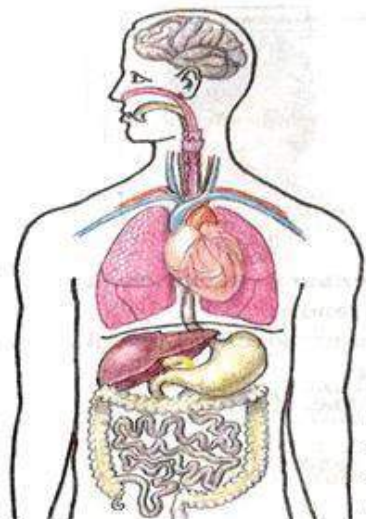


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БІООРГАНІЧНОЇ І БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ

І.В. Геруш, І.М. Яремій, Н.П. Григор'єва

ФУНКЦІОНАЛЬНА БІОХІМІЯ

Навчально-методичні матеріали
для підготовки до семінарських занять для студентів
спеціальності «Фармація. Промислова фармація»
(*заочної форми навчання*)



Чернівці, 2020

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БІООРГАНІЧНОЇ І БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ

І.В. Геруш, І.М. Яремій, Н.П. Григор'єва

ФУНКЦІОНАЛЬНА БІОХІМІЯ

Навчально-методичні матеріали
для підготовки до семінарських занять для студентів
спеціальності «Фармація. Промислова фармація»
(заочної форми навчання)

Навчально-методичний посібник
для студентів вищих навчальних закладів
МОЗ України

Чернівці, 2020

УДК 577.1(075)
Г37

*Рекомендовано до видання вченою радою ВДНЗ України
«Буковинський державний медичний університет» (протокол №4 від 28
листопада 2019 року).*

Автори:

Геруш Ігор Васильович – проректор з науково-педагогічної роботи, доцент кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кандидат медичних наук;

Яремій Ірина Миколаївна – доцент кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кандидат біологічних наук;

Григор'єва Надія Пилипівна – завідувач кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», доцент, кандидат біологічних наук.

Р е ц е н з е н т и:

Лихацький Петро Григорович – професор кафедри медичної біохімії ДВНЗ України «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського» МОЗ України, доктор біологічних наук, професор;

Ерстенюк Ганна Михайлівна – завідувач кафедри біологічної та медичної хімії з курсом фізколоїдної та біонеорганічної хімії Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, доктор біологічних наук, професор.

І.В. Геруш, І.М. Яремій, Н.П. Григор'єва Функціональна біохімія. Навчально-методичні матеріали для підготовки до семінарських занять для студентів спеціальності «Фармація. Промислова фармація» (заочної форми навчання). – Чернівці: Медуніверситет, 2020.-146с.

Навчально-методичний посібник для студентів 3 курсу фармацевтичного факультету, які здобувають вищу освіту на другому (магістерському) рівні у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація. Промислова фармація».

Посібник містить методичні вказівки для самостійної підготовки студентів-фармацевтів заочної форми навчання до семінарських занять із дисципліни «Функціональна біохімія» (вибіркова).

ISBN 978-966-697-857-1

© І.В. Геруш, І.М. Яремій, Н.П. Григор'єва, 2020

©Медуніверситет, 2020

МОДУЛЬ «ОСНОВИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ БІОХІМІЇ»

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО СЕМІНАРСЬКОГО ЗАНЯТТЯ N 1

Тема: Біохімія травлення. Біохімічні показники шлункового соку.

Науково-методичне обґрунтування теми. Визначення загальної кислотності та виявлення патологічних компонентів (жовч, кров, молочна кислота) в шлунковому соці є надзвичайно важливим як для діагностики захворювань шлунково-кишкового тракту, так і при обранні лікарських засобів для корекції таких патологічних станів ШКТ, як зокрема гіпер-, гіпо- й ахілійні гастрити, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки тощо.

Основні компетенції: 1. Знати біохімічні механізми перетравлення вуглеводів, причини амілореї, несприймання лактози; механізми ферментативного перетравлення ліпідів, роль жовчних кислот, типи стеатореї; механізм утворення HCl у шлунку й її роль у перетравленні білків, основні ферменти, що сприяють перетравленні білків у шлунку та кишечнику, механізми всмоктування амінокислот та їх гниття у кишечнику; роль підшлункової залози в перетравленні основних харчових нутрієнтів; лікарські засоби для покращення травлення. 2. Вміти вирішувати клініко-біохімічні ситуаційні задачі пов'язані з діагностикою та з'ясуванням механізмів розвитку гіпо-, гіпер-, анацидних та ахілійних станів; тестові завдання з даної тематики.

Контрольні питання:

1. Основні принципи раціонального харчування людини. Норми вуглеводів, ліпідів та білків у харчовому раціоні. Азотистий баланс. Біологічна цінність білків.
2. Перетравлення вуглеводів; роль слини та підшлункової залози. Амілорея. Спадкове несприймання лактози.
3. Перетравлення ліпідів; роль підшлункової залози та жовчі. Стеаторея.
4. Фізико-хімічні властивості, хімічний склад, біологічна роль шлункового соку. Біологічні функції HCl, механізм її утворення. Блокування секреції HCl при виразковій хворобі. Найважливіші ферменти шлункового соку.
5. Види кислотності. Методика визначення і показники вмісту вільної, зв'язаної, загальної HCl і загальної кислотності шлункового соку в нормі і при патологіях. Патологічні компоненти шлункового соку, методи їх визначення. Клініко-діагностичне значення аналізів шлункового соку.
6. Перетворення харчових поліпептидів у кишечнику. Основні механізми всмоктування амінокислот і гниття білків у кишечнику.
7. Препарати, які використовують для регуляції секреції травних соків та покращення перетравлення білків, жирів, вуглеводів.

Завдання для самостійного опрацювання:

1. Напишіть довільний гексапептид і покажіть на ньому місця селективної (вибіркової) дії пепсину та трипсину.
2. У крові пацієнта знайдено високий вміст скатолу та індолу. Який механізм їх утворення в організмі? Запишіть у протоколі рівняння реакцій утворення скатолу та індолу.

3. Аналіз шлункового соку пацієнта встановив: загальна кислотність – 28 ммоль/л, вільна соляна кислота – 1,5 ммоль/л, вміст гастромукопротеїну знижений. Дайте клінічну оцінку отриманим результатам. Недостатність якого вітаміну буде спостерігатися в організмі? Обґрунтуйте відповідь.

4. Пацієнту з підвищеною секрецією соляної кислоти як засіб корекції призначено блокатор H_2 -рецепторів гістаміну (ранітидин, фамотидин). Який механізм використання цих препаратів при гіперацидних гастритах та виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки?

5. Пацієнту як засіб корекції кислотності шлункового соку призначено Омепрезол, який є інгібітором H^+ -АТФ-ази. Яка роль цього ферменту в секреції соляної кислоти в шлунку?

Тестові завдання:

1. У хворого виявлено анацидний гастрит. Активність якого ферменту при цьому буде зниженою?

А. Ліпаза В. Амілаза С. Пепсин Д. Хімотрипсин Е. Трипсин

2. (2006) Який травний сік бере участь у процесі емульгування жирів?

А. Слина В. Жовч С. Панкреатичний сік

Д. Шлунковий сік Е. Кишковий сік

3. Який фермент приймає участь у гідролізі вуглеводів у ШКТ?

А. α -амілаза підшлункового соку В. Пептидаза підшлункового соку

С. Ліпаза підшлункового соку Д. Рибонуклеаза кишкового соку

Е. Ентерокіназа кишкового соку

4. При нападі калькульозного холециститу в хворого з'явився омилений кал, стеаторея. Про порушення якого етапу жирового обміну свідчать ці зміни?

А. Перетравлення та всмоктування В. Транспорт С. Проміжний обмін

Д. Обмін у жировій тканині Е. Депонування

5. При надходженні жирів до організму відбувається їх перетравлення та всмоктування. Які продукти гідролізу жирів всмоктуються у кишківнику?

А. Ліпопротеїди В. Моноцукри С. Амінокислоти

Д. Гліцерин, жирні кислоти Е. Поліпептиди

6. При транспорті деяких речовин відбувається використання метаболічної енергії (енергії АТФ). Цим процесом є:

А. Активний транспорт В. Проста дифузія С. Фільтрація

Д. Осмос Е. Полегшена дифузія

7. Посилення секреції хлористоводневої кислоти в шлунку можна викликати підшкірним введенням тварині такого гастроінтестинального гормону:

А. Секретин В. Гастрин С. Холецистокінін Д. Соматостатин Е. Мотилін

8. Травлення білків у шлунку відбувається під дією пепсину, який виділяється у вигляді неактивного пепсиногену. Перетворення пепсиногену на пепсин здійснюється шляхом відщеплення N-кінцевого пептиду під дією:

А. Хлоридної кислоти В. Сульфатної кислоти С. Оцтової кислоти

Д. Жовчних кислот Е. Амінокислот

9. Хворий висловлює скарги на нудоту, відрижку "тухлим", періодичне блювання, метеоризм. При фракційному дослідженні секреторної функції шлунка виявлена відсутність хлоридної кислоти, ферментів. Яка патологія шлунково-кишкового тракту має місце у хворого?

А. Ахлоргідрія В. Гіпохлоргідрія С. Гіпоацидний стан
Д. Ахілія Е. Анацидний стан

10. Через 120 хвилин після прийому їжі в регуляції шлункової секреції переважають гуморальні механізми. За рахунок секреції яких гормонів найбільш реалізується цей механізм?

А. Гастрин, глюкагон В. Гастрин, гістамін С. Глюкагон, інсулін
Д. Гістамін, інсулін Е. Холецистокінін-панкреозимін

11. У чоловіка, що страждає на ожиріння і споживає жирне м'ясо, яйця, масло, виявлені камені в жовчній протоці. З підвищенням концентрації якої речовини в жовчі це пов'язано?

А. Білірубін В. Лізоцим С. Холестерин Д. Білівердин Е. Муцин

12. Амілолітичні ферменти каталізують гідроліз полісахаридів і олігосахаридів. На який хімічний зв'язок вони діють?

А. Пептидний В. Водневий С. Глікозидний Д. Амідний Е. Фосфодієфірний

13. У хворого діагностовано посилене гниття білків у кишечнику. За кількістю якої речовини в сечі оцінюють інтенсивність цього процесу і швидкість реакції знешкодження токсичних продуктів у печінці?

А. Креатин В. Молочна кислота С. Сечова кислота Д. Індикан Е. Ацетон

14. При хронічному панкреатиті спостерігається зменшення синтезу і секреції трипсину. Перетравлення і всмоктування яких речовин порушене?

А. Дисахаридів В. Ліпідів С. Полісахаридів
Д. Нуклеїнових кислот Е. Білків

15. При дослідженні секреторної функції шлунка виявлено зменшення концентрації хлоридної кислоти в шлунковому соці. Активність якого ферменту при цьому буде знижуватись?

А. Амілази В. Пепсину С. Ліпази Д. Дипептидази Е. Гексокінази

16. При окремих захворюваннях шлунка призначають пепсин, який являє собою протеолітичний фермент. Вкажіть хімічні зв'язки, на які він діє:

А. Складноефірні В. Глікозидні С. Пептидні Д. Дисульфідні Е. Водневі

17. Аналіз шлункового соку має важливе діагностичне значення при захворюваннях шлунка. Яку сполуку використовують як стимулятор секреції шлункового соку в клінічних дослідженнях?

А. Тирамін В. Діоксифенілаланін С. Гістамін Д. Дофамін Е. ГАМК

18. Генетичні дефекти призводять до порушення синтезу деяких ферментів у організмі людини. Вкажіть, дефіцит якого ферменту призводить до порушення

«розщеплення» лактози:

A. Ліпаза В. Мальтаза С. Сахараза D. Лактаза Е. Пептидаза

19. У хворого діагностовано ахілію. Який протеолітичний фермент буде за цих умов замінювати каталітичну дію пепсину у травленні білків їжі?

A. Хімотрипсин В. Ліпаза С. Ренін D. Альфа-амілаза Е. Еластаза

20. Відомо, що деякі вуглеводи не перетравлюються у шлунково- кишковому тракті організму людини. Виберіть такий вуглевод.

