 17.13. **Яблучний** зліва і грушоподібний типи ожиріння справа.

При гіноїдному ожирінні продукція естрогенів в адипоцитах $\uparrow$, це зумовлює антиатерогенну дію цих гормонів, тому ризик атеросклерозу є невисоким. Ожиріння з переважним накопиченням **ВІСЦЕРАЛЬНОГО ЖИРУ (В САЛЬНИКАХ, БРИЖІ, РЕТРОПЕРИТОНІАЛЬНО) У ПОЄДНАННІ З АНДРОЇДНИМ ТИПОМ Є НЕБЕЗПЕЧНИМ ЩОДО РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**, так як вісцеральні адипоцити більш чутливі до катехоламінів і продукують більше **ФНПа**. Андроїдне і гіноїдне ожиріння диференціюють на основі вимірювання співвідношення окружностей талії і бедер, яке в нормі складає **0,7-0,8**.

Таким чином, більш патогенним є **ГІПЕРПЛАСТИЧНЕ, АНДРОЇДНЕ, ВІСЦЕРАЛЬНЕ ОЖИРІННЯ**, а більш благополучним є: гіпертрофічне, гіноїдне, підшкірне ожиріння.

Слід зауважити, що у фанатів-любителів телебачення, яке поєднується із зловживанням солодкого розвивається, як правило, вісцеральне ожиріння.

ОЖИРІННЯ І ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ.

Адипоцити продукують: вільні жирні к-ти (**FFAs**) і **АДИПОЦИТОКІН**, які можуть відігравати роль в модуляції інсулінорезистентності в периферичних тканинах (поперечно-смугастих м'язах).

Надлишок **FFAs** і **РЕЗИСТИНУ** поєднуються з **інсулінорезистентністю**; водночас, **АДИПОНЕКТИН**, рівень якого знижується при ожирінні є інсуліночутливим адипоцитокіном.

ЛЕПТИН є також інсуліночутливим чинником, але діє через центральні рецептори в гіпоталамусі.

ПЕРОКСИСОМ ПРОЛІФЕРУЮЧИЙ АКТИВНИЙ РЕЦЕПТОР ГАММА (PPAR γ) є адипоцитарним ядерним рецептором, що активується класом інсулінчутливих засобів, який називається **thiazolidinedione (TZD)**. Механізм дії TZD може бути зумовлено через модуляцію рівня **АДИПОЦИТОКІНУ** і **FFA**, рівень яких визначає чутливість до інсуліну (рис. 17.14).

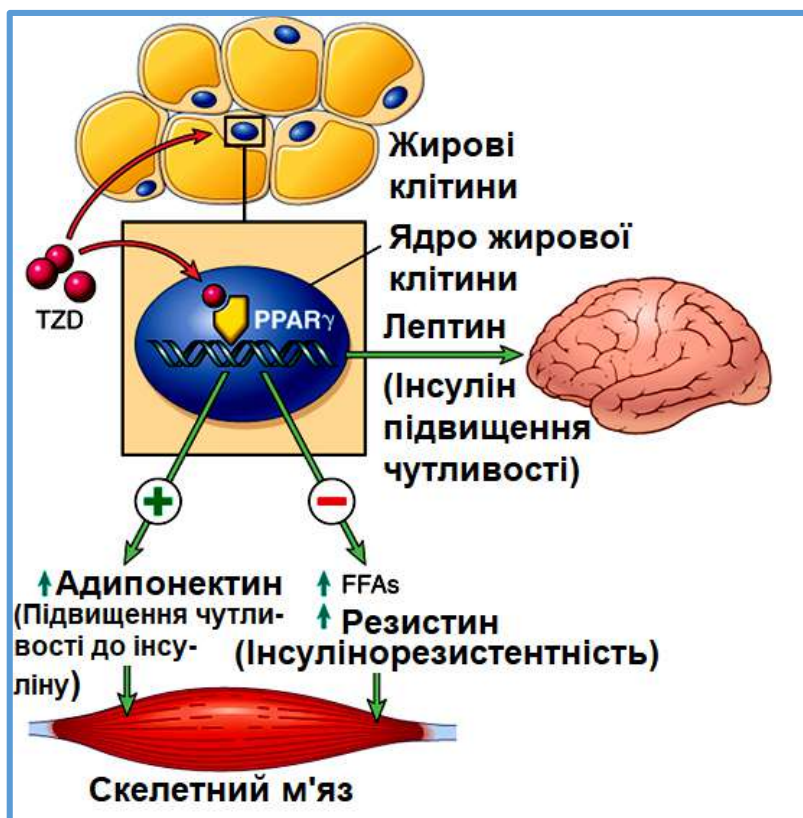


Рис. 17.14. Роль пероксисом проліферуючого активного рецептора гамма в інсулінорезистентності.

ЛІПОСТАТ І ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ПЕРВИННОГО ОЖИРІННЯ

Ліпостат (масостат) – умовна назва системи, що контролює постійність ваги тіла. Центральною, регулюючою ланкою постійності маси тіла є гіпоталамус. Ліпостатичний гомеостаз забезпечується шляхом прямих і зворотніх взаємозв'язків між гіпоталамусом і жировою тканиною, а також ШКТ (АПУД – системою).

Апетит – позитивно емоційно забарвлене бажання до прийому їжі, на відміну від голоду негативне емоційне прагнення до прийому їжі.

ТЕОРІЇ АПЕТИТУ

1. **Механічна теорія** регуляції апетиту (розтягнення шлунка їжею→сигнал ситості в гіпоталамус=>зниження апетиту).
2. **Аміноацидотична теорія** апетиту – гальмування апетиту і харчової поведінки залежить від амінокислотного сигналу ситості.
3. **Дегідратаційна теорія** – насичення залежить від виникнення гемоконцентрації (перехід рідини із крові і тканин у просвіт ШКТ).
4. **Термостатична теорія** – вживання їжі з метою підтримки температури тіла. Насичення тим більше чим вище t° тіла і специфічна динамічна дія їжі.
5. **Метаболічна теорія** – регулюючий сигнал повинен бути універсальним не залежним від виду їжі: кетокислоти циклу Кребса (цитрат натрію – гальмує апетит).

У гіпоталамусі існують: **центр голоду (апетиту)- вентролатеральні ядра** і **центр насичення – вентромедіальні ядра**.

При електролітичному руйнуванні в тварин **ВЕНТРОЛАТЕРАЛЬНИХ ЯДЕР** гіпоталамусу→ **стійка анорексія і смерть від голоду**.

Руйнування **ВЕНТРОМЕДІАЛЬНИХ ЯДЕР** => **продовжане харчове збудження, агресивність+булімія => гіперфагія→ ожиріння** → ↑ ваги тіла в **10 разів** (рис. 17.15).

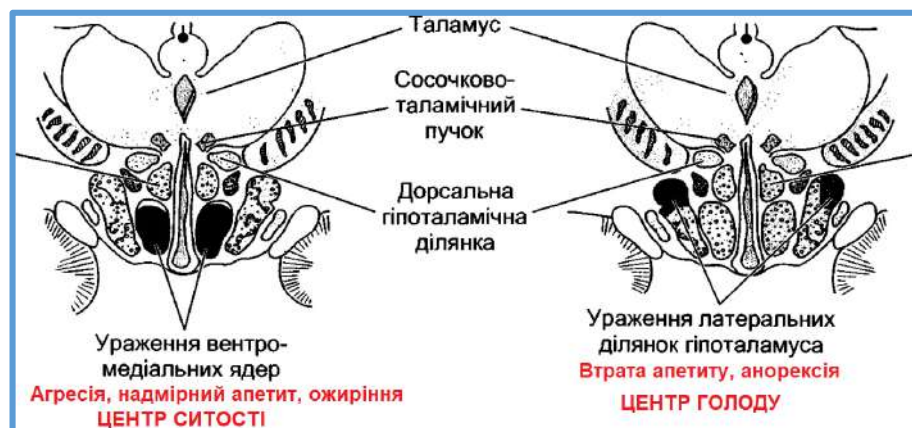


Рис. 17.15. Роль центрів ситості і голоду в патогенезі ожиріння.

Ланки, що визначають емоційно-поведінкові кореляти щодо прийому їжі, локалізовані в кортикальній частині лімбічної системи (поясна звивна, гіпокамп, інфраорбітальна ділянка), а також мигдалик, руйнування якого викликає психічну індиферентність до вигляду і характеру пропонуємої їжі (**“харчова сліпота”**).

Глюкостатична теорія апетиту - у вентро-медіальних ядрах гіпоталамусу є глюкозні рецептори, стимуляція яких викликає почуття насичення.

Ліпостатична теорія апетиту – (адипоцити, переходячи із стану накопичення жиру у фазу його трати генерують сигнал, що сприймається центром насичення).

Гормони 12-п кишки арентерин, холецистокінін → гальмують активність центра голоду. Менш активно гальмують центр голоду: бомбезин, соматостатин, сатієтин, нейротензин, кортіколіберин, тіроліберин, ВІП, інсулін. Стимулюють апетит: ендорфіни, енкефаліни, соматоліберин.

Видалення 12-п кишки (**Е.С.Лондон**) призводить до прогресуючої кахексії, відновлення маси тіла через 8-12 тижнів і розвитку прогресуючого ожиріння в подальшому.

Апетит гальмує норадреналін, а дофамінергічні і ГАМК-ергічні впливи стимулюють апетит.

Глюкокортикоїди ↑ліпогенез і ↑ліполіз одночасно, при цьому сумарний ефект їх дії різний в адипоцитах різної локалізації, в силу пермісивної дії катехоламінів на жирові клітини, що мають неоднаковий набір адренорецепторів. При гіперкортицизмі має місце **ДИСПЛАСТИЧНЕ ОЖИРІННЯ** (жир відкладається на обличчі, шиї, верхній частині тулуба, а на ногах кількість жиру ↓).

СТИМУЛЯТОРИ ЛІПОЛІЗУ: норадреналін через β_3 – адренорецептори, T_3 , T_4 , ліпотропін, соматропін, лютеотропін. Слід зауважити, що в “ситому стані” адипоцити продукують ФНПа, який є контрінсулярним гормоном => інсуліно-резистентність. Адипоцити периферійного жиру нижньої половини тулуба мають ↑активність ферменту **ароматази** і

синтезують значну кількість естрогенів, надлишок яких гальмує секрецію лютропіну і може викликати **↓продукції тестостерону**.

Адиipoцити в “**ситому стані**” продукують пептидний гормон лептин, виділення якого стимулюється **інсуліном**. Лептин проникає в гіпоталамус у вентромедіальні ядра→викликає насичення і продукцію тормозних сигналів. Лептин стимулює центри теплопродукції, активує НА симпатичні механізми через **β_3 – адренорецептори**. Лептин **↑**поглинання кисню і **↑**основний обмін. Під впливом лептину в центрі голоду **↓продукція нейропептиду Y** і стимулює продукцію контррегуляторного по відношенню до нейропептиду Y - глюкагоноподібного пептиду I, що гальмує апетит і харчову поведінку. **Нейропептид Y** – це головний гуморальний тригер апетиту і почуття голоду, стимулює харчову поведінку, пошук їжі, поглинання їжі, продукцію інсуліну, накопичення жиру в адиipoцитах. При ІЗЦД секреція нейропептиду Y↓.

ПЕРВИННЕ ОЖИРІННЯ:

1. Абсолютна лептинова недостатність (20%).
2. Відносна лептинова недостатність (80%) – не дивлячись на наявність лептину, центр голоду продовжує активну продукцію нейропептиду Y.

ЛІЗОСОМНІ ХВОРОБИ НАКОПИЧЕННЯ (ПОРУШЕННЯ РОЗЩЕПЛЕННЯ ЛІПІДІВ):

ХВОРОБА НІМАНА-ПІКА – накопичення **сфінгомієліну** через дефіцит **сфінгомієлінази** або порушений транспорт холестерину.

ХВОРОБА ГОШЕ накопичення глюкoцереброзиду в макрофагах через дефіцит **β - глюкoцереброзидази**. Мікрофотографія макрофагів у просторі кісткового мозку пацієнта з хворобою **ГОШЕ**. Макрофаги мають вигляд **зім'ятого паперу (рис.17.16)**. Фарбування гематоксиліном-еозином.

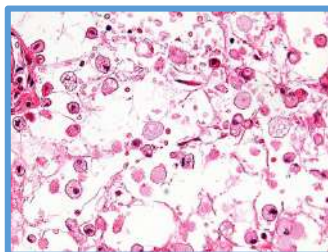


Рис. 17.16. Хвороба Гоше.

ХВОРОБА ТЕЯ-САКСА – накопичення **гангліозиду GM2** у нервових клітинах через дефіцит **β -гексозамінідази А**.

Вишнево-червона плямистість (англ. cherry-red spot) при хворобі **Тея Сакса** у центральній частині сітківки ока (**макулі**). Це виникає через **накопичення гангліозидів у гангліозних клітинах сітківки довкола макули**. У самій центральній ямці (fovea) немає шару гангліозних клітин, тому ця ділянка залишається нормальною і виглядає яскравішою на тлі “зблідлої” сітківки. Центр ямки виглядає **яскраво-червоним**, оскільки він оточений **молочним ореолом** (рис. 17.17).