A. Крохмаль В. Целюлоза С. Сахароза D. Глікоген Е. Лактоза

21. During gastric secretory function research decrease of hydrochloric acid concentration in gastric juice was detected. What enzyme will be less active in such a condition?

A. Hexokinase В. Amylase С. Lipase D. Dipeptidase Е. Pepsin

22. Milk intake has resulted in the one-year-old child having diarrhea and abdominal distension. What enzyme deficiency does the child have?

A. Maltase В. Lactase С. Aldolase D. Hexokinase Е. Glycosidase

23. Protein digestion in the stomach is carried out by pepsin secreted in form of an inactive pepsinogen. Pepsinogen is converted to pepsin by the removal of the N-terminal peptide that is provoked by:

A. Perchloric acid В. Sulfuric acid С. Acetic acid D. Bile acids Е. Amino acids

24. Chronic pancreatitis is accompanied by the decreased synthesis and secretion of trypsin. This impairs the hydrolysis and absorption of the following substances:

A. Disaccharides В. Lipids С. Polysaccharides D. Nucleic acids Е. Proteins

25. During the gastric secretion, proteolytic enzymes are secreted in form of zymogens. What enzyme is activated by hydrochloric acid?

A. Trypsin В. Pepsin С. Amylase D. Lipase Е. Chymotrypsin

Рекомендована література:

1. Біохімія: Підручник /за ред. проф. А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової, 2014. – С. 372-383.

2. Біоорганічна і біологічна хімія. Кн.2. Біологічна хімія: підручник /за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської, 2016. – С. 358-370.

3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини, 2001. –С.397-413.

4. Біологічна хімія/ За ред. проф. Л.М. Вороніної, 2000. -С.321-342.

5. Мещишен І.Ф., Яремій І.М. Клініко-ситуаційні задачі, 2005. -84с.

6. Функціональна біохімія/А.Л. Загайко, Л.М. Вороніна, М.В. Волощенко. -2010. –С.23-37.

7. Гайсак М.О., Киртич Л.П. Беззондове дослідження функціонального стану шлунка з використанням індикатору кислотності (огляд)//Лаб діагностика. -2002. -№1. -С.3-9.

8. Яремій І.М., Мецишен І.Ф. Біологічна хімія для спеціальності «Фармація», 2012. -С. 316-326.
9. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018. –С.49-57.
10. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-2018. –С. 97-110.

Інформаційні ресурси

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf
2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу:<http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО СЕМІНАРСЬКОГО ЗАНЯТТЯ N 2

Тема: Біохімія ендокринної системи.

Науково-методичне обґрунтування теми. Клітини ендокринної системи продукують гормони й інші біорегулятори. Гормони є важливими регуляторами метаболічних процесів та фізіологічних функцій у організмі людини. Використання препаратів гормонів і антигормонів у медичній практиці, розробка синтетичних аналогів гормонів у фармації потребує розуміння механізмів дії цих життєво важливих сполук.

Основні компетенції: 1. *Знати* основні принципи класифікації та механізми дії гормонів і гормоноподібних речовин; особливості хімічної структури й обміну окремих гормонів; біохімічні маркери окремих гормональних порушень у організмі людини. 2. *Вміти* визначити тип дії гормону за його структурою; вирішувати біохімічні перетворення, тестові та ситуаційні задачі з даної тематики.

Контрольні питання теми

1. Поняття про гормони, їх номенклатура та класифікація. Гормони центральних і периферичних ендокринних залоз.
2. Типи (механізми) дії гормонів.
3. Вторинні посередники в механізмі дії гормонів (цАМФ, цГМФ, іони кальцію, метаболіти фосфоінозитолів).
4. Характеристика гормонів гіпоталамусу та гіпофізу.
5. Обмін і біологічна роль мелатоніну.
6. Будова та механізми дії гормонів щитовидної та паращитовидних залоз.
7. Хімічна будова, обмін і механізм дії гормонів мозкового шару наднирників.
8. Хімічна будова, обмін і механізми дії гормонів підшлункової залози.
9. Гормони шлунково-кишкового тракту.
10. Гормони кіркового шару наднирників. Стероїдний діабет.
12. Чоловічі та жіночі статеві гормони.

13. Ейкозаноїди: простагландини, тромбосани, лейкотрієни.
14. Газові нейротрансмітери (гідрогену сульфід, нітрогену оксид (II), оксид карбону (II)).

Завдання для самостійного опрацювання:

1. У хворого спостерігається постійна значна поліурія. Патологічних компонентів в сечі не виявлено. Про які гормональні порушення можна думати?
2. Чому при нефрогенному цукровому діабеті введення вазопресину, як правило, неефективне? Що є основною причиною формування даної патології?
3. У акушерській практиці в ситуаціях коли перейми слабкі і нетривалі для стимуляції пологової діяльності використовують окситоцин. Який найімовірніший механізм дії цього гормону на скоротливі білки матки?
4. У пацієнта аденома паращитовидної залози, на фоні якої спостерігається м'язова слабкість, часто повторюються напади ниркової коліки. Які біохімічні показники крові будуть відрізнятися від норми? Що є найімовірнішою причиною виникнення у пацієнта сечокам'яної хвороби ?
5. Який лабораторний показник дозволить підтвердити діагноз гіпертиреозит? Активність якого процесу найбільшою мірою активується за умов даної патології?
6. Який механізм впливу глюкагону й адреналіну на обмін речовин у людини?
7. Триптофан→X1→Серотонін→X2→Мелатонін.
8. Феніланін→X1→X2→Дофамін→X3→Адреналін.
9. Запишіть у протоколі назви гормональних лікарських препаратів білково-пептидної природи.
10. У хворого з синдромом Іценко-Кушинга в сечі виявлено підвищений вміст 17-кетостероїдів. Яка причина даної патології? Які ще патологічні та фізіологічні стани організму людини супроводжуються їх підвищенням у сечі?
11. Хворий тривалий час отримував препарати глюкокортикоїдів (кортизол, преднізолон, гідрокортизон), а потім раптово перестав їх застосовувати. Як це може вплинути на обмін речовин в організмі пацієнта?
12. У чоловіка виявлено гіперальдостеронізм внаслідок аденоми наднирників. які зміни складу крові найбільш імовірні при цьому стані?
13. Туберкульоз кори наднирників призводить до гіпокортицизму. Який механізм розвитку гіпотонії при даному захворюванні?
14. Пацієнтці призначено препарат прогестерону. Який його механізм дії?

Тестові завдання:

1. (2006) Гормони білково-пептидної природи здійснюють свій вплив на регуляцію біохімічних процесів, активуючи аденілатциклазу. Яка сполука утворюється в результаті дії цього фермента?
А. цАМФ В. цГМФ С. цЦМФ Д. цТМФ Е. цУМФ

- 2. (2006, 2007)** До мембранних білків, які контактують з тією чи іншою біологічно активною речовиною, що передають інформацію всередину клітини, належать:
- A.** Білки-рецептори **B.** Білки-насоси **C.** Білки-ферменти
D. Білки-канали **E.** Глікокалікс
- 3. (2006)** Встановлено, що аденогіпофіз секретує сім тропних гормонів. Який з цих гормонів забезпечує нормальний ріст і фізичний розвиток організму?
- A.** Ліпотропін **B.** Лютропін **C.** Лактотропін
D. Соматотропін **E.** Кортикотропін
- 4. (2006)** Після введення гормону в організм людини в нирках збільшилася реабсорбція води, підвищився тонус судин та системний артеріальний тиск. Який гормон було введено?
- A.** Альдостерон **B.** Адреналін **C.** Тироксин **D.** Вазопресин **E.** Норадреналін
- 5. (2007)** Під час пологів був використаний препарат, що активував скорочення гладеньких м'язів матки. Який гормон входить до його складу?
- A.** Окситоцин **B.** Гастрин **C.** Секретин **D.** Ангіотензин **E.** Брадикінін
- 6.(2007)** Після введення пацієнту гормона в нирках пацієнта збільшилася реабсорбція води, збільшився тонус судин і системний артеріальний тиск. Який гормон ввели пацієнту?
- A.** Альдостерон **B.** Вазопресин **C.** Тироксин
D. Альдостерон **E.** Норадреналін
- 7. (2008)** У людини внаслідок зменшення реабсорбції води у каналцях нефрону добовий діурез збільшився до десяти літрів. Зниження секреції якого гормону може бути причиною цього?
- A.** Паратгормон **B.** Альдостерон **C.** Вазопресин
D. Тирокальцитонін **E.** Інсулін
- 8. (2009)** З метою ранньої діагностики вагітності досліджується сеча жінки. Наявність якого з гормонів буде вірогідно свідчити про вагітність?
- A.** Хоріонічний гонадотропін **B.** Естріол **C.** Альдостерон
D. Тестостерон **E.** Прогестерон
- 9.(2011)** Хворий скаржиться на поліурію (5 л сечі на добу) і спрагу. Вміст глюкози в крові – 5,1 ммоль/л, питома вага сечі 1,010. Глюкоза та кетонові тіла в сечі відсутні. Для якого стану характерні вказані показники?
- A.** Цукровий діабет **B.** Мікседема **C.** Стероїдний діабет
D. Нецукровий діабет **E.** Тиреотоксикоз
- 10. (2014)** У хворого, у зв'язку з ураженням гіпоталамо-гіпофізарного провідникового шляху, виникли поліурія (10-12 л за добу), полідипсія. При дефіциті якого гормону виникають такі розлади?
- A.** Тиротропін **B.** Окситоцин **C.** Кортикотропін
D. Соматотропін **E.** Вазопресин
- 11. (2006)** Гормони регулюють процеси обміну речовин. Який із наведених гормонів має анаболічну дію?
- A.** Вазопресин **B.** Адреналін **C.** Інсулін **D.** Глюкагон **E.** Окситоцин
- 12. (2006)** За умов стресу зростає рівень глюкози в крові. Який гормон призводить до цього стану шляхом активації глікогенолізу?

А. Альдостерон В. Адреналін С. Паратгормон
D. Вазопресин Е. Прогестерон

13. (2006) До лікаря звернувся хворий зі скаргами на постійну спрагу. Виявлена гіперглікемія, поліурія та підвищений апетит. Яке захворювання найвірогідніше у цього пацієнта?

А. Інсулінозалежний діабет В. Мікседема С. Стероїдний діабет
D. Аддісонова хвороба Е. Глікогеноз I типу

14. (2007) Взаємодія катехоламінів з бета-адренорецепторами підвищує вміст цАМФ у клітинах. Назвіть фермент який каталізує реакцію утворення цАМФ:

А. Фосфодіестераза В. Аденілатциклаза С. Фосфатаза
D. Гуанілатциклаза Е. Креатинкіназа

15. (2007) Збільшене утворення якого гормону спостерігається у хворого з феохромоцитомою?

А. Тироксин В. Глюкагон С. Інсулін D. Адреналін Е. Соматотропін

16. (2008) У чотирирічного хлопчика вміст глюкози в плазмі крові 12 ммоль/л. Дефіцит якого гормону може бути причиною цього?

А. Кортизол В. Глюкагон С. Інсулін D. Соматотропін Е. Кортикотропін

17. (2009) У дорослої людини системний артеріальний тиск становить 160/100 мм рт.ст. Підвищена концентрація у крові якого гормону може бути причиною цього?

А. Альдостерон В. Адреналін С. Глюкагон D. Кортизол Е. Тироксин

18. (2009) Альфа-клітинами підшлункової залози синтезується гормон глюкагон, який бере участь у обміні вуглеводів. Вкажіть, на який процес у печінці він впливає:

А. Активує ліпогенез В. Активує спиртове бродіння С. Інгібує глікогеноліз
D. Інгібує гліколіз Е. Активує глікогеноліз

19. (2011, 2012, 2013, 2015) Після вживання їжі, збагаченої вуглеводами, рівень глюкози в крові спочатку збільшується, а потім знижується під дією інсуліну. Який процес активується під дією цього гормону?

А. Глюконеогенез В. Синтез глікогену С. Розпад глікогену

D. Розпад білків Е. Розпад ліпідів

20. (2012) Зростання виділення інсуліну підшлунковою залозою відбувається після вживання вуглеводної їжі. Активність якого ферменту регулює інсулін?

А. Лактатдегідрогеназа В. Альдолаза С. Глюкокіназа

D. Енолаза Е. Піруваткіназа

21. (2013, 2014, 2017з) У жінки, яка тривалий час страждає на цукровий діабет, після введення інсуліну виникли слабкість, блідість обличчя, серцебиття, неспокій, двоїння в очах, оніміння губ і кінчика язика. Глюкоза крові – 2,5 ммоль/л. Яке ускладнення у хворої?

А. Гіперглікемічна кома В. Гіперосмолярна кома С. Гіпоглікемічна кома

D. Гіперкетонемічна кома Е. Уремічна кома

22. (2013, 2014, 2015) У жінки розвинулась катаракта на тлі цукрового діабету. Посилення якого процесу є причиною помутніння кришталика?

А. Глікозилювання білків В. Ліполіз С. Кетогенез

D. Протеоліз білків

E. Глюконеогенез

23. (2014, 2015, 2016) Після споживання високовуглеводної їжі спостерігається аліментарна гіперглікемія. Активність якого ферменту гепатоцитів при цьому індукується найбільше?

A. Глюкокіназа

B. Альдолаза

C. Фосфорилаза

D. Ізоцитратдегідрогеназа

E. Глюкозо-6-фосфатаза

24. (2014, 2016) Кофеїн пригнічує активність фосфодіестерази, яка перетворює цАМФ до АМФ. При отруєнні кофеїном найхарактернішим є зниження активності такого процесу:

A. Пентозофосфатний цикл

B. Фосфорилування білків

C. Синтез глікогену

D. Гліколіз

E. Ліполіз

25. (2016) У хворого на цукровий діабет після введення інсуліну розвинулась кома. Вміст цукру крові – 2,35 ммоль/л. Який вид коми має місце?

A. Гіперглікемічна

B. Гіпоглікемічна

C. Гіперосмолярна

D. Лактатацидемічна

E. Кетоацидотична

26. (2006) У пацієнта після введення йому великих доз тироксину підвищилася температура тіла. Гіпертермія в даному випадку зумовлена роз'єднанням процесів біологічного окиснення та:

A. Окиснювального декарбосилування пірувату

B. Окиснювального дезамінування амінокислот

C. Пероксидного окиснення ліпідів

D. β -окиснення жирнихкислот

E. Окиснювального фосфорилування

27. (2006, 2007, 2008) Синтез гормонів стероїдної природи відбувається з попередника, що містить циклопентанпергідрофенантенове кільце. Назвіть цей попередник:

A. Ацетил-КоА

B. Холестерин

C. МалонілКоА

D. Левулінова кислота

E. Тирозин

28. (2006, 2008) Які розлади можливі при зниженні функції щитоподібної залози в ранньому дитячому віці?

A. Нанізм

B. Кретинізм

C. Гігантизм

D. Базедова хвороба

E. Синдром Іценко-Кушінга

29. (2006) Юнак скаржиться на порушення сну, зниження маси тіла, посилене серцебиття. Після обстеження встановлено гіперплазію щитоподібної залози II ступеня. Які порушення найхарактерніші для цього захворювання?

A. Підвищення тироксину

B. Зниження тироксину

C. Підвищення соматотропіну

D. Зниження соматотропіну

E. Зниження трийодтироніну

30. (2007, 2011) При дослідженні складу сечі виявили зміни концентрації йонів натрію. Який із гормонів забезпечує регуляцію реабсорбції йонів натрію у каналцях нефрону?

A. Адреналін

B. Вазопресин

C. Соматостатин

D. Альдостерон Е. Паратгормон

31. (2007, 2008) Тиреоїдні гормони належать до похідних амінокислот. Яка з амінокислот лежить в основі структури цих гормонів?

A. Триптофан В. Пролін С. Тирозин D. Серин Е. Глутамін

32. (2007, 2011, Б) Під час профілактичного обстеження жінки знайшли збільшення розмірів щитоподібної залози, екзофтальм, підвищення температури тіла, збільшення частоти серцевих скорочень до 110 на хвилину. Вміст якого гормону в крові доцільно перевірити?

A. Тироксин В. Норадреналін С. Адреналін D. Інсулін Е. Кортизол

33. (2008, 2009, 2010, 2015) У хворого спостерігається брадикардія, помірно виражені гіпотензія, зниження основного обміну, набряки. Яке із порушень може спричинити такий синдром?

**A. Гіперфункція щитоподібної залози В. Гіпофункція паращитоподібних залоз
С. Гіпофункція щитоподібної залози D. Гіперфункція паращитоподібних залоз
Е. Гіпофункція надниркових залоз**

34. (2008) Введення хворому глюкокортикоїдів призводить до підвищення рівня глюкози в крові. Який з процесів активується при цьому в печінці?

**A. Гліколіз В. Глікогеноліз С. Окиснення жирних кислот
D. Кетогенез Е. Глюконеогенез**

35. (2009) У сечі пацієнта збільшилася концентрація йонів Na^+ та зменшилася – йонів K^+ . Зниження секреції якого гормону може бути причиною цього?

A. Альдостерон В. Інсулін С. Тироксин D. Гідрокортизон Е. Пролактин

36. (2009) Протизапальна дія ряду препаратів зумовлена гальмуванням вивільнення арахідонової кислоти. Ця кислота є попередником:

**A. Гему В. Сечової кислоти С. Сечовини
D. Простагландинів Е. Холестерину**

37. (2009) Пацієнт скаржиться на збільшення частоти серцевих скорочень, появу підвищеної пітливості, дратівливості, безсоння. Зазначені симптоми виникли за останні півроку. Про підвищену функцію якої ендокринної залози це свідчить?

**A. Щитоподібна залоза В. Підшлункова залоза С. Надниркові залози
D. Статеві залози Е. Тимус**

38. (2010) Щитоподібна залоза синтезує гормон, що знижує рівень Ca^{2+} в крові, що сприяє його відкладанню у кістках. Який це гормон?

A. Паратгормон В. Тироксин С. Трийодтиронін

D. Адреналін Е. Кальцитонін

39. (2010) Нестероїдні протизапальні засоби використовують для лікування ревматоїдного артриту, остеоартрозу, запальних захворювань сполучної тканини. Активність якого ферменту вони гальмують?

A. Циклооксигеназа В. Гексокіназа С. Сукцинатдегідрогеназа

D. Амінотрансфераза Е. Ксантиноксидаза

40. (2011, 2017з) Обмін арахідонової кислоти супроводжується утворенням біологічно активних сполук. Вкажіть сполуки, що утворюються за участю ліпооксигеназного шляху:

A. Катехоламіни В. Кініни С. Лейкотрієни D. Жовчні кислоти Е. Стероїди

41. (2012) При дослідженні складу сечі виявили зменшення концентрації йонів натрію. Який з гормонів забезпечує посилення реабсорбції йонів натрію у звивистих канальцях нефрону?

- A.** Адреналін **B.** Вазопресин **C.** Соматостатин
D. Альдостерон **E.** Ацетилхолін

42. (2012, 2013, 2016) При Аддісоновій (бронзовій) хворобі призначають глюкокортикоїди. З посиленням якого процесу пов'язана їх дія?

- A.** Глікогеноліз **B.** Гліколіз **C.** Пентозофосфатний шлях
D. Глюконеогенез **E.** Орнітиновий цикл

43. (2014) При якому стані у хворого спостерігається гіперглікемія, глюкозурія, висока густина сечі, в крові підвищена кількість глюкокортикоїдів; в крові і сечі підвищена концентрація 17-кетостероїдів?

- A.** Печінковий діабет **B.** Цукровий діабет **C.** Нецукровий діабет
D. Нирковий діабет **E.** Стероїдний діабет

44. (2014) Глюкокортикоїди мають протизапальну активність. Це пов'язано зі збільшенням за їх участю синтезу специфічних білків, які пригнічують активність фосфоліпази А₂. Яка сполука вивільняється в результаті дії цієї фосфоліпази та є попередником запальних речовин?

- A.** Арахідонова кислота **B.** Діацилгліцерол **C.** Фосфоінозитол
D. Фосфатидна кислота **E.** Фосфохолін

45. (2015) Хворому з артритом лікар призначити парацетамол – інгібітор циклооксигенази. Утворення яких сполук гальмується цим препаратом?

- A.** Інтерферони **B.** Простагландини **C.** Катехоламіни
D. Йодтироніни **E.** Цитокіни

46. (2016, Б) Ацетилсаліцилову кислоту використовують при лікуванні ревматизму. На який процес впливає ацетилсаліцилова кислота?

- A.** Синтез простагландинів **B.** Розпад глюкози **C.** Синтез глікогену
D. Розпад жирів **E.** Синтез амінокислот

47. (2017з) Жінка доставлена до пологового будинку. У неї послаблення пологової діяльності. Лікар зробив ін'єкцію препарату, що активує скорочення глідкої мускулатури матки. Який гормон входить до складу цього препарату?

- A.** Гастрин **B.** Секретин **C.** Окситоцин **D.** Брадикінін **E.** Ангіотензин

48.Б. Передавання інформації від гормонів пептидної природи на внутрішньоклітинні вторинні месенджери відбувається за участю аденілатциклази. Яка реакція нею каталізується?

А. Утворення цАМФ.

В. Розщеплення АТФ на АДФ і фосфат неорганічний.

С. Синтез АТФ з АМФ і пірофосфату.

Д. Розщеплення АДФ з утворенням АМФ і фосфату неорганічного.

Е. Розщеплення АТФ на АМФ і пірофосфат.

49. У хворого з синдромом Іценко-Кушинга спостерігається стійка гіперглікемія та глюкозурія. Синтез та секреція якого гормону збільшується в даному випадку?

А. Тироксину В. Адреналіну С. Глюкагону Д. Кортизолу Е. Соматостатину

50. Хворому тривалий час з лікувальною метою призначали кортизол. Похідним якої сполуки є ця речовина?

А. Гліцерину В. Глюкози С. Альбуміну Д. Холестерину Е. Сфінгозину

51. Інсулін – гормон підшлункової залози з гіпоглікемією дією. За хімічною структурою він належить до:

А. Поліпептидів В. Нуклеотидів С. Стероїдів Д. Вуглеводів Е. Ліпідів

52. У чоловіка після введення йому надто великих доз препарату тироксину підвищилася температура тіла. Гіпертермія в даному випадку зумовлена роз'єднанням процесів тканинного дихання й:

А. Окиснювального дезамінування амінокислот

В. Окиснювального фосфорилювання

С. Пероксидного окиснення ліпідів

Д. Окиснювального декарбоксилювання пірувату

Е. Бета-окиснення жирних кислот

53. У наслідок пухлини аденогіпофізу виникає порушення синтезу тропних гормонів та, зокрема спостерігається акромегалія. Уміст якого гормону підвищується при цьому захворюванні?

А. Соматотропіну В. Вазопресину С. Лютеїнізуючого

Д. Окситоцину Е. Фолікулостимулюючого

54. Зміна режиму харчування призвела до зменшення вмісту йонів кальцію в крові. До збільшення секреції якого гормону це призведе?

А. Глюкагону В. Адреналіну С. Паратгормону Д. Вазопресину Е. Інсуліну

55. Пацієнт скаржиться на незначене зниження температури тіла, збільшення маси тіла, млявість, сонливість. У плазмі крові пацієнта знижений уміст Т₄ і Т₃. Вкажіть патологію, для якої характерні такі зміни:

А. Альбінізм В. Цукровий діабет С. Фенілкетонурія Д. Мікседема Е. Пелагра

56. Регуляція виділення інсуліну відбувається за участю багатьох речовин. Зміна концентрації якої речовини є основним сигналом для синтезу та секреції інсуліну?

А. Глюкози В. Діоксиду карбону С. Гепарину Д. Целюлози Е. Крохмалю

57. У хворого з синдромом Іценко-Кушинга спостерігається стійка гіперглікемія та глюкозурія. Синтез та секреція якого гормону збільшується в даному випадку?