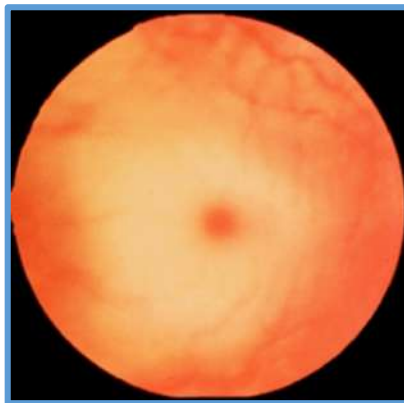


Рис. 17.17. Хвороба Тея-Сакса

ХВОРОБА ФАБРИ – накопичення **глоботріазилцераміду (Gb3)** в судинах та органах через дефіцит **α -галактозидази А**.

Конспект на тему № 18 "Порушення білкового обміну"

БІЛОК- це важливий пластичний компонент дієти, незамінне джерело біогенного азоту, необхідний для росту і регенерації. У перерахунку на суху вагу білки складають – **44%** маси тіла. У **соматичному секторі тіла** (скелет, скелетні м'язи, шкіра) міститься **63%** білка, у **вісцеральному секторі** – **37%**.

ФУНКЦІЇ БІЛКА: ферментативна, гормональна, захисна, антитоксична, скоротлива, дихальна, ростова, транспортна, структурна, каталітична, рецепторно-сигнальна. Коефіцієнт зношування білків **Рубнера: 25-28 г** (кількість білка, яка розпадається за добу при безбілковій дієті). Мінімальний прийом білка дорослою людиною повинен складати **1-1,5 г/кг** за добу, вживання впродовж декількох днів менш як **0,6 г/кг** викликає білкову недостатність. Інтегральним показником загального білкового метаболізму є **АЗОТИСТИЙ БАЛАНС** – це різниця між добовою кількістю азоту, що надходить з їжею та кількістю азоту, що виділяється за той же період в складі азотвміщуючих компонентів сечі і калу (сечовина, сечова кислота, амінокислоти, креатинін, солі амонію). **Позитивний азотистий баланс** буває не тільки в нормі (ріст, інтенсивна регенерація, лактація, вагітність), але й при патології (поліцитемія, великі доброякісні пухлини, гіперсекреція СТГ). **Негативний азотистий баланс** має місце при процесах з активованим глюконеогенезом (голодування, білково-енергетична недостатність, ІЗЦД, гіперкортицизм, стрес). При важких стресах, екстремальних станах може мати місце перекид амінокислот із соматичного у вісцеральний сектор.

ПОРУШЕННЯ ТРАВЛЕННЯ І ВСМОКТУВАННЯ БІЛКІВ (КИШКОВА АУТОІНТОКСИКАЦІЯ)

Початкові етапи травлення білків відбуваються в межах порожнинного травлення і включають в себе гідроліз пептидних зв'язків між ароматичними і дикарбоновими амінокислотами за участю **пепсину** і **гастриксину** шлункового соку (рис. 18.1). При гіпоацидних станах, коли рН шлункового соку не досягає 5,0 → шлунковий етап травлення білків істотно гальмується → ↓швидкості протеолізу і гальмується

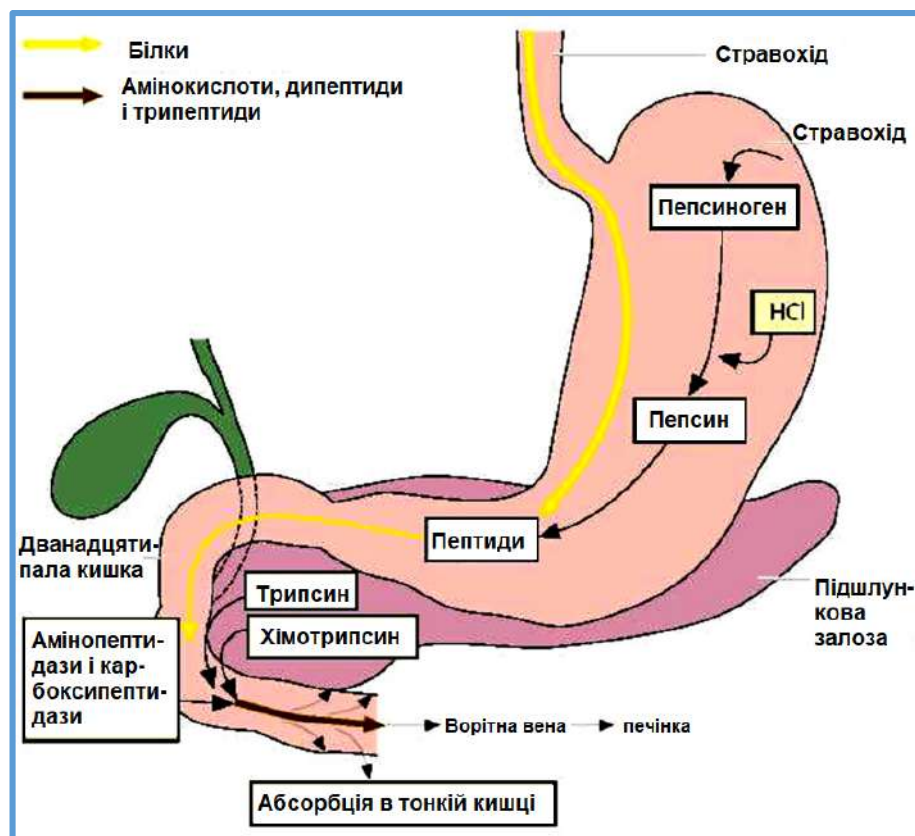


Рис. 18.1 Роль пепсину шлунку в травленні білків.

утворення у вільному вигляді ряду амінокислот → ↓швидкості звільнення і ↓всмоктування: **триптофану, тирозину**. При цьому гальмується засвоювання амінокислот печінкою, оскільки недостатність триптофану обмежує швидкість синтезу білка в гепатоцитах. Пепсин шлункового соку найбільш сильна колагеназа, якщо ↓його активність →гальмується травлення колагенових волокон м'яса і сполучнотканинний прошарок не дає можливості повністю перетравлюватися м'язевим волокнам у кишечнику.

У тонкій кишці дії панкреатичний сік, що включає проферменти: **трипсиноген, хімотрипсиноген, прокарибоксипептидаза А і В, проеластаза**, які каскадно активуються дією **ЕНТЕРОКІНАЗИ** на **трипсиноген**, у подальшому **трипсин** активує остальні проензими. Трипсин гідролізує пептидні зв'язки, що утворюються аргініном і лізином. **Хімотрипсин** гідролізує зв'язки за участю тирозину, триптофану, фенілаланіну, метіоніну, лейцину. **Еластаза** розщепляє пептидні зв'язки нейтральних амінокислот, найбільш активно в еластині.

У подальшому **екзопептидази** щіткової облямівки і глікокаліксу ентероцитів гідролізують до амінокислот короткі пептиди в межах попідстінного травлення. Це **панкреатичні карбоксипептидази А і В**, що діють на С-кінцеві амінокислотні залишки з аліфатичними і ароматичними бічними ланцюгами чи на аргінін і лізин, а також **кишкові амінопептидази (М і N)**, що діють на N-кінцеві амінокислотні залишки. Ентероцити містять також **дипептидази**, що забезпечують дезінтеграцію пептидів у режимі внутрішньоклітинного травлення.

Значне гальмування **полосного травлення** не компенсується і викликає **креаторею** (наявність в калі неперетравлених м'язевих волокон). Головна причина: первинна чи вторинна панкреатична недостатність, закупорка вірсунгового протоку за холелітіазу, а також інактивація вмісту кишечника за синдрому **Цолінгера-Елісона** (із-за швидкої евакуації гіперацидного секрету шлунка).

Однією із причин гальмування продукції шлункових і кишечних **пептидгідролаз** є безбілкова дієта. При істотній недостатності шлункового і панкреатичного травлення **креаторея** змінюється **лієнтереєю** (наявність в калі крупних шматків неперетравленої їжі).

Порушення травлення і всмоктування пептидів має місце при **НЕТРОПІЧНІЙ ФОРМІ СПРУ – ЦЕЛІАКІЯ (ГЛЮТЕНОВА ЕНТЕРОПАТІЯ)**. В основі захворювання лежить імунopatологічний ентерит із лімфоїдною інфільтрацією слизової тонкого кишечника→атрофія його ворсин, ↓поверхні мембранного травлення і ↓всмоктування. Етіологічний агент хвороби - **ГЛІАДИН** (нерозчинний у воді компонент **ГЛЮТЕНА І АВЕНІНА** – білків пшениці, овса, ячменю, ржі). Сприяють хворобі наявність **генів HLA: DR₃, DR₇, DQ_{w2}**. Провокуючу роль може зіграти **аденовірусна інфекція**, зокрема **білок E_{1b}**, що дає перехресну реакцію з гліадином→важкий синдром **мальабсорбції** (↓всмоктування білка, а-кт, виснаження, набряки).

При спадковому дефекті **ЕНТЕРОКІНАЗИ** гальмується каскадна активація трипсину і інших пептид-гідролаз→ендогенне

білкове голодування, гіпотрофія, набряки, анемія, втор. імунodefіцит.

Попідстінне травлення гальмується при стресі, гарячці (ФНПа). Порушення травлення і всмоктування білків ускладнюється осмотичною діареєю, дисбактеріозом (по типу гнилої диспепсії) і аутоінтоксикацією продуктами бактеріального руйнування а-кт: **кадаверин, гістамін, октопамін, тирамін, піролідін, піперидин, диметиламін, серотонін, путресцин** та ін. Із триптофану під впливом **триптофанази E. coli** утворюються циклічні іміносполуки: **ІНДОЛ, СКАТОЛ, СКАТОКСИЛ, ІНДОКСИЛ**. Деградація тирозину і тираміну → **ФЕНОЛ, КРЕЗОЛ**.

Під дією **триптофанази** відбувається розщеплення **серину і цистеїну** з утворенням **СІРКОВОДНЮ, МЕТИЛМЕРКАПТАНУ, NH₃**. При кишковій **аутоінтоксикації** продуктами гниття білків настають коливання АТ, пульсуюча головна біль, ↓ больова чутливість, анемія, міокардіодистрофія, ↓ апетит, порушуються секреція шлунку.

ОКТОПАМІН – псевдомедіатор ЦНС → інверсія сну, тремор, стан, що нагадує прекому.

ТИРАМІН – провокує артеріальну гіпертензію. **Серотонін** викликає мігрень. **Гістамін** → ↓ поріг чутливості до анафілаксії, викликає травний лейкоцитоз, ↑ секрецію шлунку. **Піролідін** викликає депресію.

У транспорті амінокислот у кишечнику, нирках, печінці, м'язах приймають участь **пермеазні системи**. Трансмембранний перенос а-кт є енергозалежним і відбувається за участю іонів натрію:

1. Забезпечує транспорт відносно крупних нейтральних моноаміномонокарбонових а-кт ≈ 15. 2. Транспорт двоосновних а-кт (орнітин, аргінін, лізин) і цистин. 3. Транспорт дикарбонових а-кт (аспарагінова, глютамінова). 3. Транспорт малих по розміру а-кт (гліцин, оксипролін, пролін). 4. пермеаза, що транспортує пролін.

Відповідно до моделі регуляції біосинтезу білка, запропонованої Франсуа Жакобом та Жаком Моно, у процесі участь беруть три категорії генів: **Структурні гени** — кодують первинну амінокислотну послідовність білка. Вони слугують шаблоном для синтезу матричної РНК (мРНК), яка транспортується до рибосом і використовується як матриця для синтезу білкової молекули. **Регуляторний ген (ГР)** — відповідає за синтез білка-репресора або активатора, що впливає на активність інших генів. **Операторний ген (ГО)** — розташований поруч зі структурними генами та функціонує як перемикач: він або допускає, або блокує транскрипцію структурних генів у залежності від взаємодії з регуляторним білком. Ця модель пояснює принципи індукції й репресії в генетичному контролі біосинтезу білка, що є фундаментом для розуміння молекулярної регуляції метаболізму в клітині (рис.18.2).