А. Інсуліну В. Адреналіну С. Глюкагону Д. Тироксину Е. Кортизолу

58. Б. Рівень цАМФ в клітині зростає при активації аденілатциклази. Вкажіть інший фермент, що також регулює кількість цАМФ в клітині:

А. Рибонуклеаза В. Піруваткіназа С. Фосфодіестераза

Д. Лактатдегідрогеназа Е. Гексокіназа

59. Б. На фоні низької концентрації кальцію в крові виникають тетанічні судоми скелетних м'язів. З якими ендокринними порушеннями пов'язаний цей стан?

А. Гіпофункцією паращитоподібної залози В. Гіперфункцією кори наднирників

С. Гіпофункцією кори наднирників Д. Гіперфункцією щитоподібної залози

Е. Гіпофункцією щитоподібної залози

60. Для стимулювання пологів та як протизапліднюючі засоби застосовуються препарати ейкозаноїдів. Які речовини мають таку дію?

А. Простагландини В. Інтерлейкіни С. Ендорфіни Д. Ангіотензини Е. Енкефаліни

61. У дитини спостерігається відставання урості, затримка фізичного розвитку. Який гормон слід призначити для стимулювання росту?

А. Інсулін В. Глюкагон С. Соматотропін Д. Адреналін Е. Паратирин

62. У хворого спостерігаються гіперглікемія, глюкозурія, поліурія. Сеча має підвищену густину. Яка можлива причина такого стану?

А. Пригнічення секреції інсуліну В. Пригнічення секреції глюкагону

С. Пригнічення секреції глюкокортикоїдів Д. Пригнічення секреції тироксину

Е. Пригнічення секреції вазопресину

63. Хворому на мікседему рекомендована замісна терапія. Які гормони можна використовувати з цією метою?

А. Мінералокортикоїди В. Тиреоїдні гормони С. Глюкокортикоїди

Д. Естрогени Е. Андрогени

64. У хлопчика малий зріст, проте розумово він не відрізняється від своїх однолітків. Нестача якого гормону найімовірніше призводить до цієї патології?

A. Соматотропіну В. Інсуліну С. Окситоцину D. Вазопресину Е. Адреналіну

65. Пацієнт скаржиться на постійне відчуття спраги. Добовий діурез: 3-4 л. Уміст глюкози в крові в межах фізіологічної норми. Нестача якого гормону може призводити до вказаних змін в організмі?

A. Глюкагону В. Вазопресину С. Інсуліну D. Тироксину Е. Адреналіну

66. Б. Гормони залоз внутрішньої секреції можуть виявляти виражену дію на енергетичний обмін. Гормони якої залози мають калорієгенну дію?

A. Тимусу В. Підшлункової С. Щитоподібної

D. Задньої ділянки гіпофіза Е. Мозкового шару наднирників

67. У хворого підвищення глюкози в крові. Надлишок якого гормону міг призвести до такого ефекту?

A. Адреналіну В. Інсуліну С. Мелатоніну D. Норадреналіну Е. Окситоцину

68. У хворого скарги на поліурію. При аналізі сечі не виявлено патологічних компонентів, але її щільність нижча за норму. Порушення секреції якого гормону може бути у цього хворого?

A. Інсуліну В. Соматотропіну С. Тиреотропіну D. Вазопресину Е. Кортизолу

69. Під час профілактичного обстеження встановлено збільшення щитоподібної залози, екзофтальм, підвищення температури тіла, збільшення частоти серцевих скорочень. Вміст якого гормону доцільно перевірити?

A. Тестостерону В. Тироксину С. Адреналіну D. Інсуліну Е. Кортизолу

70. Щитовидна залоза продукує гормон, що регулює уміст Ca^{2+} у крові, сприяючи мінералізації кісткової тканини. Який гормон має таку дію?

A. Тирокальцитонін В. Тироксин С. Трийодтиронін

D. Дофамін Е. Адреналін

71. Режим харчування призвів до зменшення вмісту йонів кальцію в крові дослідної тварини. До збільшення секреції якого гормону це призведе?

A. Паратгормону В. Адреналіну С. Кальцитоніну

D. Вазопресину Е. Соматотропіну

72. Б. Регуляція виділення гормону інсуліну з бета-клітин підшлункової залози відбувається за участю багатьох чинників. Зміна концентрації якої речовини в крові є основним сигналом для посилення секреції інсуліну?

A. Глікоген В. Лактоза С. Глюкоза D. Сахароза Е. Крохмаль

73. Б. Гомони регулюють багаточисельні процеси обміну речовин. Вкажіть, який з наведених гормонів активує синтез глікогену:

A. Окситоцин B. Адреналін C. Вазопресин D. Тироксин E. Інсулін

74. (2014, 2016, 2017) Parents of a 10-year-old child have made an appointment with an endocrinologist due to complaints of the child's low height. The child's appearance is corresponding with that of a 5-year-old. What hormone causes such changes in physical development, if its secretion is disturbed?

A. Somatotrophic hormone B. Adrenocorticotrophic hormone

C. Thyroxin D. Testosterone E. Insulin

75. (2014) Information transfer from peptide hormones to intracellular second messengers occurs involving adenylate cyclase. What reaction is catalyzed by adenylate cyclase?

A. Cyclic adenosine monophosphate production

B. ATP breakdown into ADP and inorganic phosphate

C. ATP synthesis from adenosine monophosphate and pyrophosphate

D. ADP breakdown with adenosine monophosphate and inorganic phosphate production

E. ATP breakdown into adenosine monophosphate and pyrophosphate

76. A woman in labour was given a preparation that activates contractions of smooth uterine muscles. What hormone is contained in this preparation?

A. Secretin B. Gastrin C. Oxytocin D. Angiotensin E. Bradykinin

77. (2016) A patient complains of tachycardia, insomnia, weight loss, irritability, sweating. Objectively: the patient has goiter and slight exophthalmos. What gland is affected, and what functional disorder is it?

A. Hypoparathyroidism B. Hyperparathyroidism C. Hypothyroidism

D. Hyperthyroidism E. Adrenomedullary hyperfunction

78. (2014) Tetanic spasm of skeletal muscles occur under low calcium concentration in blood. What endocrine disorder can this condition be associated with?

A. Hypofunction of parathyroid glands B. Hyperfunction of adrenal cortex

C. Hypofunction of adrenal cortex D. Hyperthyroidism E. Hypothyroidism

79. (2014) The 49-year-old female patient suffering long-term from pancreatic diabetes has developed the following symptoms after administering insulin: weakness, facial pallor, palpitation, anxiety, double vision, numbness of lips and tongue apex. Glucose molar concentration in blood was 2,5 mmol/l. What complication has developed in the patient?

A. Hyperketonemic coma B. Hyperosmolar coma C. Hyperglycemic coma

D. Hypoglycemic coma E. Uremic coma

80. (2014) The 13-year-old female patient having suffered from measles complains of dry mouth, thirst, bodyweight loss, polyuria, her glucose concentration in blood is 16 mmol/l. What disease can be suspected?

- A. Type I pancreatic diabetes B. Type II pancreatic diabetes
C. Diabetes insipidus D. Steroidogenic diabetes E. Glycogenosis

81. (2015, 2016) A patient with hyperproduction of thyroid hormones has been prescribed Merkazolilum. This drug inhibits the following enzyme participating in iodothyronine synthesis:

- A. Aminotransferase B. Aromatase C. Reductase
D. Decarboxylase E. Iodide peroxidase

82. (2015, 2016, 2017) A patient has been receiving Theophylline (inhibitor of cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase) for a week. What hormone can increase its action due to such treatment and cause hyperglycemia?

- A. Insulin B. Testosterone C. Aldosterone D. Glucagon E. Estradiol

83. Interaction of catecholamines with beta-adrenoreceptors increases the level of cyclic adenosine monophosphate in tissue cells. Name an enzyme that catalyzes reaction of cyclic adenosine monophosphate generation:

- A. Guanylate cyclase B. Phosphodiesterase C. Phosphatase
D. Adenylate cyclase E. Creatine kinase

84. Alpha-cells of pancreas stimulate synthesis of the glucagon hormone that is involved into the carbohydrate metabolism. It has the following effect on liver processes:

- A. Activates glycogenolysis B. Activates alcoholic fermentation
C. Inhibits glycogenolysis D. Inhibits glycolysis E. Activates lipogenesis

85. Food rich in carbohydrates at first increases the blood glucose and then decreases its rate due to the insulin action. What process is activated by this hormone?

- A. Breakdown of glycogen B. Gluconeogenesis C. Synthesis of glycogen
D. Breakdown of proteins E. Breakdown of lipids

86. B. Antidepressants can increase the concentration of catecholamines in the synaptic cleft. What is the mechanism of action of these drugs?

- A. Inhibition of xanthine oxidase B. Activation of monoamine oxidase
C. Inhibition of monoamine oxidase D. Activation of acetylcholinesterase
E. Inhibition of acetylcholinesterase

87. Caffeine inhibits phosphodiesterase which converts cAMP to AMP. The most typical feature of caffeine intoxication is the reduced intensity of:

- A. Glycogen synthesis B. Protein phosphorylation
C. Pentose phosphate pathway D. Glycolysis E. Lipolysis

88. (2014) Eicosanoids, – hormone-like compounds, – are used to stimulate labor and for contraception. What substances have such an effect?

- A. Enkephalines B. Interleukines C. Endorphines
D. Angiotensines E. Prostaglandines

89. (2015) During ultrasound investigation a patient has been diagnosed with bilateral stenosis of renal artery with atherosclerotic genesis. Specify the bioactive substance that due to its excessive secretion is the key component of arterial hypertension pathogenesis in the given case:

- A. Renin B. Cortisol C. Vasopressin D. Noradrenalin E. Thyroxin

90. (2016) A 48-year-old patient has been intravenously administered prednisolone solution to arrest severe attack of bronchial asthma. What group of hormonal agents does prednisolone belong to?

- A. Mineralocorticoid B. Gestagenic drugs C. Estrogenic drugs
D. Glucocorticoids E. Anabolic steroids

91. (2017) Eicosanoids synthesis begins with freeing polyene acids from membrane phospholipids by means of a specific phospholipase. Name this enzyme:

- A. Phospholipase C B. Cyclooxygenase C. Phospholipase A2
D. Protein kinase E. Arginase

92. B. Steroid hormones are synthesized out of a precursor that contains cyclopentanoperhydrophenanthrene. Name this precursor:

- A. Levulinic acid B. Acetyl-CoA C. Malonyl-CoA
D. Cholesterol E. Tyrosine

93. Introduction of glucocorticoids induces strengthening of glucose concentration in blood. Which of the following processes will be activated in liver?

- A. Oxidation of fatty acids B. Glycogenolysis C. Gluconeogenesis
D. Ketogenesis E. Glycolysis

94. Anti-inflammatory effect of a number of drugs is caused by the inhibition of arachidonic acid release. This acid is the precursor of:

- A. Prostaglandins B. Uric acid C. Urea D. Haem E. Cholesterol

95. Nonsteroid anti-inflammatory drugs are used in medical practice for treating the rheumatoid arthritis, osteoporosis, inflammatory diseases of the connective tissue. These preparations inhibit the activity of the following enzyme:

- A. Aminotransferase B. Hexokinase C. Succinate dehydrogenase
D. Cyclooxygenase E. Xanthine oxidase

96. Addison's (bronze) disease is treated with glucocorticoids. Their effect is provided by the potentiation of the following process:

- A. Gluconeogenesis B. Glycolysis C. Pentose phosphate cycle
D. Glycogenolysis E. Ornithine cycle

Рекомендована література:

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія, 2000. –С.330-353, 365.
2. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини, 2001. –С.154-174.
3. Біологічна хімія/ За ред. проф. Л.М. Вороніної, 2000. -С.463-475, 508-517.
4. Клінічна біохімія/За ред. О.Я. Склірова, 2006, -С.162-174.
5. Функціональна біохімія/А.Л. Загайко, Л.М. Вороніна, М.В. Волощенко та ін. -2010. – С.160-193.
6. Мешишен І.Ф., Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Сучасні уявлення про патогенез цукрового діабету першого типу та роль мелатоніну (монографія).-2014. -128с.
7. Яремій І.М., Мешишен І.Ф. Біологічна хімія для спеціальності «Фармація», 2012. -С. 316-326.
8. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018. –С.4-49.
9. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-2018. –С. 80-97.
10. Коркушко О.В., Шатил В.В., Антонюк-Щеглова І.Л. та ін. Стан мелатонінотворювальної функції епіфіза в людей похилого віку з порушеннями вуглеводного обміну//Ендокринологія. -2012. –Т.17, №1. –С.37-44.
11. Сироїд О.М. Первинний гіперпаратиреоз: діагностика і лікування//Аптека галицька. - 2004. -Т.123, №8. -С.28-29.
12. Карпачов В.В., Гуріло Н.М., Мельниченко С.В. та ін. Білки, що зв'язують інсулін, та контррецепторні білки сироватки крові хворих на цукровий діабет і здорових людей (огляд літератури та власні дані)//Ендокринологія. -2004. –Т.9, №2. –С. 221-225.
13. Дзяк Г.В., Ханюков О.О. Антагоніст альдостерону спіронолактон у лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю//Серце і судини. -2003. - №2. -С.44-48.
14. Ковзун О.І. Роль циклічного АМФ в перенесенні регуляторних сигналів естрогенів у пухлинах надниркових залоз людини//Буковинський мед. вісник. -2005. -№2. –С. 123-125.

Інформаційні ресурси

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf
2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу:<http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО СЕМІНАРСЬКОГО ЗАНЯТТЯ N 3

Тема: Біохімія крові.

Науково-методичне обґрунтування теми. Кров – найбільше спеціалізована рідка тканина, що циркулює в судинній системі й разом із лімфою та міжклітинним простром складає внутрішнє середовище організму. Кров поєднує біохімічні процес, що відбуваються у різних частинах тіла в цілісну систему та підтримує постійність її складу. При наявності в організмі людини патологічного процесу склад крові зазнає суттєвих змін. Визначення в крові різних біохімічних показників дозволяє встановити в якому органі має місце патологічний процес (органоспецифічні біохімічні маркери) та призначити відповідні засоби фармакорекції. Біохімічний аналіз крові відіграє важливу роль у моніторингу ефективності лікування певними фармпрепаратами.

Основні компетенції: 1. *Знати* буферні системи крові, причини та типи порушення кислотно-лужної рівноваги в організмі людини (ацидоз, алкалоз); індикаторні ферменти плазми крові, основні компоненти згортальної, протизгортальної та фібринолітичної систем крові; 2. *Вміти* пояснити принцип функціонування буферних систем крові; провести визначення в крові основних біохімічних констант і дати клінічну інтерпретацію отриманих результатів, вирішувати тестові завдання та клініко-біохімічні ситуаційні задачі з даної тематики.

Контрольні питання теми:

1. Хімічний склад та біологічна роль крові.
2. Буферні системи крові.
3. Порушення кислотно-лужної рівноваги, причини їх виникнення.
4. Білки крові, їх характеристика та біологічна роль.
5. Ліпопротеїни крові, їх характеристика.
6. Антиоксидантна система крові.
7. Калікреїн-кінінова система крові, її роль у організмі.
8. Ферменти плазми крові; значення в ензимодіагностиці захворювань печінки, підшлункової залози, серця та інших органів і тканин.

Питання для самоконтролю:

1. Дитина перенесла інфекційне захворювання. Які зміни в білкових фракціях сироватки крові можна очікувати?
2. Аналіз електрофореграми сироватки крові показав підвищення альфа-1–глобулінової фракції, в основному за рахунок альфа-1-фетопротеїну. Які можливі причини та наслідки такого стану?
3. Вміст загального білка в плазмі крові пацієнта складає 54 г/л, альбумінів – 20 г/л. Як називається такий стан та які його наслідки для організму?
4. Порушення синтезу якого білка плазми крові є найвірогіднішою причиною хвороби Вільсона-Коновалова? Яка його біологічна роль?
5. Які зміни в електрофореграмі білків сироватки крові слід очікувати при нефротичному синдромі та цирозі печінки?
6. У дитини стафілококова інфекція. Які зміни складу білків крові слід очікувати?

7. У дворічного хлопчика спостерігається прогресуюче збільшення живота, печінка збільшених розмірів. Гістологічне дослідження печінки дозволило поставити діагноз гепатобластоми. Який показник сироватки крові є найінформативнішим при гепатоцелюлярній карциномі?
8. У хворого ревматизм в активній фазі. Визначення якого лабораторного показника сироватки крові має важливе діагностичне значення при даному захворюванні?
9. У хворого швидко розвиваються набряки. Зниження вмісту яких білків сироватки крові призводить до їх появи?
10. Записати позначки нормального і патологічних видів гемоглобіну.
11. Скільки заліза міститься в гемоглобіні людини масою 70 кг, якщо об'єм крові складає 70 мл/кг, а вміст гемоглобіну в крові складає 16 г на 100 мл крові?
12. При дії окиснювачів (гідрогену пероксид, оксиди азоту та ін.), гемоглобін, до складу якого входить Fe^{2+} , перетворюється на сполуку, що містить Fe^{3+} та не здатна переносити кисень. Як називається ця сполука?
13. У хворого діагностовано альфа-таласемію. Які порушення спостерігаються в синтезі гемоглобіну при цьому захворюванні?
14. Під час рентгендіагностики шлунка 30-річний пацієнт прийняв морфін, який, як відомо, блокує дихальний центр. Які зміни показників крові слід очікувати у даного пацієнта?
15. У 27-річного чоловіка після перенесеної важкої форми пневмонії розвинувся метаболічний ацидоз. Яка причина виникнення такого стану пацієнта?
16. Доросла людина тривалий час перебувала в умовах гіпоксії. Які зміни показників крові будуть характерні для такого стану?
17. Біохімічний аналіз сироватки крові пацієнта встановив: загальний білок – 63 г/л, холестерин – 8,5 ммоль/л, загальний білірубін – 29 мкмоль/л, активність аланінамінотрансферази – 3,16 ммоль/год х л, гама-глутаміл-трансферази – 9 ммоль/год х л, лужної фосфатази – 6,2 ммоль/год х л. Дайте клінічну оцінку отриманих результатів.
18. У дитини 4-х років після лікування дизентерії тетрацикліном встановлена знижена здатність до згортання крові, що пов'язано з дефіцитом вітаміну К, який є кофактором γ -карбоксилювання факторів II, VII, IX, X згортання крові. Яка стадія синтезу тромбіну порушена в організмі людини при нестачі вітаміну К?
19. На основі клінічних даних хворому встановлено попередній діагноз: гострий панкреатит. Назвіть біохімічний тест, який підтверджує цей діагноз.

Тестові завдання:

1. (2007) В основі якого захворювання згортальної системи крові лежить різке уповільнення згортання крові за рахунок порушення утворення плазмового тромбопластину (дефіцит VIII фактора)?
- А. Гемофілія В. Тромбоцитопенічна пурпура С. Геморагічний васкуліт
Д. Симптоматична тромбоцитопенія Е. Геморагічна пурпура

2. (2007) В еритроцитах з CO_2 та H_2O утворюється карбонатна кислота. Який фермент забезпечує синтез карбонатної кислоти в еритроцитах та її розщеплення в капілярах легень?

A. Лужна фосфатаза **B.** Карбангідраза **C.** Еластаза **D.** Ліпаза **E.** Амілаза

3. (2007) Деякі білки в організмі людини проявляють буферні властивості. За рахунок вмісту якої амінокислоти проявляє свої буферні властивості у крові гемоглобін?

A. Валін **B.** Аланін **C.** Ізолейцин **D.** Гістидин **E.** Треонін

4. (2008) Хворому після операції призначили глікозаміноглікан, що має антикоагулянтну дію. Назвіть дану речовину:

A. Гіалуронова кислота **B.** Кератансульфат **C.** Гепарин

D. Хондроїтин-6-сульфат **E.** Хондроїтин-4-сульфат

5. (2007) У крові хворого при обстеженні виявлено підвищений вміст ферментів: креатинкінази (МВ-ізоформа), АсАТ, ЛДГ-С1,2. Яку патологію слід насамперед припустити у цьому випадку?

A. Інфаркт міокарда **B.** М'язова дистрофія **C.** Цироз печінки

D. Ураження центральної нервової системи **E.** Панкреатит

6. (2008) У крові хворого виявлено підвищення активності креатинфосфокінази-МВ, АСТ, ЛДГ-1,2. В якому органі відзначається порушення біохімічних процесів?

A. Печінка **B.** Скелетні м'язи **C.** Нирки **D.** Серце **E.** Підшлункова залоза

7. (2008) Під час надування повітряних кульок хлопець робив максимально глибокі та тривалі вдихи і видихи. Через деякий час в нього виникло легке запаморочення. Яка вірогідна причина цього явища?

A. Зниження $p\text{CO}_2$ в крові **B.** Підвищення $p\text{CO}_2$ в крові **C.** Звуження бронхів

D. Збільшення артеріального тиску **E.** Зниження $p\text{O}_2$ в крові

8. (2009) Хворий страждає на атеросклероз судин головного мозку. Аналіз крові виявив гіперліпопротеїнемію. Вміст якого класу ліпопротеїнів плазми крові, найбільш вірогідно, збільшений в цьому випадку?

A. Ліпопротеїни високої густини **B.** Ліпопротеїни низької густини

C. Хіломікрони **D.** Комплекси глобулінів із стероїдними гормонами

E. Комплекси жирних кислот із альбумінами

9. (2010) При обстеженні у хворого виявлено підвищення вмісту ліпопротеїнів низької густини в сироватці крові. Наявність якого захворювання в хворого?

A. Гастрит **B.** Запалення легень **C.** Гломерулонефрит

D. Гострий панкреатит **E.** Атеросклероз

10. (2010) Хворий скаржиться на біль за грудниною, потовиділення та посилене серцебиття. Які з перелічених ферментів слід визначити в крові для підтвердження діагнозу інфаркту міокарда?

A. АсАТ, КФК, ЛДГ-1 **B.** АлАТ, альдолаза, ЛДГ-4

C. Амілаза, лужна фосфатаза, АлАТ **D.** Кисла фосфатаза, ЛДГ-5, ЛДГ-4

E. α -фетопротейн, альдолаза, КФК

11. (2010) У студента після гіпервентиляції виникло запаморочення. Які зміни у крові, перш за все, зумовлюють цей ефект?

- A. Зменшення вмісту CO_2 B. Підвищення pH C. Збільшення вмісту CO_2
D. Збільшення вмісту O_2 E. Зменшення вмісту O_2

12. (2010, 2012) У хворого, який страждає на пневмосклероз, pH крові складає 7,34. Аналіз газового складу крові показав наявність гіперкапнії. Дослідження сечі показало підвищення її кислотності. Яка форма порушення кислотно-лужного стану має місце у хворого?

- A. Негазовий ацидоз B. Видільний алкалоз C. Газовий алкалоз
D. Негазовий алкалоз E. Газовий ацидоз

13. (2010) Транспортною формою ліпідів у крові є ліпопротеїни. У вигляді якого комплексу переважно транспортується холестерин до печінки?

- A. Ліпопротеїни дуже низької густини B. Ліпопротеїни низької густини
C. Ліпопротеїни високої густини D. Інтерферони E. Альбуміни

14. (2011) До гастроентерологічного відділення надійшла дівчинка, при обстеженні якої було виявлено дисбактеріоз кишечника та зниження процесу згортання крові. З недостатністю якого вітаміну пов'язане дане порушення?

- A. C B. A C. K D. D E. B₁

15. (2012, 2016, 2017з, Б) При дослідженні сироватки крові хворого виявили інтерферон. В зоні якої фракції цей білок знаходиться?