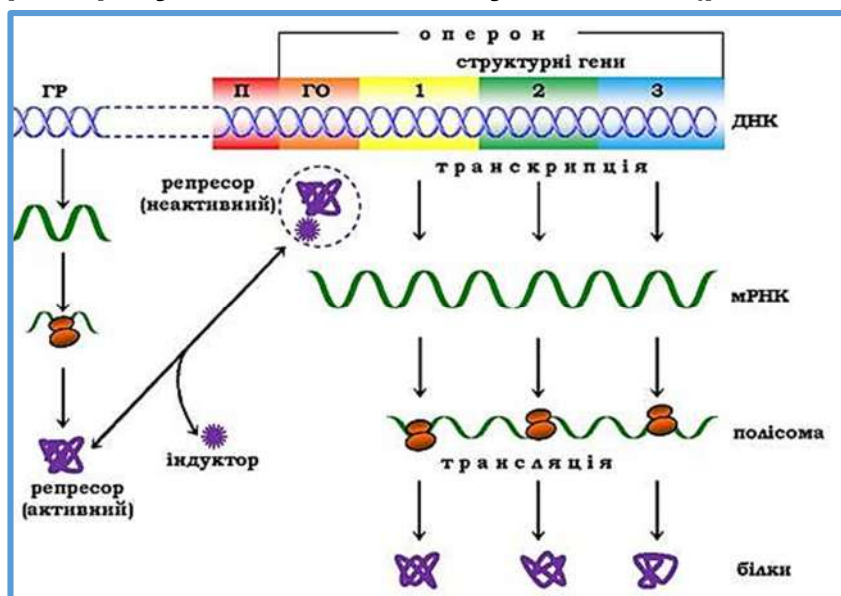


Рис. 18.2. Теорія **Ф. Жакоб** й **Ж. Моно** - процес біосинтезу білка.
(1965 р. Жакоб, Моно і Андре Львоф - Нобелівська премія).

Регуляція транскрипції в оперонній моделі. У процесі синтезу мРНК на структурних ділянках ДНК ключову роль відіграє операторна послідовність – регуляторна ділянка, яка контролює активацію або пригнічення транскрипції. **Ген-оператор** розташований поблизу **структурних генів**, якими він опікується, і функціонує як своєрідний «вимикач» для запуску синтезу інформаційної РНК. Зчитування генетичної інформації розпочинається із **промоторної області (П)**, яка безпосередньо

передусь оператору. Саме **промотор** є ділянкою, до якої приєднується РНК-полімераза – фермент, що ініціює транскрипцію. Далі вона рухається уздовж ДНК, транскрибуючи як оператор, так і прилеглі структурні гени. Якщо мРНК кодує декілька білків, її називають поліцестронною (полігенний транскрипт). **Опероном** називають функціональну одиницю геному, яка включає один або кілька структурних генів, контрольованих спільним оператором. Активність оператора регулюється іншим елементом — геном-регулятором, що розташований окремо на молекулі ДНК. Зв'язок між **геном-регулятором** і **оператором** здійснюється через **репресорний білок**, синтез якого відбувається за матрицею мРНК, транскрибованої з **гена-регулятора**. **Репресор**, маючи високу спорідненість до операторної ділянки, реверсильно зв'язується з нею, утворюючи комплекс, який фізично блокує приєднання РНК-полімерази до промотора або перешкоджає її проходженню. Таким чином, **репресор** виконує гальмівну функцію, пригнічуючи транскрипцію структурних генів. Крім того, репресор може взаємодіяти з низькомолекулярними молекулами — індукторами або ефекторами. З'єднуючись із індуктором, білок-репресор зазнає зміни конформації, втрачає здатність приєднуватися до оператора, і транскрипція стає можливою. Це приклад негативної регуляції експресії генів, де індуктор нейтралізує інгібуючу дію репресора шляхом алостеричних змін у його структурі (рис.18.3).

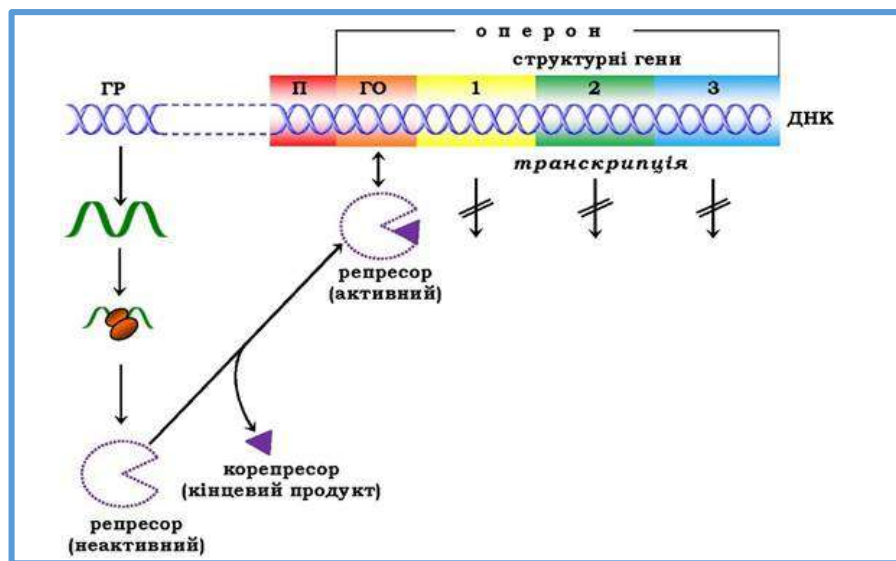


Рис. 18.3. Теорія **Ф. Жакоб** й **Ж. Моно**.
Негативна форма контролю.

12 заміennих амінокислот синтезуватися в організмі людини в достатній кількості. **8 амінокислот (незамінних): метіонін, лізин, триптофан, фенілаланін, лейцин, ізолейцин, треонін, валін не можуть синтезуватися в організмі людини (табл. 18.1):**

Табл. 18.1. Симптоми недостатності **незамінних амінокислот**.

Амінокислота	Симптоми недостатності
Гістидин	Дерматит, анемія, ↓продукції <u>гістаміну</u> , погіршення розумової діяльності
Ізолейцин	Ураження нирок і щитоподібної залози, анемія, <u>гіпопротеїнемія</u>
Лейцин	Ураження нирок і щитоподібної залози, <u>гіпопротеїнемія</u>
Лізин	Анемія, <u>міодистрофія</u> , остеопороз, ураження печінки і легень, головний біль, ↑чутливості до шуму
Метіонін (з цистином)	Ожиріння і <u>некрози</u> печінки, прискорення розвитку атеросклерозу, недостатність наднирників, геморагічні ураження нирок, дефіцит холіну і адреналіну, алопеція
Фенілаланін (з тирозином)	Порушення <u>тиреоїдної</u> функції і недостатність мозкової речовини наднирників
Аргінін	Порушення сперматогенезу і циклу сечовини
Триптофан	Пелагра, катаракта, помутніння рогової оболонки ока, анемія, алопеція, <u>гіпопротеїнемія</u> , атрофія сім'яників, розсмоктування ембріона, <u>гіперплазія слизової шлунка</u>
Валін	Розлади координації рухів, <u>гіперестезії</u>
Треонін	Набряки, ↓ваги

Спіруліна об'єднує в собі якості бактерії і водорості і є простим і екологічним продуктом, багатим комплексом фітонутриєнтів, вітамінів і мінералів. У сучасному світі спіруліну часто називають «суперпродуктом». Спіруліна містить повноцінний рослинний білок, в якому присутні всі незамінні амінокислоти. Цікаво, що в спіруліні в 12 разів більше легко засвоюємого білка в порівнянні з яловичиною, що робить її незамінним продуктом для вегетаріанців і веганів. До того ж рослинний білок легше і швидше засвоюється організмом, ніж тваринний.

УБІКВІТИН-ЗАЛЕЖНИЙ ПРОТЕОЛІЗ відомий як поцілунок смерті. Процес гідролізу аномальних чи непотрібних білків організму, який здійснюється **убіквітин-протеасомною системою**. Включає **два етапи: ковалентне приєднання ланцюжка молекул убіквітину та деградацію білка протеасомою (рис. 18.4).**

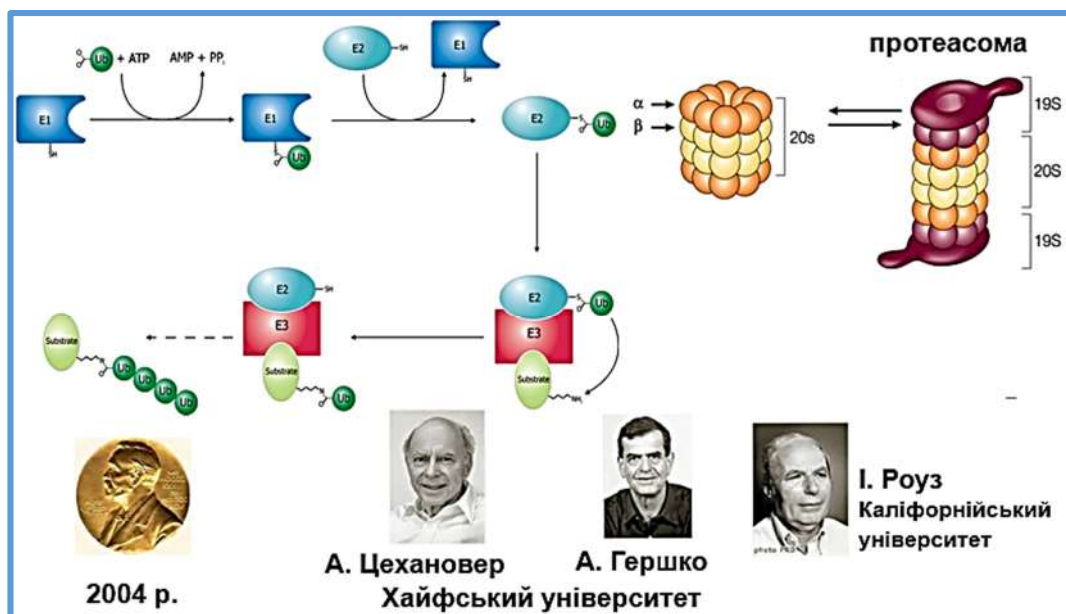


Рис. 18.4. Убіквітин-залежний протеоліз з деградацією білка в **протеасомі**.

Убіквітин-залежна система деградації білків. Убіквітин — це невеликий пептид, що складається з 76 амінокислот. Його мітка слугує сигналом для знищення білків у клітині через спеціалізований шлях — убіквітин-протеасомну систему. Приєднання убіквітину до мішеневого білка відбувається у три послідовні етапи, за участі трьох груп ферментів: **E1 (активатор убіквітину)** – за рахунок гідролізу АТФ активує молекулу убіквітину, утворюючи макроергічний зв'язок між її С-кінцевим гліцином та залишком цистеїну в активному центрі E1. Оскільки ця реакція є універсальною для всіх шляхів, у клітині зазвичай наявна лише одна форма ферменту E1. **E2 (убіквітин-переносник або UCP)** – переносить активований убіквітин від E1 на свій власний цистеїновий залишок. Існує кілька варіантів E2, кожен з яких бере участь у певних убіквітинових каскадах, залежно від взаємодії з конкретними типами E3. Деякі форми E2 можуть напряму переносити убіквітин на білок, мінаючи участь E3. **E3 (убіквітин-лігаза)** – розпізнає специфічні білки-субстрати за наявністю у них дегронів (послідовностей, що сигналізують про потребу в деградації) і забезпечує зв'язування убіквітину з лізиновим залишком цільового білка або з уже приєднаним убіквітином (у разі поліубіквітинового ланцюга, найчастіше через Lys48). Саме ферменти E3 забезпечують специфічність системи, тому їх у клітині — найбільше. Після позначення

убіквітином, білок транспортується до **26S-протеасоми**, яка забезпечує розщеплення білка на пептиди. Протеасоми присутні в цитоплазмі та ядрі, однак відсутні в мембранних органелах.

Структура 26S-протеасоми: Складається з каталітичного ядра **20S** і двох **19S**-регуляторів, які приєднані по обидва боки. **20S-комплекс** включає **чотири кільця**, кожне з яких містить по **7 субодиниць**: Два α -кільця (по 7 α -субодиниць); Два β -кільця (по 7 β -субодиниць). Всього задіяні **14 генів**, що кодують різні субодиниці. Каталітичні активні центри розташовані в **β -субодиницях**, серед них: **Трипсиноподібний** — розпізнає залишки фенілаланіну та тирозину; **Хімотрипсиноподібний** — діє на лізин і аргінін; **Пептидазний**, що гідролізує зв'язки після залишку глутаміну.

БІЛКОВО-КАЛОРІЙНА НЕДОСТАТНІСТЬ – це форма часткового голодування. Два види:

КВАШИОРКОР (рис. 18.5) – характеризується незбалансованою формою білково-енергетичного дефіциту: Затримка росту. Анемія. Випадіння волосся. Ураження печінки та нирок.

2. **Аліментарна виснага (маразм)** – збалансована форма білково-енергетичного дефіциту.



Рис. 18.5. Квашиоркор.

АМІНОАЦИДОПАТІЇ (порушення транспорту а-кт)

ХВОРОБА ХАРТНУПА - порушення всмоктування **триптофану** в кишечнику і його реабсорбції в нирках $\rightarrow$ $\downarrow$ синтезу НАД $\rightarrow$ **пелагра** (дерматит, діарея, деменція), фотосенсебілізація,

мозжечкова атаксія. У кишечнику ↑продукція індолпохідних →індиканурія (рис. 18.6).



Рис. 18.6. Хвороба Хартнупа.

Цистинурія -↓всмоктування в кишечнику і реабсорбції в нирках орнітину, лізину, аргініну, цистину → утв. камені в нирках, сечовому міхурі і уретрі (цистин є поганорозчинним і при конц. 400 мг/л випадає в осад) (рис. 18.7).



Рис. 18.7. Цистинурія.

Синдром Фанконі – підсилене виведення практично всіх амінокислот з сечею, поліурія, **нирковий канальцевий ацидоз**, **гіперфосфатурія**, псевдорахітична остеомаліяція, ниркова **глюкозурія**. В основі захворювання лежать дефекти щільних клітинних контактів і апікальних мембран в проксимальних канальцях нефрону і розлади енергетичного забезпечення реабсорбції.

Дибазикаміноацидурія – не реабсорбуються аргінін, орнітин, лізин→порушується ц.Сечовини→ ↑NH₃ в крові →затримка росту.

Набуті порушення транспорту амінокислот характерні для отруєння важкими металами (**Cu, Hg, Pb, уран, Cd**), які ушкоджують **проксимальний відділ нефрона** →аміноацидурія. Ендогенне отруєння Cu має місце при хворобі Вільсона-Коновалова.

Глюкоза та інші гексози гальмують у $\uparrow$ конц. всмоктування а-кт і сприяють як їх затримці в кишечнику так і аміноацидурії. Це має місце при ЦД, галактоземії, фруктозурії.

У нормі конц. вільних а-кт у плазмі крові невисока **4-8 мг/дл.** При чому половина аміноазоту крові приходить на **аланін**. Головний поглинач а-кт в організмі - це печінка, тому гіпераміноацидемія є показником зниження засвоєння а-кт печінкою.

У печінці відбувається **переамінування а-кт**, тобто зворотній перенос їх аміногрупи на α -кетокислоти без звільнення аміаку. Цей процес забезпечує утворення структурно нових замінимих а-кт. Центральну роль в цих процесах відіграє кофермент трансаміназ – **вітамін В6**. У даному процесі можуть приймати участь всі замінимі а-кти, за виключенням треоніну. Із переамінуванням тісно пов'язаний процес окиснювального дезамінування за участю амінооксидаз печінки. При цьому а-кти розщеплюються до NH_3 , води і кетокислоти. Протилежним даному є процес відновлювального амінування, що призводить до нейтралізації NH_3 і перетворення кетокислоти в а-кту за участю вітаміну **В2**. Для амінування необхідна доступність к-т ц.Кребса.

Патофізіологічне значення трансаміназ наведене на рис.18.8.

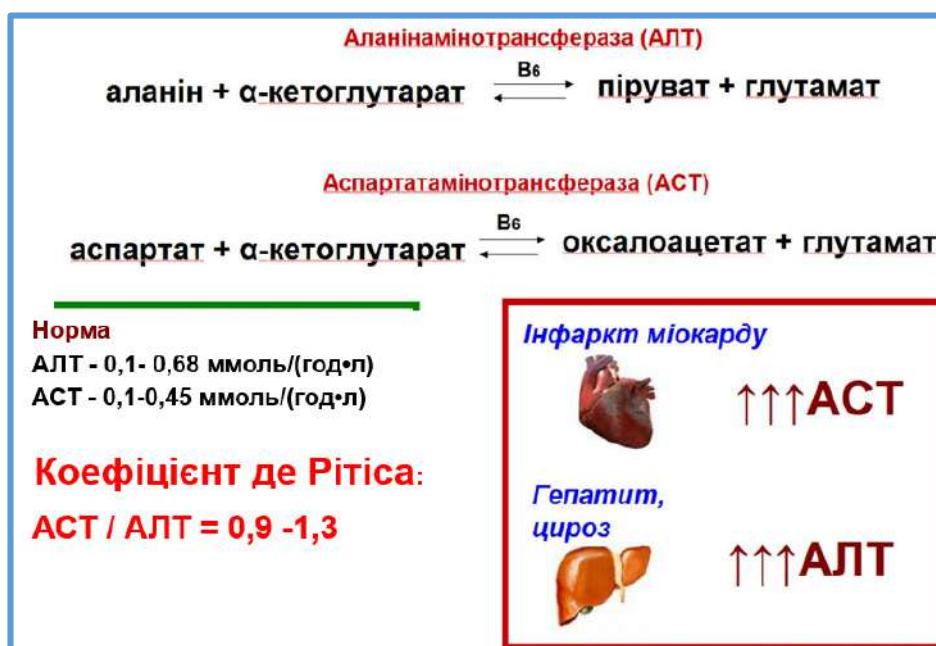


Рис. 18.8. Патофізіологічне значення трансаміназ.

Орнітиновий цикл синтезу сечовини наведено на рис. 18.9.

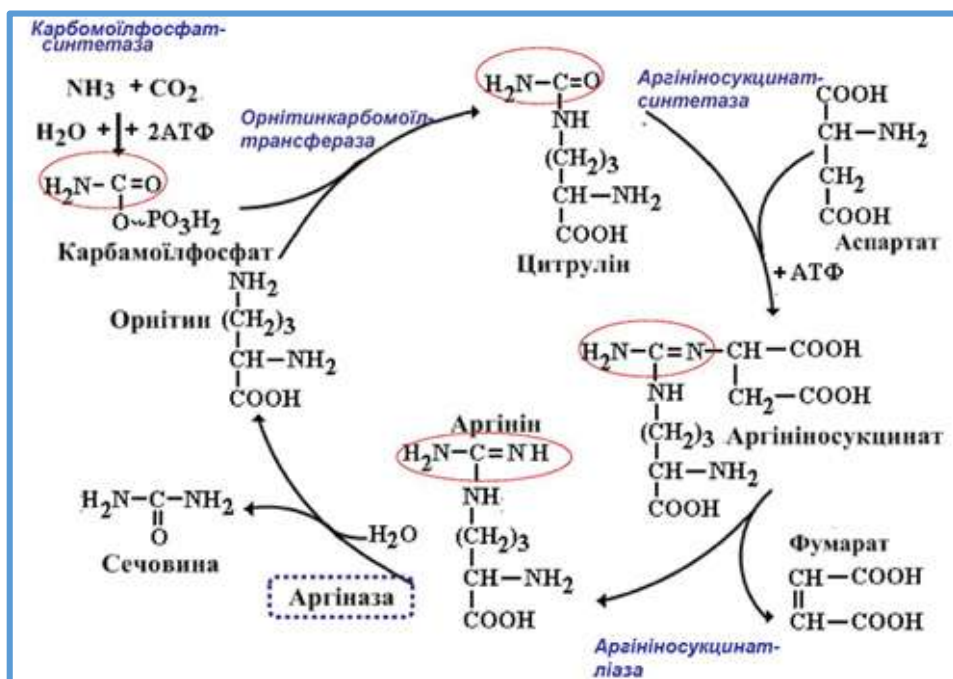


Рис. 18.9. Орнітиновий цикл синтезу сечовини.

Взаємозалежність ц.Кребса і циклу сечовини. **Двохколісний велосипед Кребса** показано на рис. 18.10.

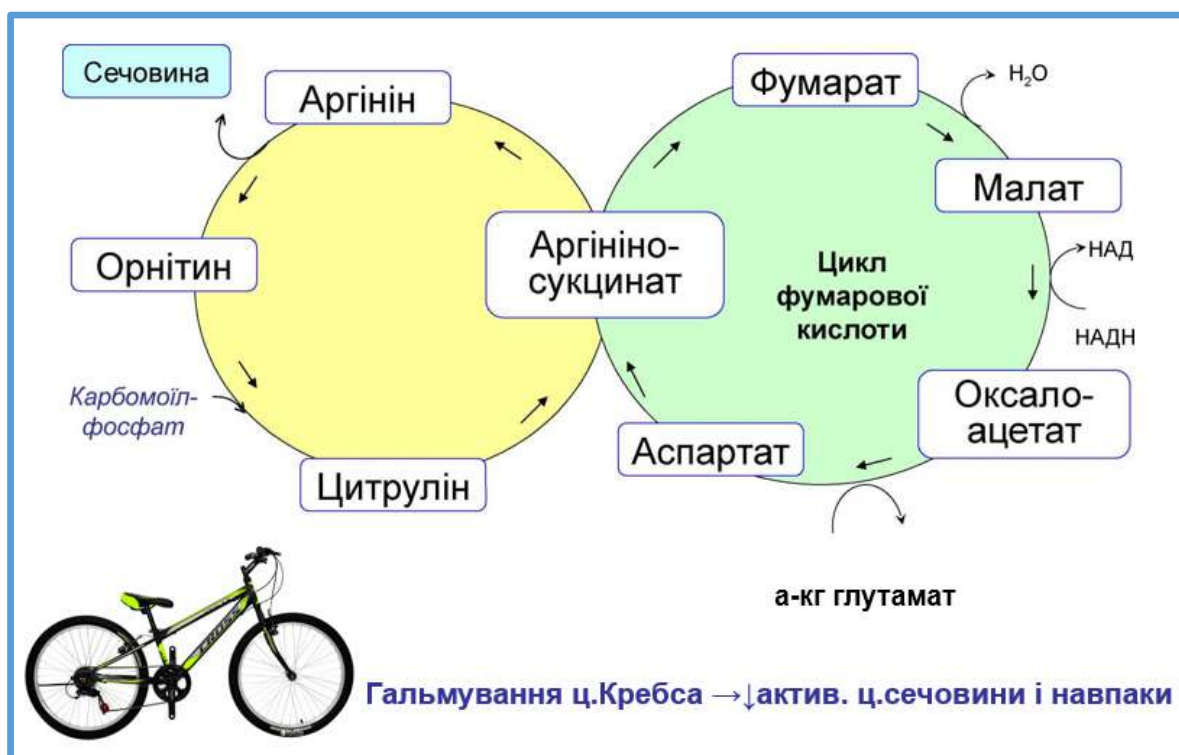


Рис. 18.10. **Двохколісний велосипед Кребса** - взаємозалежність ц.Кребса і циклу сечовини.

Роль аргініну представлена на рис. 18.11.



Рис. 18.11. Роль аргініну в обміні білків.

У печінці відбувається декарбоксилювання а-кт з утворенням CO₂ і біогенних амінів. Гістидин→гістамін, тирозин→тирамін, L-глутамінова к-та →γ-аміномасляна к-та, 5-гідрокситриптофан →серотонін. При декарбоксилюванні похідних тирозину (3,4-діоксифенілаланіну) →3,4-діоксифенілетиленамін (дофамін) і цистину (L-цистеїнової к-ти) →таурин. У свою чергу аміни окисляються моноамінооксидазами тканин. ↑вміст амінів (гістаміну, серотоніну) при гіпоксії, запаленні →порушення мікроциркуляції, ↑проникливість стінки капілярів для білка, набряк.

ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ БІЛКОВОГО ОБМІНУ І ЙОГО ПОРУШЕННЯ ПРИ ЕНДОКРИНОПАТІЯХ

СТГ-↑с-з білка як у вісцеральному секторі (печінка, внутрішні органи) так і в соматичному (скелетні м'язи, кістки, хрящі) →акромегалія у дорослих і гіпофізарний гігантизм у дітей. Позитивний азотистий баланс. СТГ ↓ продукцію сечовини в печінці, ↑продукцію інсулінових рецепторів і ↑ звільнення інсуліну і глюкагону із острівців Лангерганса. За відсутності СТГ ↓анаболічний ефект андрогенів. СТГ опосередковує свою тканинну дію через сімейство соматомединів.

Інсулін – анаболічний гормон білкового обміну, $\uparrow$ с-з білка у внутрішніх органах так і в соматичному секторі. М-зм анаболічної дії інсуліну: пряма стимуляція утв. рибосом і трансляції, посилення активного транспорту а-кт в клітину (валіну, лейцину, ізолейцину), гальмування глюконеогенезу в печінці, трофічні довготривалі ефекти ($\uparrow$ с-зу ДНК, РНК і мітотичної активності інсулінзалежних тканин).

При **ЦД** $\rightarrow$ гальмування синтезу білка $\rightarrow$ гіпераміноацидемія $\rightarrow$ негативний азотистий баланс $\rightarrow$ $\uparrow$ екскреції сечовини, імунодефіцит, м'язева слабкість. Тиреоїдні гормони стимулюють синтез інсуліну, а глюкокортикоїди гальмують його.

Глюкагон – секреція даного гормону стимулюються аргініном і аланіном, він є антагоністом інсуліну щодо впливу на білковий обмін: у печінці $\uparrow$ глюконеогенез і кетогенез, $\uparrow$ утворення сечовини, $\uparrow$ швидкість протеолізу, гальмує анаболічні ефекти СТГ. $T_{3,4}$ і глюкокортикоїди, СТГ стимулюють продукцію глюкагону.

Соматостатин гальмує ефекти і продукцію інсуліну, глюкагону, СТГ, синтез білка, але не стимулює його розпад. СТГ, $T_{3,4}$ і глюкагон стимулюють його виділення.