- A. Гамма-глобуліни B. Альфа-1-глобуліни C. Альфа-2-глобуліни
D. Бета-глобуліни E. Альбуміни

16. (2012) Оксиди Нітрогену окиснюють Fe^{2+} у молекулі гемоглобіну до Fe^{3+} з утворенням його похідного, не здатного приєднувати кисень. Назвіть цю речовину:

- A. Дезоксигемоглобін B. Оксигемоглобін C. Карбгемоглобін
D. Метгемоглобін E. Карбоксигемоглобін

17. (2012) У літнього чоловіка виявлено атеросклероз судин серця та головного мозку. При обстеженні відмічено зміни ліпідного спектру крові. Збільшення яких ліпопротеїнів відіграє суттєве значення в патогенезі атеросклерозу?

- A. Дуже низької щільності B. Низької щільності C. Проміжної щільності
D. Високої щільності E. Хіломікрони

18. (2012) У хворого, що тривало страждає на хронічний гломерулонефрит, виникла уремія. Рівні сечовини і сечової кислоти у крові різко підвищені. Яке порушення кислотно-основного стану супроводжує дану патологію?

- A. Видільний ацидоз B. Газовий ацидоз C. Негазовий алкалоз
D. Газовий алкалоз E. Видільний алкалоз

19. (2012) Фібринолітичні лікарські засоби здатні розчиняти в організмі людини вже утворені тромби. Який фармпрепарат має фібринолітичну активність?

A. Фенобарбітал B. Стрептокіназа C. Вікасол D. Рибофлавін E. Ізоніазид

20. (2012) У дитини (вік: 2 роки) дисбактеріоз кишечника призвів до погіршення згортання крові. Яка найбільш імовірна причина цього?

A. Нестача вітамінів у K

В. Гіповітаміноз *РР*

С. Порушення синтезу фібриногену

Д. Гіпокальціємія

Е. Активация тканинного тромбопластину

21. (2013) Хворий страждає на тромбофлебіт. Який з вітамінів, що посилює синтез факторів згортання крові, може провокувати загострення даного захворювання?

A. K

B. C

C. B_2

D. D_3

E. B_1

22. (2013) При дослідженні крові виявлені структурні зміни еритроцитів і гемоглобіну. Заміна якої амінокислоти у β -ланцюгу гемоглобіну до цього призвела?

А. Аспарагінової кислоти на валін

В. Аргініну на серин

С. Глутамінової кислоти на валін

Д. Глутамінової кислоти на лейцин

Е. Фенілаланіну на аланін

23. (2013) Спадкові дефекти глутатіонпероксидази в еритроцитах призводять до гемолітичної анемії. Порушення якого процесу має місце за цих умов?

А. Цикл лимонної кислоти

В. Анаеробний гліколіз

С. Метаболізм пуринових нуклеотидів D. Знешкодження активних форм кисню

Е. Окиснения жирных кислот

24. (2013) При порушенні експлуатації пічного опалення люди часто отруюються чадним газом. До утворення якої сполуки у крові призводить отруєння цим газом?

A. Карбгемоглобін

В. Карбоксигемоглобін

С. Метгемоглобін

Д. Дезоксигемоглобін

Е. Оксигемоглобін

25. (2013) У хворого, що страждає на хронічний гломерулонефрит, виникла уремія. Рівні креатиніну, сечовини і сечової кислоти у крові різко підвищені. Яке порушення кислотно-основного стану супроводжує дану патологію?

А. Негазовий ацидоз

В. Газовый ацидоз

С. Видільний ацидоз

Д. Газовый алкалоз

Е. Видільний алкалоз

26. (2014) Потерпілого доставили в лікарню з гаража, де він перебував у непритомному стані при працюючому моторі автомобіля. Діагноз - отруєння чадним газом. Розвиток гіпоксії у потерпілого пов'язаний з накопичується:

- A.** Карбгемоглобін **B.** Карбоксигемоглобін **C.** Оксигемоглобін
D. Дезоксигемоглобін **E.** Метгемоглобін

27. (2014) В клінічній практиці для фракціонування білків сироватки крові та інших біологічних рідин використовується метод висолювання. Які сполуки застосовуються для цієї мети?

- A.** Солі важких металів **B.** Детергенти **C.** Солі лужних металів
D. Кислоти **E.** Луги

28. (2014) Хворому на інфаркт міокарда проводилась терапія по протидії внутрішньосудинному згортанню крові. Який лікарський препарат можна застосовувати з цією метою?

- A.** Гепарин **B.** Гіалуронова кислота **C.** Хондроїтинсульфат
D. Тетрациклін **E.** Гістамін

29. (2014) У сироватці крові хворого визначено підвищену активність ізоферменту ЛДГ-1. В якому органі локалізовано патологічний процес?

- A.** Шлунок **B.** Печінка **C.** Нирки **D.** Серце **E.** М'язи

30. (2014, 2016, Б) Еритроцити для своєї життєдіяльності потребують енергії у вигляді АТФ. Укажіть метаболічний процес, який забезпечує еритроцит необхідною кількістю АТФ:

- A.** Глюконеогенез **B.** Пентозофосфатний цикл **C.** Анаеробний гліколіз
D. Цикл трикарбонових кислот **E.** Бета-окиснення жирних кислот

31. (2016) Хворому, у якого діагностовано тромбоз нижніх кінцівок, лікар призначив приймати синкумар, що є антивітаміном К. Який процес гальмується під дією цього препарату?

- A.** Метилювання радикалів амінокислот **B.** Фосфорилування залишків серину
C. Гідроксилювання лізину **D.** Гідроксилювання проліну
E. Карбоксилювання залишків глутамату

32. (2016) У хворого 59-ти років, що страждає на цироз печінки, розвинувся геморагічний синдром. Розвиток геморагічного синдрому у даній клінічній ситуації зумовлений зниженням наступної функції печінки:

- A.** Білковосинтезувальна **B.** Детоксикаційна **C.** Гемопоетична
D. Кон'югаційна **E.** Жовчоутворювальна

33. (2017з) Протеоглікани в організмі людини виконують різноманітні функції. Який гетерополісахарид використовується в медичній прктиці як антикоагулянт?

- A.** Гіалуронова кислота **B.** Кератансульфат **C.** Гепарин
D. Хондроїтин-6-сульфат **E.** Хондроїтин-4-сульфат

34. Б У хворого на гострий інфаркт міокарда проводилась антикоагулянтна терапія. Оберіть сполуку з антикоагулянтною дією:

- A.** Гіалуронова кислота **B.** Гепарин **C.** Хондроїтинсульфат
D. Дерматансульфат **E.** Кератансульфат

35. Б Пацієнт попередив, що застосування знеболюючих препаратів може викликати алергічний шок. Збільшення кількості в крові якого біогенного аміну може бути причиною такого стану?

- A.** Гістаміну **B.** ГАМК **C.** Кадаверину **D.** Дофаміну **E.** Путресцину

36. Б Кумарини є антивітамінами вітаміну К і запобігають процесам зсідання крові. Утворення якого білка вони блокують?

- A.** Трансферину **B.** Гамма-глобуліну **C.** Альбуміну
D. Протромбіну **E.** Церулоплазміну

37. Б Через двадцять хвилин після порізу шкіри, жінка звернула увагу на те, що рана не перестає кровоточити. Нестача якого вітаміну спричиняє такий стан?

- A.** вітаміну К **B.** вітаміну А **C.** вітаміну D₃ **D.** вітаміну Е **E.** вітаміну B₁₂

38. У хворого на хронічний гепатит спостерігається кровоточивість ясен, крововиливи у шкіру навіть при незначній травмі. З порушенням обміну якого вітаміну найімовірніше можуть бути пов'язані ці прояви?

- A.** U **B.** D₃ **C.** К **D.** РР **E.** B₁

39. Б Лікар при зростанні ризику кровотеч рекомендує пацієнтам приймати вікасол. Аналогом якого вітаміну є цей препарат?

- A.** Вітаміну А **B.** Вітаміну К **C.** Вітаміну B₅ **D.** Вітаміну B₁₂ **E.** Вітаміну B₆

40. Б Окрім білкових факторів, у процесі зсідання крові приймають участь катіони. Який із катіонів відіграє провідну роль у цьому процесі?

- A.** Ca²⁺ **B.** K⁺ **C.** Na⁺ **D.** Mn²⁺ **E.** Mg²⁺

41. Б У регуляції артеріального тиску приймають участь різні біологічно активні сполуки. Які пептиди, що поступають у кров, здатні впливати на тонус судин?

- A.** Кініни **B.** Лейкотрієни **C.** Енкефаліни **D.** Йодтироніни **E.** Ендорфіни

42. Б У хворого на гострий інфаркт міокарда проводилась антикоагулянтна терапія препаратом-інгібітором антитромбіну ІІІ, який протидіє внутрішньосудинному згортанню крові. Яка сполука має таку антикоагулянтну дію?

- A.** Гістамін **B.** Гіалуронова кислота **C.** Хондроїтинсульфат
D. Тетрациклін **E.** Гепарин

43. (2014) When hydrogen peroxide solution is administered to bleeding wounds, it is broken up by one of the blood enzymes. Point out this enzyme:

- A. Cytochrome oxidase B. Monoamine oxidase C. Catalase
D. Aspartate aminotransferase E. Lactate dehydrogenase

44. (2014) Ketoacidosis occurs during starvation. What metabolite blood concentration increase is symptomatic of this medical condition?

- A. Acetyl-CoA B. Oxaloacetate C. Malonate
D. Beta-hydroxy-beta-methylglutaryl-CoA E. Acetoacetate

45. (2016) In snake venom there is a substance that causes erythrocyte hemolysis, when it is introduced into a human organism. Blood test revealed a large amount of lysolecithin (lysophosphatidylcholine). What enzyme leads to accumulation of lysolecithin in blood ?

- A. Phospholipase A1 B. Phospholipase A2 C. Phospholipase C
D. Phospholipase D E. Neuraminidase

46. (2016) A 70-year-old patient present with cardiac and cerebral atherosclerosis. Examination revealed changes of blood lipid spectre. Increase of the following lipoproteins plays a significant role in atherosclerosis pathogenesis:

- A. Low-density lipoproteins B. Very low-density lipoproteins
C. Intermediate density lipoproteins D. Chylomicrons E. High-density lipoproteins

47. (2016) A patient demonstrated milky-white color of blood plasma due to high content of chylomicrons. Disintegration of triacylglycerol is disrupted. Deficiency of the following enzyme activity is observed?

- A. Amylase B. Lipoprotein lipase C. Trypsin D. Cholesterol esterase E. Lactase

48. (2017) A patient with type I diabetes mellitus developed hyperketonemic coma. What acid-base imbalance will be observed in the patient?

- A. Non-gaseous acidosis B. Gaseous acidosis C. Non-gaseous alkalosis
D. Gaseous alkalosis E. There will be no acid-base imbalance

49. (2017) Hyperlipemia can be observed in 2-3 hours after fatty food. 9 hours later lipid content normalizes again. How can this condition be characterized?

- A. Alimentary hyperlipemia B. Transport hyperlipemia C. Hyperplastic obesity
D. Retention hyperlipemia E. Hypertrophic obesity

50. (2017) A 71-year-old woman developed mechanical jaundice due to obstruction of the bile duct with a cholelith. Decrease of blood pressure and bradycardia are detected. These changes in functioning of the patient's cardiovascular system are caused by increased blood content of the following substance:

A. Indirect bilirubin B. Urobilin C. Direct bilirubin D. Bile acids E. Stercobilin

51. **B** A patient has high concentration of chylomicrons in blood, especially after taking fatty food. He has also type I hyperlipoproteinemia that resulted from deficiency of the following enzyme:

A. Lipoprotein lipase B. Adenylate cyclase C. Protein kinase
D. Phospholipase C E. Prostaglandin synthetase

52. **B** A patient underwent an operation. After it he was prescribed glycosaminoglycan that has coagulating action. Specify this substance:

A. Heparin B. Keratan sulfate C. Hyaluronic acid
D. Chondroitin-6-sulfate E. Chondroitin-4-sulfate

53. **B** Blood serum electrophoresis revealed interferon. This protein is in the following fraction:

A. Albumins B. α_1 -globulins C. α_2 -globulins D. β -globulins E. γ -globulins

54. **B** A patient complains of pain behind the breastbone on the left, perspiration and palpitation. Which of the following enzymes should be found in blood in order to confirm the diagnosis of myocardium infarction?