Глюкокортикоїди – стимулюють перетравлення а-кт до попередників глюконеогенезу, гальмують синтез білка і прискорюють його деградацію у лімфоїдній тканині і соматичному секторі, але не в печінці. Приймають участь у перерозподілі а-кт із соматичного сектору у вісцеральний $\rightarrow$ $\uparrow$ с-з білків гострої фази, гіпераміноацидемія, аміноацидурія, негативний азотистий баланс, $\uparrow$ с-зу сечовини (хвороба і синдром Іценко-Кушинга): атрофія м'язів, витончення шкіри, гіпоплазія тіміко-лімфатичного апарату, остеопороз, гальмується загоювання ран.

Андрогени проявляють анаболічний ефект на синтез білка у залежності з СТГ у м'язах, скелеті, чоловічих статевих органах, шкірі і її придатках.

Естрогени – стимулятори білкового синтезу в кістках, жіночих статевих органах, молочних залозах. Естрогени у фармакологічних дозах можуть викликати холестаза у печінці.

Тиреїдні гормони – прискорюють оновлення білків крові, внутрішніх органів і соматичного сектору. Свою дію реалізують через ядерні, мітохондріальні та цитозольні рецептори. Т₃, Т₄ стимулюють с-з сечовини в печінці, стимулюють захват а-кт багатьма клітинами, активують Na⁺-K⁺- АТФ-азу, сприяють периферійному метаболізму статевих гормонів. При гіпотиреозі розвивається + азотистий баланс з накопиченням слизових протеогліканів у серці, серозних оболонках, шкірі → потовщення шкіри за рахунок її слизового набряку → **мікседема**.

ФЕНІЛПІРОВИНОГРАДНА ОЛІГОФРЕНІЯ (ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ) – дефіцит печінкового ферменту **фенілаланін-4-гідроксилази**, що виявляється порушенням перетворення фенілаланіну в тирозин → ↑конц. фенілаланіну в крові → ↑конц. фенілпіровиноградної к-ти і → ↑конц. фенілмолочної кислоти → **олігофренія**. Для ранньої діагностики використовують реакцію **Феллінга** (проба з **трихлористим залізом**, яка за + р-ції дає **зелене забарвлення сечі**). Недостатність перетворення фенілаланіну в тирозин і гальмування надл. фенілаланіну актив. тирозинази → дефіциту тирозинових і триптофанових похідних → ↓вмісту меланіну, ↓катехоламінів (гіпотензія), ↓вмісту серотоніну (рис.18.12).

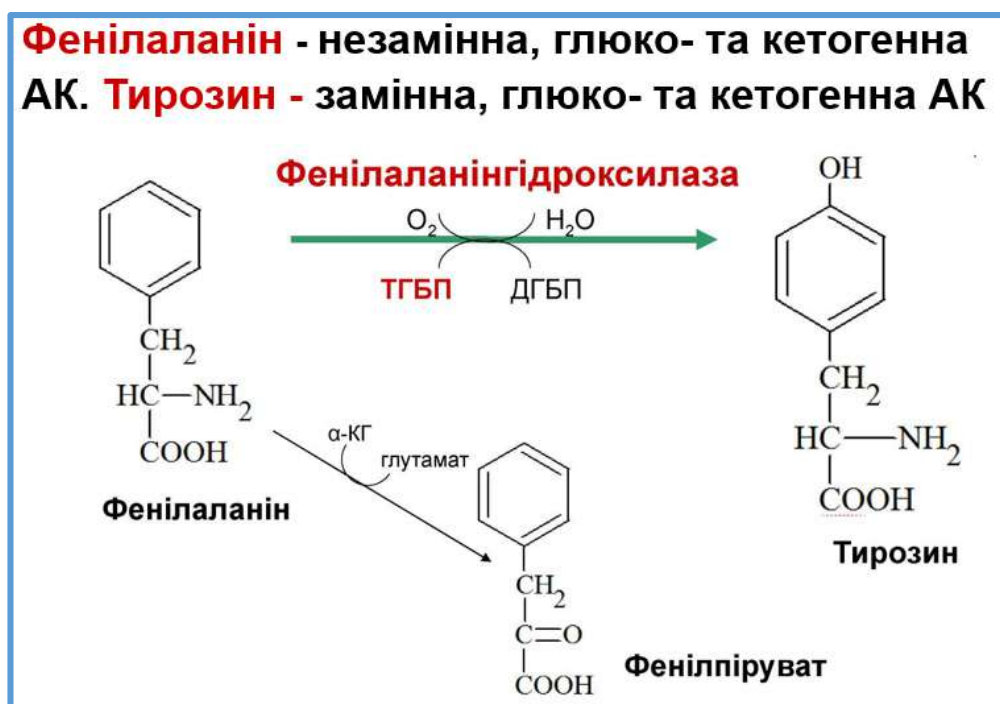


Рис. 18.12. Фенілкетонурія.

АЛКАПТОНУРІЯ – дефект **оксидази гомогентизинової к-ти** (це проміжний продукт розпаду фенілаланіну і тирозину). У нормі фермент **п-оксіфенілпіруватдезоксигеназа** за присутності **віт. С** перетворює у **гомогентизинову к-ту** отриманий із **тирози́ну п-окси́фенілпі́руват**. У подальшому гомогентизинова к-та повинна в нирках окислитись за присутності Fe^{2+} і глутататіону до **4-малеїлацетооцтової к-ти**. Якщо цей процес загальмований то накопичення гомогентизинової к-ти призводить до її перетворення поліфенолоксидазою в хінонові поліфеноли, які складають так званий “охронозний пігмент”, що виводиться нирками. Це зумовлює **потемніння сечі** на повітрі і в лужному середовищі → **алкаптан** не повністю екскретується з сечею, відкладається в основній речовині хрящів і робить їх крихкими, що з часом викликає кальцифікацію і дегенеративний артрит хребта і крупних суглобів рук і ніг. Спостерігається пігментація склер і хрящів вушних раковин, які можуть набувати вугільно-чорного кольору (рис.18.13).

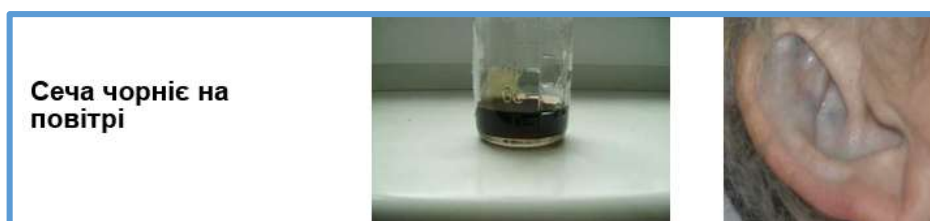


Рис. 18.13. Алкаптонурія.

ЛЕЙЦИНОЗ (розгалуджена ланцюгова кетонурія) – порушення окиснення розгалуджених кетокислот, що утворюються при дезамінуванні лейцину, ізолейцину і валіну. **Сеча має запах кленового сиропу**. Спостерігаються: розумова відсталість, судоми, м'язева ригідність, гіпоглікемія, гіпотонія. Хворі можуть впадати в летаргію. Має місце кетоацидоз, блювота. Дефект дегідрогенази розгалужених α -кетокислот (рис. 18.14).



Рис. 18.14. Лейциноз.

АЛЬБІНІЗМ – дефіцит тирозинази (рис. 18.15).



Рис. 18.15. Альбінізм.

ПОРУШЕННЯ КОМПОЗИЦІЇ БІЛКІВ ПЛАЗМИ

У плазмі крові здорової людини виявляються 5 основних фракцій (за гальмуванням електрофоретичної рухливості):

альбуміни (54-58%, 35-45 г/л)

4 фракції глобулінів –

α_1 (6-7%, 3-6 г/л),

α_2 (4-9%, 4-9 г/л),

β_1 (13-14%, 6-11г/л),

γ (11-12%, 7-15г/л).

Нормальна кількість (**60-80 г/л – загальний білок**) і фракційний розподіл білків плазми отримало назву – **еупротейнемія** (рис. 18.16).

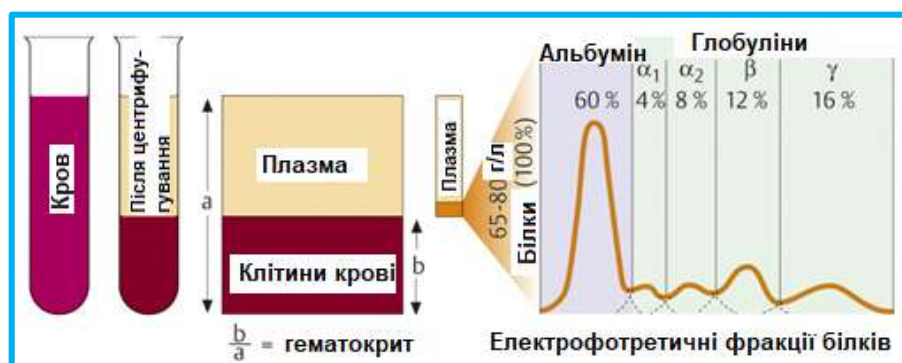


Рис. 18.16. Еупротейнемія.

Розлади протеїнограми крові відомі як **диспротеїнемії**. До диспротеїнемії належать: збільшення конц. білків плазми – **гіперпротеїнемія**, ↓їх концентрації – **гіпопротеїнемія**, поява в плазмі незвичних білків, у нормі які не виявляються – **парапротеїнемія**. Якщо зміни стосуються тільки глобулінових фракцій – це дисглобулінемія.

Гіперпротеїнемія може бути **відносною** при згущенні крові (гіперосмолярна дегідратація) та **абсолютною** при парапротеїнемічних гемоцитобластозах: **мієломна хвороба**, макроглобулінемія Вальденстрема, білок ↑ до 150-160 г/л.

Відносна гіпопротеїнемія спостерігається за умов розведення крові. **Абсолютна гіпопротеїнемія** буває **первинною (спадковою)**:

1) спадкова анальбумінемія

2) спадкова агамаглобулінемія Брутона

3) ексудативна ентеропатія у дітей

і вторинною набутою:

1) харчова білкова недостатність (**квашиноркор чи аліментарна виснага**)

2) ↓надходження амінокислот при норм. дієті (**хронічні ентерити, целіакія, інфекційні форми спру, панкреатична недостатність**)

3) **печінкова недостатність** із порушенням с-зу альбуміну (у нормі швидкість синтезу білка гепатоцитами = 0,1-0,2 г/кг маси тіла за добу), ↓с-з факторів згортання крові I,II,V,VII,IX,X,XI,XII,XIII, ↓с-з трансферину.

4) **↑втрат білка з сечею при патології нирок**. Протеїнурія: **преренальна** (мієломна хвороба – білок **Бенс-Джонса**), **ренальна** (↑ проникл. GI для білка при нефротичному синдромі і ↓ реабсорбції білка білка в проксимальному каналі), **постренальна** (гіперсекреція залоз сечовивідних шляхів, інфекція уrogenітального тракту → піурія + гематурія)

5) втрата білка через шкіру при опіковій хворобі за рахунок плазмореї

6) при хворобі Іценко-Кушинга гіпопротеїнемія за рахунок активації гліюконеогенезу.

ХАРАКТЕРИСТИКА БІЛКОВИХ ФРАКЦІЙ

Преальбумін – транстиретин (ф-я перенос T_4 і ретинолзв'язуючого білка)

Альбумін – головний внесок в онкотичний тиск плазми, транспортер білірубину, аніонних ліків, ЖК, альдостерону, триптофану, гему, Ca^{2+} .

α_1 -глобуліни: **α_1 -глікопротеїд** кислий або орозомукоїд (інгібітор протеаз, антиоксидант, $\uparrow$ при дезорганізації спол. тканини, $\downarrow$ при запаленні); **α_1 -антитрипсин** (інгібітор протеаз, протизапальний регулятор); **α_1 -ліпопротеїди** (транспортери холестерину і його ефірів і ФЛ, дренажна ф-я тканин щодо холестерину); **α_1 -фетоглобулін** або α -фетопроутейн (ембріональний білок $\uparrow$ при гепатомах, тератомах, вагітності, гепатиті, цирозі)

α_2 -глобуліни: **ретинолзв'язуючий білок або трансетин** (транспортер ретинолу, утворює комплекс з преальбуміном); **тироксинзв'язуючий білок** або тироксинзв'язуючий глобулін (зв'язування і транспорт T_4); **транскортин** (транспортер кортизолу і кортикостерону); **церуплазмін** (транспортер Cu і Zn, регулятор обміну Cu в печінці, антиоксидант, $\downarrow$ при хворобі Вільсона-Коновалова є позитивним глобуліном гострої фази); гаптоглобіни 1-1; 2-1; 2-2 (зв'язують гемоглобін, сприяють його повторній утилізації, антиоксиданти, $\uparrow$ при відповіді гострої фази, $\downarrow$ при масивному внутрішньосудинному гемолізі); **α_2 -макроглобулін або серомукоїд** (антиоксидант, інгібітор ендопептидаз і фібринолізу $\uparrow$ при відповіді гострої фази, при нефротичному синдромі, зв'язує інсулін); **інтер- α -трипсиновий інгібітор** (антипротеаза, гальмує фібриноліз, фракції комплементу C_{1s} , C_9).

β -глобуліни: **трансферин або сидерофілін** (транспортер Fe^{++} до макрофагів, депо Fe^{++} , прооксидант, негат. глобулін гострої фази, $\downarrow$ при недостатності печінки, $\uparrow$ при

залізодефіцитній анемії і вагітності); **гемопексин** або цитохромофілін (зв'язує гем, сприяє його реутилізації, антиоксидант, +глобулін гострої фази); **β_2 -мікроглобулін** (компонент білків I класу ГКГС, антиоксидант, повністю реабсорбується в проксимальному каналці); **с-реактивний білок** (+ глобулін гострої фази, антиоксидант, пряма бактерицидна активність щодо *S.pneumoniae*, опсонін, хемотрактант); **β_1 E –глобулін** (с4-компонент комплементу)-медіатор запалення, ефектор імунної відповіді; **фібриноген** (фактор I згортання крові, ↓ при афібриногенемії, коагулопатії поглинання, печінковій недостатності); **плазміноген** або профібринолізин (попередник плазміну); **β -ліпопротеїди** (ЛПДНЩ, ЛПНЩ – транспортери ТГ, холестерину, ↑ при ліпопротеїдеміях II, III, IV, V типів); **β_1** - (с3-с5); **β_2** (с2, с6, с7).

γ -глобуліни (імуноглобуліни) – антитіла Ig M, G, A, E, D; фракції комплементу (с1q, с8).

ПОРУШЕННЯ КІНЦЕВИХ ЕТАПІВ ОБМІНУ БІЛКА

Завершальні етапи білкового обміну - це сукупність перетворень, що призводить до утв. екскретуємих із орг. термінальних азотвмісних продуктів: **NH_3 , сечовини, сечової кислоти, креатиніну, індикану**, а також сам процес їх екскреції. Показником виведення і утв. всіх цих продуктів є рівень **залишкового небілкового азоту сироватки крові $\approx 15\text{-}40$ мг/дл (табл. 18.2):**

Табл. 18.2. Складові залишкового азоту сироватки крові.

Компоненти залишкового азоту	Концентрація в нормі
Азот сечовини	10-22 мг/дл
Азот амінокислот	3,5-6,5 мг/дл
Азот сечової кислоти	1-3 мг/дл
Азот креатину	0,3-1мг/дл
Азот креатиніну	0,2-0,5 мг/дл
Індикан	0,03-1 мг/дл
Амонійні солі	0,1-0,2 мг/дл
Азот пептидів і ін. небілкових речовин	≈ 5 мг/дл

АЗОТЕМІЇ



ПРОДУКЦІЙНА АБО ПЕЧІНКОВА АЗОТЕМІЯ виникає внаслідок порушення синтезу білків і дефектів у функціонуванні циклів перетворення азоту, зокрема орнітинового циклу сечовиноутворення (Кребса–Гензелейта). Ці процеси є критичними для утилізації **аміаку** в безпечну форму — **сечовину**. Основні лабораторні ознаки продукційної азотемії: Підвищення вмісту **азоту амінокислот** у плазмі крові понад **3,07 ммоль/л**; Підвищені концентрації біогенних амінів — таких як октопамін і тирамін; Зростання рівня **аміаку** понад **21,4 мкмоль/л**; **Зниження рівня сечовини** в крові до значень **менше 2,5 ммоль/л**.



РЕТЕНЦІЙНА АЗОТЕМІЯ розвивається внаслідок зниження швидкості клубочкової фільтрації в нирках, що призводить до накопичення азотвмісних метаболітів у крові. Такий стан характерний для гострої або хронічної ниркової недостатності. Ключові біохімічні маркери ретенційної азотемії: Підвищення рівня сечовини в крові понад 8,3 ммоль/л; Зростання креатиніну більше ніж 110 мкмоль/л; Підвищення концентрації сечової кислоти понад 0,5 ммоль/л; Підвищення рівня індикану понад 4,7 мкмоль/л (похідна індолу, що зростає при нирковій недостатності); Підвищений вміст середньомолекулярних токсичних сполук, що мають нефротоксичну та нейротоксичну дію. Такий тип азотемії вказує на ретенцію продуктів азотистого обміну через порушення екскреторної функції нефронів.

ЗМІШАНА АЗОТЕМІЯ (ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ) токсична дія на нирку псевдонейромедіаторів-біоамінів, білірубіну, аміаку.

ПАТОГЕНЕЗ ПОДАГРИ

ПОДАГРА — це метаболічне захворювання, що проявляється періодичними епізодами гострого запального артриту, з характерними симптомами: болем, почервонінням, набряком і підвищеною чутливістю в зоні ураженого суглоба. Найчастіше патологічний процес локалізується в плюснефаланговому суглобі великого пальця стопи, що спостерігається майже у половині випадків. Захворювання

спричинене гіперурикемією — підвищеним рівнем сечової кислоти в крові. Внаслідок цього кристали уратів натрію відкладаються в суглобових структурах, сухожиллях та прилеглих тканинах, викликаючи запальну відповідь. Крім суглобових проявів, подагра може також мати позасуглобові форми, такі як: тофуси – підшкірні скупчення кристалів уратів; урати в нирках – формування каменів у сечовидільній системі; уратазна нефропатія – ураження ниркової тканини внаслідок кристалізації сечової кислоти (рис. 18.17). Метаболізм уратів в організмі залежить від рівноваги між процесами секреції та екскреції в ниркових канальцях, а також від елімінації через шлунково-кишковий тракт. Основним місцем синтезу **сечової кислоти (СК)** є печінка, де вона утворюється в результаті розпаду пуринів.

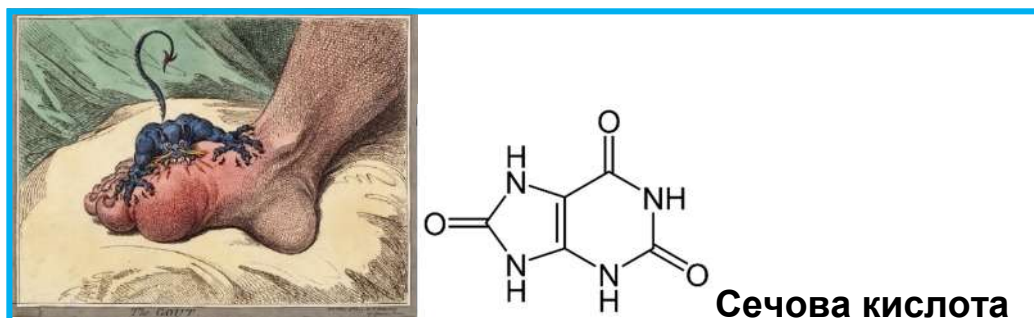


Рис. 18.17. Подагра, карикатура 1799 р. Джеймса Гіллрея. Маленька істота з гострими зубами кусає опухлу ногу біля основи великого пальця ноги алегоричне зображення основного прояву подагри.

Близько 65–75% СК виводиться із організму через нирки, тоді як 25–35% — через ШКТ. У кишечнику відбувається бактеріальне розщеплення сечової кислоти (**уриколіз**), унаслідок чого утворюється **аллantoїн** і вуглекислий газ. У тварин існує специфічний фермент — **уриказа**, який забезпечує перетворення СК в **аллantoїн**, значно краще розчинний і менш токсичний продукт. Внаслідок відсутності цього ферменту у людини, рівень сечової кислоти в крові людини є значно вищим (у межах 240–360 мкмоль/л), ніж у більшості ссавців (5–50 мкмоль/л). Це також пояснює, чому експериментальна подагра в тваринному моделюванні є малоімовірною або непродуктивною.



Рис. 18.18. Утворення **алантоїну** при подагрі.

Подагра є наслідком порушення обміну пуринових сполук, що призводить до накопичення сечової кислоти — кінцевого продукту їхнього метаболізму. При підвищеній концентрації або за певних умов (наприклад, локальний ацидоз, зниження температури) сечова кислота переходить у кристалічну форму у вигляді моноурату натрію, який відкладається в суглобах, сухожилках і навколишніх тканинах. Ці кристали ініціюють місцеву запальну реакцію, опосередковану імунною системою. Одним із ключових медіаторів у цій реакції виступає інтерлейкін-1 β , який запускає каскад прозапальних механізмів. Важливо відзначити, що втрата ферменту урикази в ході еволюції людини (цей фермент у тварин розщеплює сечову кислоту) є одним із факторів, що сприяє розвитку подагри у людини. Хоча кристалізація сечової кислоти можлива навіть при нормальному її рівні в крові, ймовірність утворення кристалів зростає в умовах ацидозу. До того ж, знижена температура периферичних тканин (наприклад, у суглобах стоп) сприяє відкладенню уратів саме в цих ділянках, що частково пояснює частоту ураження плюснефалангових суглобів. Подагричні тофуси (рис. 18.19) – щільні підшкірні відкладення кристалів уратів – можуть візуалізуватися в ділянці пальців рук або вушної раковини.



Рис. 18.19. Подагричні тофуси.

Практичні навички з теми № 19:
“Типові порушення обмінів речовин”

Актуальність теми: Доречно усвідомити, що типові порушення обмінів речовин розвиваються за однаковими законами не залежно від особливостей причини, виду біологічного об’єкта, чи локалізації патологічного процесу. Тобто, типові порушення обмінів речовин вивчають хворобу на **III рівні абстракції, які** можна використати для будь-якої нозології (**II-го рівня абстракції вивчення хвороби**) та для будь-якого пацієнта (**I-го рівня**), що супроводжуються порушеннями водно-сольового обміну, кислотно-основного стану, вуглеводного, енергетичного, жирового, білкового обмінів.

Тривалість заняття: 2 год

Цілі:

Знати: механізми розвитку типових порушень обмінів речовин: водно-сольового обміну, кислотно-основного стану, вуглеводного, енергетичного, жирового, білкового обмінів.

Вміти: використовувати методологічне значення механізмів розвитку типових порушень обмінів речовин: водно-сольового обміну, кислотно-основного стану, вуглеводного, енергетичного, жирового, білкового обмінів для аналізу клінічних ситуацій і тестових завдань Крок 1 та АМПС.

Практична частина: Аналіз тестових завдань **Крок 1 та АМПС** (Патофізіологія. Збірник тестових завдань для підготовки до складання етапу 1 ЄДКІ для студентів 3 курсу спеціальності 222 “Медицина”: електронний навчальний посібник. Укладачі: Роговий Ю.Є., Ходоровський В.М., Ліснянська Н.В., Слободян К.В., Дорошко В.А., Ходоровська А.А., Колеснік О.В., Перепелюк М.Д. Чернівці: БДМУ, 2024. **С. 100-137.**)

Контрольні питання:

1. Порушення енергетичного метаболізму: основні причини, механізми розвитку, можливі наслідки. Фізіологічні потреби організму в енергії, позитивний і негативний енергетичний баланс. Зміни основного обміну при патологічних станах. Роль функції Гібса і дихального коефіцієнта.

2. Аномалії вуглеводного обміну: визначення та клініко-діагностичні критерії еуглікемії, гіпо- і гіперглікемії, зниження толерантності до глюкози. Патофізіологічна роль нейрогуморальної регуляції у розвитку глікемічних порушень.
3. Гіпоглікемічні стани: основні етіологічні чинники та механізми розвитку. Патогенез гіпоглікемічної коми.
4. Цукровий діабет: сучасне визначення за класифікацією ВООЗ. Загальна характеристика основних форм, зокрема інсулінозалежного типу: походження, перебіг, прояви, ускладнення, принципи лікування.
5. Цукровий діабет 1 типу: роль спадковості та чинників довкілля в етіології. Патогенетичні механізми: зміни у білковому, жировому, вуглеводному, водно-електролітному обмінах і кислотно-лужному балансі. Клінічна картина.
6. Цукровий діабет 2 типу: патогенез, етіологічні чинники, механізми відносної інсулінової недостатності. Порушення обміну речовин, клінічні прояви.
7. Ускладнення діабету: механізми розвитку різних форм діабетичних ком і віддалені наслідки захворювання.
8. Терапевтичні підходи і профілактика цукрового діабету. Запобігання ускладненням та принципи довгострокового контролю.
9. Порушення жирового обміну: чинники розвитку, патогенез і клінічні ознаки. Вплив середовища, спадковості, супутніх патологій. Класифікація дисліпопротеїнемій. Первинні й вторинні форми гіперліпопротеїнемії.
10. Ожиріння: поняття, типологія, причини й механізми розвитку. Експериментальні моделі ожиріння. Медичні ускладнення. Роль абдомінального ожиріння в патогенезі атеросклерозу.
11. Хвороби накопичення лізосомного походження: Гоше, Німана-Піка, Тея-Сакса, Фабрі. Їхнє патофізіологічне значення.
12. Азотемія: види. Взаємозв'язок циклу Кребса та циклу сечовини (двоколісний велосипед Кребса). Зміни білкового складу крові. Спадкові патології обміну амінокислот.