A. Amylase, alkaline phosphatase, AlAT B. AlAT, aldolase, LDH-4
C. AspAT, CPK, LDH-1 D. Acid phosphatase, LDH-5, LDH-4
E. Alpha-fetoprotein, aldolase, CPK

55. Blood analysis revealed rise of activity of LDH₁, LDH₂, aspartate aminotransferase, kreatine phosphokinase-MB. Biochemical disorder is observed in the following organ:

A. Skeletal muscles B. Heart C. Kidneys D. Liver E. Pancreas

56. **B** Blood analysis of a patient revealed high content of the following enzymes: creatine kinase (MB-isoform), aspartate aminotransferase and LDH 1,2. What pathology should be suspected in this case?

A. Myocardium infarction B. Muscular dystrophy C. Liver cirrhosis
D. CNS affection E. Pancreatitis

57. **B** A patient suffers from the cerebral atherosclerosis. Blood count showed hyperlipoproteinemia. You will most likely observe increase in the concentration of the following plasma lipoprotein class:

A. Chylomicrons B. High-density lipoproteins C. Low-density lipoproteins
D. Globulin complexes with steroid hormones E. Fatty acid complexes with albumines

58. **B** Blood pressure is regulated by a number of biologically active compounds. What peptides that enter the bloodstream can affect the vascular tone?

A. Endorphins B. Leukotrienes C. Enkephalins D. Iodothyronines E. Kinins

59. Б A patient was found to have an increased blood serum LDH-1 activity. In which organ is the pathological process localized?

A. Heart B. Liver C. Kidneys D. Stomach E. Muscles

Рекомендована література:

1. Біохімія: підручник/за ред. проф. А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової, 2014. -С.57-74.
2. Яремій І.М., Мешишен І.Ф. Біологічна хімія для спеціальності «Фармація», 2012. -С.50-55.
3. Функціональна біохімія/А.Л.Загайко, Л.М.Вороніна, М.В.Волощенко та ін., 2010. -С.8-22.
4. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії. -2018. -С.168-213.
5. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш. -2018. -С. 151-162.

Інформаційні ресурси

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf
2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу: <http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО СЕМІНАРСЬКОГО ЗАНЯТТЯ N 4

Тема: Функціональна біохімія нирок. Біохімічні показники сечі.

Науково-методичне обґрунтування теми. Нирки відіграють в людини надзвичайно важливі функції. У нирках синтезується ряд біологічно активних речовин та їх попередників, вони виконують екскреторну функцію і приймають участь у регуляції артеріального тиску, кислотно-лужної рівноваги організму та гомеостазу загалом. У нирках утворюється сеча. Дослідження хімічного складу сечі має надзвичайно важливе діагностичне значення. Клінічний аналіз сечі проводять як у клінічних лабораторіях, так і в поліклінічних. Клінічний аналіз сечі, як і аналіз крові, дозволяє вчасно поставити діагноз та слідкувати за ефективністю призначеного лікування. Вживання ряду лікарських препаратів може вплинути на біохімічні показники як крові, так і сечі. Зокрема при вживанні ряду антибіотиків суттєво змінюється кліренс креатиніну, що слід враховувати, інтерпретуючи отримані результати біохімічного аналізу сечі таких пацієнтів.

Основні компетенції: 1. *Знати* біологічну роль нирок, хімічний склад сечі у нормі та при патологіях, механізм її утворення. 2. *Вміти* за змінами біохімічного складу сечі виявити тип патології, прогнозувати можливий вплив препаратів на зміни окремих показників сечі.

Контрольні питання теми:

1. Функції нирок. Особливості метаболізму в нирках.
2. Механізм утворення сечі. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система. Натрійуретичні фактори. Механізм виникнення ниркової гіпертензії.
3. Роль нирок у підтриманні кислотно-лужної рівноваги.

4. Фізико-хімічна характеристика сечі. Хімічний склад сечі в нормі, її органічні та мінеральні компоненти. Креатин і креатинін, їх клініко-діагностичне значення.
5. Патологічні компоненти сечі. Протеїнурія, гематурія, гемоглобінурія, порфірія, глюкозурія, їх клініко-діагностичне значення. Кетонурія. Кількість, питома вага і колір сечі при цукровому та нецукровому діабеті.
6. Пігменти сечі та їх діагностичне значення
7. Сечові конкременти, механізм їх утворення та діагностичне значення.
8. Біохімічні зміни при захворюваннях нирок.

Питання самостійної роботи :

1. Для яких патологічних станів характерна поява креатину в сечі дорослих людей?
2. Хворий поступив у клініку з ознаками нефротичного синдрому. Який показник сечі може підтвердити попередній діагноз?
3. Для діагностики захворювання мутну сечу, яка проявляє лужну реакцію, підкислили і підігріли. При цьому осад зник. Чим зумовлена каламуть сечі?
4. Вміст креатиніну в сироватці крові пацієнта складає 110 мкмоль/л. З сечею за добу виділилося 6 ммоль креатиніну. Дайте клінічну оцінку отриманих даних.
5. 2-Оксоглутарат → Глутамат → Аспартат → X₁ → Аргінін → X₂ → Креатин → Креатинін.

Тестові завдання:

1. (2006, 2007, 2009, 2011, 2015) Хворому 3 роки тому був поставлений діагноз хронічний гломерулонефрит. Протягом останніх 6 місяців з'явилися набряки. Що лежить в основі їх розвитку?
A. Протеїнурія **B.** Гіперальдостеронізм **C.** Гіперпродукція вазопресину
D. Лікування глюкокортикоїдами **E.** Введення нестероїдних протизапальних
2. (2007) Утворення кінцевої сечі здійснюється внаслідок трьох послідовних процесів. Вкажіть найбільш достовірну послідовність:
A. Секреція, реабсорбція, фільтрація **B.** Секреція, фільтрація, реабсорбція
C. Реабсорбція, фільтрація, секреція **D.** Фільтрація, реабсорбція, секреція **E.** -
3. (2007, 2011) При дослідженні сечі виявили зміни концентрації іонів натрію. Який з гормонів забезпечує регуляцію реабсорбції іонів натрію у каналцях нефрону?
A. Адреналін **B.** Вазопресин **C.** Соматостатин **D.** Альдостерон **E.** Паратгормон
4. (2007, 2015, 2016) Хворий скаржиться на біль в епігастрії оперізуючого характеру. При обстеженні виявлено підвищений вміст діастази в сечі, а також неперетравлений жир у калі. Для якої патології найхарактерніші вказані явища?
A. Гострий апендицит **B.** Гастрит **C.** Інфекційний гепатит
D. Гострий панкреатит **E.** Ентероколіт
5. (2008, 2010) Утворення первинної сечі в нирках відбувається внаслідок фільтрації у ниркових тільцях. Які компоненти крові відсутні у первинній сечі?
A. Амінокислоти **B.** Білки **C.** Глюкоза **D.** Сечовина **E.** Іони

- 6. (2008)** У хворої з хронічним гломерулонефритом при дослідженні сечі виявлені протеїнурія, гематурія, лейкоцитурія. Про порушення якого процесу у нирках свідчить протеїнурія?
- А. Клубочкова фільтрація В. Канальцева секреція С. Канальцева реабсорбція
Д. Канальцева секреція і реабсорбція Е. Нирковий кровотік
- 7. (2008)** У людини внаслідок зменшення реабсорбції води у канальцях нефрону добовий діурез збільшився до десяти літрів. Зниження секреції якого гормону може бути причиною цього?
- А. Інсулін В. Альдостерон С. Паратгормон Д. Тиреокальцитонін Е. Вазопресин
- 8. (2009)** У сечі пацієнта збільшилася концентрація іонів Na^+ та зменшилася – іонів K^+ . Зниження секреції якого гормону може бути причиною цього?
- А. Альдостерон В. Інсулін С. Тироксин Д. Гідрокортизон Е. Пролактин
- 9. (2009)** Із метою ранньої діагностики вагітності досліджується сеча жінки. Наявність якого з гормонів буде найвірогідніше свідчити про вагітність?
- А. Прогестерон В. Естріол С. Альдостерон
Д. Тестостерон Е. Хоріонічний гонадотропін
- 10. (2009)** У хворого дихання Куссмауля, запах ацетону з рота, зниження тону очних яблук, зіниці вузькі, шкіра суха, поліурія, глюкозурія, гіперглікемія. Для якої коми характерний цей симптомокомплекс?
- А. Діабетична В. Печінкова С. Аліментарно-дистрофічна
Д. Гіпоглікемічна Е. Надниркова
- 11. (2011)** Хвора на хронічну ниркову недостатність скаржиться на втрату апетиту, блювання, пронос, загальну слабкість, нестерпне свербіння шкіри. Який із перелічених механізмів є головним у виникненні цих симптомів?
- А. Накопичення продуктів азотистого обміну В. Порушення обміну вуглеводів
С. Порушення обміну білків Д. Порушення водно-електролітного обміну
Е. Нирковий ацидоз
- 12. (2011)** Хворий скаржиться на поліурію (5,5 л сечі на добу) та постійну спрагу. Вміст глюкози в крові - 5,11 ммоль/л, питома вага сечі 1,008. Глюкоза та кетонів тіла в сечі відсутні. Для якого стану характерні вищевказані показники?
- А. Цукровий діабет В. Мікседема С. Стероїдний діабет
Д. Нецукровий діабет Е. Тиреотоксикоз
- 13. (2012)** У хворого виявлено цукор в сечі. Вміст глюкози в крові й артеріальний тиск у нормі. Який механізм виникнення глюкозурії в даному випадку?
- А. Порушення реабсорбції глюкози в канальцях нефрону
В. Інсулінова недостатність
С. Гіперфункція мозкової частини наднирників
Д. Гіперфункція щитоподібної залози
Е. Гіперфункція кіркової частини наднирників

14. (2012) При дослідженні складу сечі виявили зменшення концентрації іонів натрію. Який з гормонів забезпечує посилення реабсорбції іонів натрію у звивистих канальцях нефрону?

A. Соматостатин **B.** Вазопресин **C.** Альдостерон **D.** Адреналін **E.** Ацетилхолін

15. (2013) У чоловіка похилого віку закупорка загальної жовчної протоки. Поява в сечі якої з перелічених речовин спостерігається за цих умов?

A. Кетонові тіла **B.** Білірубін **C.** Сечова кислота **D.** Креатинін **E.** Глюкоза

16. (2013) У хворого з цукровим діабетом виявлена гіперглікемія 19 ммоль/л, яка клінічно проявляється глюкозурією, поліурією, полідипсією. Який з представлених механізмів відповідальний за розвиток полідипсії?

A. Поліурія і дегідратація тканин **B.** Глікозилювання білків

C. Гіперліпацидемія **D.** Аміноацидемія **E.** Метаболічний ацидоз

17. (2014) При якому стані у хворого спостерігається гіперглікемія, глюкозурія, висока густина сечі, в крові підвищена кількість глюкокортикоїдів; в крові і сечі підвищена концентрація 17-кетостероїдів?

A. Печінковий діабет **B.** Цукровий діабет **C.** Нецукровий діабет

D. Нирковий діабет **E.** Стероїдний діабет

18. (2014, 2016) У хворого у зв'язку з ураженням гіпоталамогіпофізарного провідникового шляху виникли поліурія (10-12 л за добу), полідипсія. При дефіциті якого гормону виникають такі розлади?

A. Окситоцин **B.** Вазопресин **C.** Кортикотропін

D. Соматотропін **E.** Тиротропін

19. (2014) У хворого на гостру ниркову недостатність в стадії поліурії азотемія не тільки не зменшилась, але й продовжує наростати. Що в даному випадку спричиняє поліурію?

A. Зменшення реабсорбції **B.** Збільшення фільтрації **C.** Зменшення фільтрації

D. Збільшення реабсорбції **E.** Збільшення секреції

20. (2014) Хворий доставлений у лікарню. При обстеженні: порушення свідомості по типу сопогу, шкіра бліда, волога, тахіпное, запах ацетону з рота. Рівень глікемії 22 ммоль/л, глюкоза в сечі. Який патологічний стан спостерігається у хворого?