13. Пуриновий і піримідиновий обмін: патофізіологія порушень. Причини, механізми та прояви подагри.
14. Убіквітин-протеасомна система: роль у деградації білка. Патофізіологічний аналіз цього механізму.
15. Порушення водно-сольового балансу: класифікація дизгідрій (за Амбурже), причини і наслідки порушень обміну натрію, калію, кальцію, магнію.
16. набряки: поняття, типи, етіологія й механізми розвитку відповідно до закону Старлінга. Проба Мак-Клюра–Олдрича як метод оцінки набряків.
17. набряк легень: патогенетичні особливості. Критичне збільшення об'єму інтерстицію, формування "водяних муфт", значення лімфовідтоку.
18. Аквапорини: різновиди та їхня функція. Роль у патологічних процесах.
19. Ацидоз: визначення, типологія, причини розвитку. Компенсаторні й патологічні реакції організму. Зміни показників кислотно-основного балансу, принципи корекції.
20. Алкалоз: суть поняття, класифікація, причини виникнення. Компенсаторні механізми, клінічні прояви, коригувальні підходи.
21. Метаболічна регуляція кислотно-лужного гомеостазу: роль, механізми, клінічне значення в патофізіології.

МОДУЛЬ 1. “ЗАГАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ”

Актуальність теми.

Сучасний підхід до вивчення хвороби передбачає її аналіз на чотирьох рівнях абстракції:

- **Перший рівень** – розгляд захворювання в межах конкретного клінічного випадку, тобто вивчення перебігу патології у конкретного пацієнта.
- **Другий рівень** – вивчення хвороби як окремої нозологічної форми, з усіма характерними клініко-патогенетичними особливостями.
- **Третій рівень** – дослідження хвороби як прояву типового патологічного процесу (наприклад, запалення, гіпоксія, гарячка), що може бути спільним для різних захворювань.
- **Четвертий рівень** – філософське осмислення хвороби як загального явища, що дозволяє дати відповідь на фундаментальне запитання: що таке хвороба як така?

Патофізіологія як наука охоплює **другий, третій і четвертий** рівні абстракції, надаючи методологічну основу для клінічної медицини. Натомість клінічні дисципліни зосереджуються переважно на першому та другому рівнях, оскільки їхнім пріоритетом є лікування конкретного хворого.

Патофізіологія не лише формує теоретичний базис клінічної практики, а й виступає своєрідною філософією медицини, яка дозволяє зрозуміти універсальні закономірності виникнення, розвитку та завершення патологічних процесів. Закони етіології та патогенезу, що аналізуються на четвертому рівні, мають універсальний характер — вони застосовні до будь-якого типового процесу, нозології чи клінічного випадку.

Так само, загальні принципи функціонування типових патологічних процесів і порушень метаболізму, що вивчаються на третьому рівні, є актуальними для широкого спектра захворювань та дозволяють краще зрозуміти механізми їх перебігу незалежно від індивідуальних особливостей пацієнта.

Тривалість заняття: 2 год

Цілі:

Студент повинен **знати:**

- Методологічну роль патофізіології як основи для розуміння механізмів розвитку хвороб та формування клінічного мислення;
- Суть поняття "хвороба" як складного біосоціального явища;
- Основи етіології – науки про причини виникнення захворювань;
- Принципи патогенезу – механізмів розвитку й прогресування хворобливих станів;
- Поняття реактивності організму та її значення в патологічних процесах;
- Патогенну дію фізичних факторів (температура, механічне травмування, радіація тощо);
- Основні характеристики типових патологічних процесів (запалення, гіпоксія, гарячка тощо);
- Сутність типових порушень обміну речовин (вуглеводного, білкового, ліпідного тощо) та їх клінічне значення.

Студент повинен **вміти:**

- Застосовувати знання з патофізіології для аналізу клінічних ситуацій;
- Використовувати поняття хвороби, етіології, патогенезу й реактивності для тлумачення патологічних змін у конкретних випадках;
- Оцінювати вплив фізичних ушкоджуючих факторів на організм людини;
- Аналізувати типові патологічні процеси й порушення метаболізму в контексті практичної медицини;
- Розв'язувати тестові завдання форматів КРОК 1 та АМПС, спираючись на патофізіологічну аргументацію.

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ ПІДСУМКОВОГО МОДУЛЬНОГО КОНТРОЛЮ З ПАТОФІЗІОЛОГІЇ

До участі в підсумковому модульному контролі з навчальної дисципліни «Патологічна фізіологія» допускаються студенти, які:

- відвідали всі передбачені навчальним планом аудиторні заняття;
- виконали всі завдання та форми контролю, визначені робочою програмою дисципліни;
- набрали впродовж семестру не менше 70 балів, що включають оцінки за поточну роботу та індивідуальні самостійні завдання (наприклад, 1, 2, 6, 8 балів відповідно).

Матеріал, винесений на самостійне опрацювання, підлягає перевірці під час підсумкового контролю.

Контроль проводиться в два етапи:

I етап – електронне тестування:

Усі студенти проходять онлайн-тестування на платформі дистанційного навчання <https://eosvita.bsmu.edu.ua>. До тесту входять питання з банку КРОК 1 та АМПС. Студент вважається таким, що пройшов цей етап, якщо подолає встановлений прохідний бар'єр, визначений кафедрою відповідно до рекомендацій ЦМК.

II етап – усна співбесіда:

Студенти, які успішно завершили тестування, допускаються до другого етапу – усного контролю знань у форматі співбесіди з викладачем. Викладачі призначаються рішенням кафедри. Під час співбесіди студент отримує **4** запитання, які охоплюють ключові теми всього модуля.

Підсумкова оцінка:

Максимальна кількість балів за модульний контроль – 80. Зарахування вважається успішним, якщо студент набирає не менше 50 балів.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Патофізіологія як навчальна дисципліна: предмет, структура, методологічне значення. Чотири рівні аналізу хвороби. Роль патофізіології як теоретичної та філософської основи медицини.
2. Експеримент як базовий метод патофізіології. Значення дисципліни в сучасній медицині. Інтегративний підхід. Місце патофізіології в біомедичній науці.
3. Внесок В.В. Підвисоцького та О.О. Богомольця в розвиток патофізіології в Україні. Меморіальні відзнаки. Роль Українського товариства патофізіологів.
4. Основні терміни нозології: здоров'я, норма, хвороба, патологічний стан і процес, патологічна реакція. Типові патологічні процеси. Зв'язок порушення зворотного зв'язку з патогенезом.
5. Історичні підходи до трактування хвороби: гуморальна, солідарна, віталістична, анатомічна, клітинна та функціональна теорії. Їхнє місце в сучасній медицині.
6. Філософські, біологічні та соціальні основи хвороби. Принципи класифікації патологічних станів.
7. Загальні фази розвитку хвороби. Шляхи її завершення. Термінальні стани: преагонія, агонія, клінічна та біологічна смерть. Реанімаційні принципи.
8. Визначення етіології. Основні концепції причинності: монокаузалізм, кондиціоналізм, конституціоналізм, психосоматичний підхід. Сучасне бачення причин.
9. Сучасні типи ушкоджень: пряме, непряме, дизрегуляторне. Приклади.
10. Лікувальні стратегії: етіотропна, патогенетична та симптоматична терапія.
11. Поняття патогенезу. Пошкоджувальні й компенсаторно-захисні реакції в його структурі.
12. Причинно-наслідкові зв'язки в патогенезі. Основна та вторинні ланки. Велике і мале патологічне коло. Специфічні та неспецифічні механізми.
13. Термальні фактори: загальні та локальні ефекти. Механізми порушень при гіпер- і гіпотермії.

14. Іонізуюче випромінювання: механізм патогенної дії. Радіочутливість тканин. Класифікація уражень.
15. Пряма й опосередкована дія радіації. Гостра променева хвороба: форми, особливо кістково-мозкової. Віддалені наслідки.
16. Патогенез на рівнях: молекулярному, клітинному, тканинному, органному, системному.
17. Вплив змін атмосферного тиску. Патогенез компресійного, декомпресійного синдрому, вибухової декомпресії.
18. Вікова дезадаптація до гравітації. Розгляд з позицій біопсихосоціального підходу.
19. Медичні моделі за В.М. Дільманом: екологічна, генетична, накопичувальна, онтогенетична.
20. Вплив життєзабезпечуючих систем на етіологічні процеси: послідовна й паралельна структура.
21. Патофізіологічна оцінка факторів ризику для здоров'я.
22. Етіологічний аналіз чинників ризику в 15 періодах онтогенезу.
23. Типи зв'язків у патогенезі: лінійний, розгалужений, зворотний, замкнений. Саногенез і його відмінність від патогенезу.
24. Механізми адаптації й компенсації: загальна характеристика.
25. Неспецифічні реакції: парабіоз, домінанта, дисбаланс кортико-вісцеральних зв'язків, нервово-трофічні розлади, стрес.
26. Сучасне розуміння патогенезу. Дизрегуляторні процеси. Феномен "мистецтва медицини".
27. Патофізіологія імунної системи. Типи імунітету. Механізми взаємодії APC і CD4⁺ Т-клітин. Роль Th1/Th2. Подвійний сигнал.
28. Поняття реактивності. Типи реактивності й резистентності. Залежність від віку, статі, генетики, нервової й ендокринної систем.
29. Біологічні бар'єри, їх пошкодження. Аутоімунні процеси. Симпатичне запалення. Синдром Дреслера.

30. **Механізми захисту мікроорганізмів від імунної відповіді.**
31. **Імунна толерантність: центральна, периферична. Імунний параліч (Фелтон). Дослід Медавара.**
32. **Первинні імунодефіцити: агаммаглобулінемія Брутона, синдроми Ді Джорджі, Незелофа.**
33. **Імунна недостатність: первинна й вторинна. Патогенез, симптоми. Синдроми Луї-Барра, Віскотта-Олдріча, швейцарська форма.**
34. **СНІД: етіологія, патогенез, фази ВІЛ-інфекції, клініка, профілактика, принципи лікування.**
35. **Класифікація імунопатологічних реакцій за Кумбсом і Джелом.**
36. **Поняття алергії. Принципи класифікації. Основні типи алергенів.**
37. **Алергія I типу (анафілактична): патогенез, клініка (кропив'янка, набряк Квінке, астма, анафілактичний шок тощо).**
38. **Алергія II типу (цитотоксична): механізми й прояви.**
39. **Алергія III типу (імунокомплексна): патогенез, клініка.**
40. **Алергія IV типу (клітинна): механізми, приклади.**
41. **Алергія V типу (стимулююча): суть і прояви.**
42. **Аутоімунні патології: класифікація, етіологія, патогенез.**
43. **Псевдоалергія. Феномени Шварцмана та Санареллі.**
44. **Основи трансплантації. Відторгнення, запобігання. Графт-проти-господаря.**
45. **Клітинне ушкодження: класифікація, некроз, апоптоз, роль сиртуїнів і аутофагії.**
46. **Механізми пошкодження: ліпідні, кальцієві, кислотнo-лужні, електролітні, білкові, ДНК-порушення. Ліміт Гайфліка.**
47. **Клітинний захист і адаптація до ушкодження.**
48. **Артеріальна та венозна гіперемія: патогенез, прояви, наслідки. Ціаноз, набряк.**
49. **Ішемія: види, механізми, наслідки. Синдром реперфузії, ефект no-reflow.**
50. **Тромбоз: класифікація, причини, механізми.**

51. Емболія: види, патогенез, D-димер при ТЕЛА.
52. Стаз: типи, причини, патофізіологія.
53. Порушення мікроциркуляції. Сладж-синдром, місцевий лімфостаз, капілярна недостатність.
54. Запалення: сутність, класифікаційні принципи. Проблема трансформації гострого запалення в хронічне. Загальні та локальні ознаки. Причини розвитку.
55. Гостре запалення: патогенетичні етапи. Поєднання ушкоджень і адаптивних змін. Первинна та вторинна альтерація: причини й механізми.
56. Зміни кровотоку при запаленні (за Ю. Конгеймом). Патогенез судинних реакцій.
57. Ексудація у вогнищі запалення: причини, механізми, фази підвищеної проникності. Класифікація ексудатів.
58. Процес еміграції лейкоцитів при запаленні: послідовність, причини, механізми. Роль лейкоцитів у захисті й запальних проявах.
59. Метаболічні зміни в зоні запалення. Теорія Шаде. Механізми запального бар'єру.
60. Медіатори запалення: загальна класифікація. Біологічна активність плазмових медіаторів. Антизапальні медіатори.
61. Клітинні медіатори запалення та їхні ефекти.
62. Проліферація клітин у зоні запалення: механізми, роль факторів росту й цитокінів. Регенерація й фіброплазія. Живлення ран первинним і вторинним натягом.
63. Вплив реактивності на запальний процес. Зв'язок між імунною відповіддю й запаленням. Гормональна регуляція. Роль інфламасоми в системному запаленні.
64. Гарячка: поняття, класифікація. Зв'язок з запаленням. Ендо- та екзопірогени. Їх природа, джерела й механізми дії.
65. Стадії гарячки, зміни терморегуляції, обміну, функціонування систем. Позитивні й патологічні наслідки. Основи жарознижувальної терапії. Поняття про піротерапію.
66. Відмінності гарячки від гіпертермії та теплового удару. Гарячка й інтоксикація.

67. Недостатність лімфатичної системи: механічна, динамічна й резорбційна форми.
68. Внутрішньосудинні, трансмуральні та позасудинні мікроциркуляторні порушення.
69. Особливості проникності судин при запаленні: рання та пізня фази.
70. Стадії тромбоцитарно-судинного гемостазу. Їх роль у тромбоутворенні. Спадкові дефекти первинного гемостазу.
71. D-димер і його значення в патогенезі тромбоемболії легеневої артерії на тлі РДС.
72. Патофізіологічне значення пентади Цельса-Галена та тріади Герлаха.
73. Системні прояви запалення: механізми гарячки, лейкоцитозу, зсуву формули, підвищення СРБ, диспротеїнемії, ШЗЕ.
74. Патогенетичне обґрунтування типів запалення. Особливості при крупозній пневмонії, запаленні суглобів.
75. Гарячка: аналіз стадій. Типи температурних кривих.
76. Зміни в органах і системах при гарячці: патофізіологія.
77. Гіпоксія як типовий патологічний процес. Показники кисневого транспорту. Крива дисоціації оксигемоглобіну, її зміщення.
78. Гіпоксія: поняття, класифікація, етіологія, патогенез. Компенсаторні реакції. Роль пульсоксиметра.
79. Тканинна гіпоксія: причини, механізми, клітинна адаптація. Принципи лікування. Небезпеки оксигенотерапії.
80. Колапс і циркуляторна гіпоксія при інтубації правого бронха. Роль рефлексів Ейлера–Лільєштрандта й Бецольда–Яриша.
81. Шок як типова патологія. Види шоку, ДВЗ-синдром, секвестрація крові. Стадії, шоківі органи, клітини й токсемія.
82. Порушення енергетичного обміну: причини, наслідки. Енергобаланс, основний обмін, коефіцієнт дихання, функція Гібса.

83. **Порушення вуглеводного обміну: критерії нормоглікемії, гіпо- та гіперглікемії, толерантності. Роль регуляції.**
84. **Гіпоглікемічні стани: причини, патогенез, кома.**
85. **Цукровий діабет: визначення, типи, особливості перебігу, ускладнення, терапевтичні принципи.**
86. **Діабет 1 типу: етіологія, роль спадковості, абсолютна інсулінова недостатність, патогенез.**
87. **Діабет 2 типу: етіологія, патогенез, відносна інсулінова недостатність, клініка.**
88. **Ускладнення діабету: види ком, хронічні наслідки.**
89. **Профілактика та лікування діабету. Запобігання ускладненням.**
90. **Ліпідний обмін: причини порушень, типи дисліпопротеїнемій, їх етіопатогенез.**
91. **Ожиріння: типи, патогенез, моделювання, медичні ризики, роль абдомінального типу.**
92. **Лізосомні хвороби накопичення: Гоше, Тей-Сакса, Німана-Піка, Фабрі – патофізіологічна суть.**
93. **Азотемія: види, зв'язок циклів Кребса й сечовини. Білковий дисбаланс, амінокислотні вади.**
94. **Пуриновий і піримідиновий обмін: порушення, патогенез подагри.**
95. **Протеоліз через убіквітин-протеасомну систему: механізми та наслідки.**
96. **Водно-сольовий баланс: класифікація порушень, зрушення натрію, калію, кальцію, магнію.**
97. **Набряки: визначення, типи, механізми (згідно з законом Старлінга). Проба Мак-Клюра–Олдрича.**
98. **Набряк легень: механізми, межа інтерстицію, лімфовідтік, “водяні муфти”.**
99. **Аквапорини: види, роль у патофізіології.**
100. **Ацидоз: визначення, типи, причини, компенсаторні механізми, показники кислотно-основного стану, терапія.**
101. **Алкалоз: види, причини, корекція, зміни кислотно-лужного гомеостазу.**
102. **Метаболічні системи регуляції кислотно-лужного балансу. Патофізіологічна значущість.**

КРИТЕРІЇ ОЦІНЮВАННЯ ЗНАНЬ ТА НАВИЧОК СТУДЕНТІВ

Оцінка "Відмінно" (5): Студент повністю і ґрунтовно засвоїв навчальний матеріал, демонструє глибокі, системні знання теми та вільно орієнтується в наукових джерелах і рекомендованій літературі. Відповіді логічні, структуровані, з аналітичним мисленням. Студент впевнено застосовує теоретичні знання у вирішенні практичних завдань (тестові завдання "Крок 1" і АМПС), аргументовано висловлює власну позицію щодо клініко-патофізіологічних ситуацій, розкриває етіологічні чинники, патогенетичні механізми, клінічні симптоми, інтерпретує лабораторні дані та здатен пояснити компенсаторно-захисні реакції.

Оцінка "Добре" (4): Студент володіє основним обсягом теоретичних знань і практичних умінь, орієнтується в першоджерелах і рекомендованих матеріалах, викладає зміст переважно точно й обґрунтовано. При виконанні практичних завдань демонструє достатній рівень підготовки, хоча можливі окремі логічні помилки чи неточності в аргументації або при аналізі клінічних ситуацій.

Оцінка "Задовільно" (3): Студент засвоїв матеріал на базовому рівні, має загальне уявлення про тему, однак відповіді не завжди є впевненими або чіткими. Часто плутає терміни й поняття, демонструє обмежене розуміння практичних аспектів. При відповіді на додаткові запитання помітна невпевненість. При виконанні практичних навичок можливі суттєві недоліки: труднощі з поясненням патогенезу, інтерпретацією симптомів чи лабораторних результатів.

Оцінка "Незадовільно" (2): Студент не засвоїв основний зміст теми, не володіє ключовими поняттями й фактами, допускає серйозні помилки при поясненні механізмів патологічних процесів. Не орієнтується в джерелах інформації, не демонструє аналітичного мислення, практичні навички відсутні або виконуються з грубими порушеннями.

ЛІТЕРАТУРА:

Основна:

1. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях та відповідях : навчальний посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. Олександр Васильович Атаман. Вид. 6-те, стереотип. Вінниця : Нова книга, 2021. 568 с.

2.Патофізіологія: підручник (ВНЗ III–IV р. а.). М.Н. Зайко, Ю.В. Биць, М.В. Кришталь та ін.; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 6-е вид., переробл. і допов. К. : ВСВ «Медицина», 2017. 736 с. + 4 с. кольор. вкл.

3.Патологічна фізіологія: Книга в 3-х частинах. Частина I. Патофізіологія: в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. IV рівня акредитації. О. В. Атаман. Вид. 3-тє. Вінниця : Нова Книга, 2018. 584 с.

4.Патофізіологія: в 2 т. Т. 2. Патофізіологія органів і систем: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. IV рівня акредитації. О.В. Атаман. Вид. 3-тє. Вінниця : Нова Книга, 2019. 448 с.

5. Патофізіологія. Збірник тестових завдань для підготовки до складання етапу 1 ЄДКІ для студентів 3 курсу спеціальності 222 “Медицина”: електронний навчальний посібник. Укладачі: Роговий Ю.Є., Ходоровський В.М., Ліснянська Н.В., Слободян К.В., Дорошко В.А., Ходоровська А.А., Колеснік О.В., Перепелюк М.Д. Чернівці: БДМУ, 2024. 309 с.

Додаткова:

1. Клінічна імунологія та алергологія: підручник. В.В. Чопяк, А.М. Гаврилюк, С.О. Зубченко та ін., Київ «Медицина», 2024. 496 с.

2. Нозологія. [М.С.Регада, Л.Любінець, М.Бідюк та ін.]; за ред. М.С.Регада. Львів: Сполом, 2009. 290 с.

3. Основи патології за Роббінсом : переклад 10-го англ. вид. : у 2 т. Т. 2. Віней Кумар, Абул К. Аббас, Джон К. Астер. ; наук. ред. перекладу проф. : І. Сорокіна, С. Гичка, І. Давиденко. К. : ВСВ «Медицина», 2020. XII, 532 с.

4. Патологія терморегуляції. Гарячка. Модуль № 1. Загальна патофізіологія. Змістовний модуль : Загальна нозологія : метод. рекомендації студентів I та II медичних факультетів для підготовки і проведення практичного заняття за спеціальністю «Лікувальна справа». Ю. М. Колесник [та ін.] ; за ред. проф. Ю. М. Колесника. Запоріжжя : [ЗДМУ], 2017. 74 с

5. Патофізіологія системи крові. Навчальний посібник. В.О. Костенко, О.Є. Акімов, А.М. Єлінська, О.І. Ковальова. «Магнолія 2006», 2020. 164с.

6. Патофізіологія: підручник. Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко, В.О. Горбань, Л.Я. Данилова, В.Є. Досенко, В.М. Єльський, М.Н. Зайко, Л.П. Заярна, М.В. Кришталь, А.В. Кубишкін, В.Ф. Мислицький, та ін; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталю. 4-е вид., переробл. і допов. К. : ВСВ "Медицина", 2014. 752 с. + 4с. + 4 с. кольор. вкл.

7. Рєгєда М.С., Бойчук Т.С., Бондаренко Ю.І., Рєгєда М.М. Запалєння – типовий патологічний процес. Вид. друге, доп. та перер. Львів, 2013. - 148 с.

8. Патологічна фізіологія. Книга в трьох частинах. Ч.І. Нозологія. М.С. Рєгєда, В.М. Єльський, Л.А. Любінець, М.О. Качмарська та ін. Львів, «Сполом». 2009. 290 с.

9. Pathophysiology. Yu.Ye. Rohovyi, K.V. Slobodian, V.A. Doroshko, O.V.Kolesnik, A. V. Kovpak, N.V.Lisnianska, N.M.Chorna Edited by prof. Yurii Rohovyi. Third edition. Chernivtsi: Bukrek, 2021. 404 p.

10. Pathophysiology of the blood system with the basics of Physiology. Educational and methodological manual. Lisnianska N.V., Rohovyi Yu.Ye., Perepeliuk M.D., Khodorovska A.A. Chernivtsi, 2023. 149с.

11. Braun C.A. Pathophysiology: a clinical approach. C.A. Braun, C.M. Anderson]. [2th ed.]. - Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins. 2011. 526 p.

12. Color Atlas of Pathophysiology. Stefan Silbernagl & Florian Lang. Stuttgart, New York: Thieme. 2000. 416 p.

13. Faller A., Schunke M., Schunke G. The Human body: An Introduction to Structure and Function. Stuttgart, New York: Thieme. 2004. 710 p.

14. Основи теорії медицини: монографія. А.І. Гоженко, В.С. Бірюков, О.А. Гоженко, Л.І. Ковальчук, Б.А. Насібуллін, Н.С. Бадюк, Л.М. Шафран; під заг. ред. А.І. Гоженка. Одеса: Фенікс, 2024. 248 с. ISBN 978-617-8430-12-2.

Інформаційні ресурси

1. <https://eosvita.bsmu.edu.ua/>.
2. www.molecula.club Патолофізіологія блоками.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ



РОГОВИЙ Юрій Євгенович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної фізіології



ХОДОРОВСЬКИЙ

Володимир Михайлович – кандидат медичних наук, доцент, проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи БДМУ



ЛІСНЯНСЬКА Наталія Василівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної фізіології



СЛОБОДЯН Ксенія Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної фізіології



ДОРОШКО Володимир Антонович – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної фізіології



ХОДОРОВСЬКА Алла Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології



КОЛЕСНИК Оксана Володимирівна – кандидат медичних наук, старший викладач кафедри патологічної фізіології



ПЕРЕПЕЛЮК Марія Дмитрівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри патологічної фізіології

AUTHORS:

- Yurii ROHOVYI** – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department (Department of Pathological Physiology)
- Volodymyr KHODOROVSKYI** – Vice-rector of the higher educational establishment on scientific and pedagogical work, associate professor
- Nataliia LISNIANSKA** – Associate Professor. Candidate of Medical Sciences (Department of Pathological Physiology)
- Kseniia SLOBODIAN** – Associate Professor. Candidate of Medical Sciences (Department of Pathological Physiology)
- Volodymyr DOROSHKO** – Associate Professor. Candidate of Medical Sciences (Department of Pathological Physiology)
- Alla KHODOROVSKA** – Associate Professor. Candidate of Medical Sciences (Department of Histology, Cytology and Embryology)
- Oksana KOLESNIK** – Senior Lecturer of the Department. Candidate of Medical Sciences (Department of Pathological Physiology)
- Mariia PEREPELIUK** – Assistant. Candidate of Medical Sciences (Department of Pathological Physiology)

Under the general editorship of Professor Yurii ROHOVYI

The electronic study guide is aimed at improving the theoretical knowledge of students in the discipline “Pathological Physiology”, which is part of the structure of Stage 1 of the Unified State Qualification Exam: Krok 1 and English for Professionals of the specialty I2 “Medicine”. Structured by topics of practical classes, notes with elements of expression of the most important provisions of pathological physiology, which are part of the structure of Module 1: General Pathology, will be a useful basis for achieving the following key performance indicators of the department: successful completion of integrated test exams Krok 1 in the disciplines taught by the department at least 90% for domestic applicants for higher education.

ISBN: 978-617-519-174-3