A. Кетоацидотична кома **B.** Гостре порушення мозкового кровообігу

C. Інфаркт міокарда **D.** Тромбоемболія легеневої артерії

E. Хронічна ниркова недостатність

21. (2015) Пацієнт звернувся до лікаря зі скаргами на періодичні гострі болі в животі, судоми, порушення зору, відмічає червоний колір сечі. Діагностовано порфірію. Ймовірна причина хвороби – порушення біосинтезу:

A. Холестеролу **В.** Жовчних кислот **С.** Гему **D.** Сечової кислоти **Е.** Глюкози

22. (2016) Чоловік страждає на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом. Який провідний механізм розвитку набряків при даній патології?

A. Зниження онкотичного тиску крові

В. Підвищення онкотичного тиску інтерстиціальної рідини

С. Підвищення проникності капілярів

D. Утруднення лімфовідтоку

Е. Підвищення гідростатичного тиску в капілярах

23. Б У хворого спостерігаються гіперглікемія, глюкозурія, поліурія. Сеча має підвищену густину. Яка можлива причина такого стану?

A. Пригнічення секреції тироксину **В.** Пригнічення секреції глюкагону

С. Пригнічення секреції глюкокортикоїдів **D.** Пригнічення секреції інсуліну

Е. Пригнічення секреції вазопресину

24. Б У хворої спрага, надмірний діурез, загальна слабкість, гіперглікемія та гіперкетонемія. В сечі виявлені глюкоза та кетонові тіла. Лікар встановив діагноз:

A. Цукровий діабет. **В.** Акромегалія. **С.** Тиреотоксикоз.

D. Аліментарна гіперглікемія. **Е.** Інфаркт міокарда.

25. Б У хворого спостерігається виділення іонізованого Купруму з сечею, його відкладання у органах і тканинах. Синтез якого білка є порушеним?

A. Пропердину **В.** Трансферину **С.** Церулоплазміну **D.** Гаптоглобіну **Е.** Альбуміну

26. Б Сеча пацієнтки при стоянні набула червоного забарвлення. Біохімічне дослідження сечі встановило підвищену екскрецію протопорфіринів, що вказує на порушення синтезу:

A. Сечовини **В.** Пуринових нуклеотидів **С.** Амінокислот **D.** Фосфоліпідів **Е.** Гему

27. (2014) The patient has been admitted to the hospital with complaints of general fatigue, headache, lumbago, edema of face and extremities. Urine analysis revealed proteinuria, hematuria and cylindruria. What is the main pathogenetic mechanism of edema formation during glomerulonephritis?

A. Decrease of oncotic blood pressure **В.** Increase of vascular permeability

С. Increase of hydrodynamic blood pressure **D.** Hormonal disbalance

Е. Lymph flow disruption

28. (2015, 2016) During ultrasound investigation a patient has been diagnosed with bilateral stenosis of renal artery with atherosclerotic genesis. Specify the bioactive substance that due to its excessive secretion is the key component of arterial hypertension pathogenesis in the given case:

A. Thyroxin B. Cortisol C. Vasopressin D. Noradrenalin E. Renin

29. (2017) A 54-year-old man requested a pharmacist's advice on drug prescription. The patient has 4-year-long history of chronic glomerulonephritis and 2-year-long history of persistent hypertension. What substance synthesized in the kidneys has important role in development of arterial hypertension?

A. Renin B. Nitric oxide C. Aldosterone D. Histamine E. Catecholamines

Рекомендована література:

1. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини, 2001. –С.422-426, 584-606.
2. Клінічна біохімія/За ред. О.П. Тимошенко, 2003. –С.120-139.
3. Біологічна хімія/ За ред. проф. Л.М. Вороніної, 2000. -С. 539-545.
4. Функціональна біохімія/А.Л. Загайко, Л.М. Вороніна, М.В. Волощенко та ін., 2010. –С. 58-72.
5. Клінічна біохімія/За ред. О.Я. Склірова, 2006, -С.303-316.
6. Мигаль Л.Я., Желтовська Н.І., Король Л.В., Шинкаренко Н.Р. Канальцеві ферменти сечі як індикатори уражень нирок у хворих на гіпертонічну хворобу//Лаб діагностика . -2006. – Т.35, №1. –С.28-32.
7. Функціональна біохімія/А.Л. Загайко, Л.М. Вороніна, М.В. Волощенко, 2010.–С. 73-90.
8. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018.–С.142-158.
9. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-2018. –С. 142-151.

Інформаційні ресурси

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf
2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу: <http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ЗАНЯТТЯ №5

(тестовий контроль знань із функціональної біохімії)

Науково-методичне обґрунтування теми. Вирішування тестових завдань, зокрема з бази даних ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація» дозволяє оцінити, напередодні складання Модульного контролю №2, рівень набутих студентами знань, з'ясувати які саме запитання викликають у них труднощі та потребують роз'яснення на консультаціях.

Основні компетенції: 1. Знати основи функціональної біохімії перетравлення основних харчових нутрієнтів та роль вітамінів і мікроелементів у харчовому раціоні людини; принципи гормональної регуляції метаболізму та функціонування органів і систем

організму людини, біохімію та патобіохімію печінки, нирок, нервової, сполучної, кісткової та м'язової тканин; хімічний склад крові, сечі, ліквору, шлункового соку та значення біохімічного дослідження біорідин для діагностики та моніторингу захворювань; основні етапи метаболізму ліків та основи фармацевтичної біохімії. 2. *Вміти* вирішувати тестові завдання з основ функціональної біохімії людини, зокрема з бази даних ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація. Іноземна мова професійного спрямування».

Завдання для самостійного опрацювання:

1. Опрацювати навчальний матеріал та тестові завдання кожної з тем навчального курсу «Функціональна біохімія».
2. Опрацювати тестові завдання (україномовні й англкомовні) з відкритої бази (2014) та буклетів попередніх років (2006-2019) ЛП «Крок-1. Фармація».

Рекомендована література

1. Яремій І.М., Мешишен І.Ф. Біологічна хімія для спеціальності „Клінічна фармація”. Навчальний посібник. – Чернівці: Медуніверситет, 2006. –247с.
2. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018.–230с.
3. Мешишен І.Ф., Яремій І.М. Клініко-біохімічні ситуаційні задачі. - Чернівці: Медик, 2005. - 84 с.
4. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-2018. –172с.
5. Яремій І.М., Геруш І.В., Кушнір О.Ю. Біологічна хімія. Тестові завдання англійською й українською мовами для студентів спеціальності «Фармація».-Чернівці: Медуніверситет, 2019. -172с.
6. Функціональна біохімія/А.Л. Загайко, Л.М. Вороніна, М.В. Волощенко, 2010. –С. 73-90.
7. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі: навч. посібник/ Т.І. Бондарчук, Н.М. Гринчишин, Л.І. Кобилінська та ін.; за ред. О.Я. Скларова, 2010. -360с.
8. Відкрита база тестових завдань із біологічної хімії до ЛП «Крок 1. Фармація».
9. Буклети тестових завдань ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація» та «Крок 1. Фармація. Іноземна мова професійного спрямування» (2006-2019).

Інформаційні ресурси

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf
2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу:<http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ЗАНЯТТЯ N 6

(підсумкове заняття модуля «Основи функціональної біохімії»)

Основні компетенції: 1. *Знати* основи функціональної біохімії перетравлення основних харчових нутрієнтів та роль вітамінів і мікроелементів у харчовому раціоні людини; принципи гормональної регуляції метаболізму та функціонування органів і систем організму людини, біохімію та патобіохімію печінки, нирок, нервової, сполучної, кісткової та м'язової тканин; хімічний склад крові, сечі, ліквору, шлункового соку та

значення біохімічного дослідження біорідин для діагностики та моніторингу захворювань; основні етапи метаболізму ліків та основи фармацевтичної біохімії. 2. *Вміти* вирішувати теоретичні завдання та клініко-ситуаційні задачі з основ функціональної біохімії людини.

ПЕРЕЛІК ТЕОРЕТИЧНИХ ПИТАНЬ ДО ПІДСУМКОВОГО КОНТРОЛЮ

Залікове заняття «Основи функціональної біохімії»

1. Предмет і задачі функціональної біохімії.
2. Хімічний склад живих організмів. Головні класи біомолекул, їх біологічна роль.
3. Вітамін В₁: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
4. Вітамін В₂: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
5. Вітамін В₆: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
6. Вітамін В₁₂: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
7. Вітамін В_с (В₉ або фолієва кислота): структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
8. Вітамін РР (нікотинова кислота): структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
9. Пантотенова кислота: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
10. Вітамін Н: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
11. Вітамін С: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
12. Вітаміни групи Р: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
13. Вітаміни групи А: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту та гіпервітамінозу.
14. Вітаміни групи D: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту та гіпервітамінозу.
15. Вітаміни групи Е: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
16. Вітаміни групи К: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту та гіпервітамінозу.
17. Вітаміни групи F: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
18. Вітамін U: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
19. Холін: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
20. Інозитол: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
21. Убіхінон: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
22. Оротова кислота: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
23. Ліпоева кислота: структура, біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту.
24. Роль води в організмі людини.
25. Макроелементи: біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту і надлишку в організмі.
26. Мікроелементи: біологічна роль, добова потреба, ознаки дефіциту і надлишку в організмі.
27. Біохімічні механізми перетравлення білків. Хімічний склад та біологічна роль компонентів шлункового і панкреатичного соків.
28. Біохімічні механізми перетравлення вуглеводів.
29. Біохімічні механізми перетравлення ліпідів. Роль панкреатичних ферментів та жовчних кислот.
30. Типи стеатореї.
31. Гормони, особливості дії, класифікація хімічною будовою.

32. Механізми транспорту гормонів кров'ю.
33. Рецептори гормонів: мембранні (іонотропні, метаботропні) та цитозольні рецептори.
34. Механізми дії гормонів. Мембранний механізм дії гормонів.
35. Мембранно-внутрішньоклітинний механізм дії гормонів через цАМФ, приклади.
36. Мембранно-внутрішньоклітинний механізм дії гормонів через систему Ca^{2+} /кальмодулін, приклади.
37. Мембранно-внутрішньоклітинний механізм дії гормонів через метаболіти фосфатидилінозитолі, приклади.
38. Цитозольний механізм дії гормонів, приклади.
39. Гормони гіпоталамо-гіпофізарної системи. Ліберини та статини гіпоталамуса. Механізм дії.
40. Гормони підшлункової залози. Інсулін - будова, біосинтез та секреція; вплив на обмін вуглеводів, ліпідів, амінокислот та білків.
41. Гормони підшлункової залози. Глюкагон, будова, механізм дії.
42. Паратгормон – будова, механізм гіперкальціємічної дії.
43. Кальцитонін – будова, вплив на обмін кальцію і фосфатів.
44. Структура, біосинтез та механізм дії тиронінів.
45. Синтез стероїдних гормонів з холестерину. Механізм дії.
46. Глюкокортикоїди, роль в регуляції глюконеогенезу, хвороба Іценко-Кушинга.
47. Статеві гормони: синтез, біологічна роль, механізм дії, застосування в медицині.
48. Альдостерон та натрійуретичні пептиди, будова, біологічна роль, механізм дії.
49. Катехоламіни: будова, біосинтез, механізм дії.
50. Мелатонін. Синтез, механізм дії.
51. Загальна характеристика та номенклатура ейкозаноїдів.
52. Біосинтез ейкозаноїдів, біологічні та фармакологічні властивості, клінічне застосування. Аспірин, як інгібітор синтезу простагландинів.
53. Гормони ШКТ.
54. Фізіологічні та біохімічні функції крові.
55. Дихальна функція еритроцитів. Транспорт кисню та діоксиду вуглецю. Біологічна роль кисню.
56. Види (гетерогенність) гемоглобінів, їх будова, функції.
57. Кислотно-основний стан організму людини. Буферні системи крові, функція легень і нирок.
58. Порушення кислотно-основного стану: метаболічні та респіраторні алколози і ацидоз, механізми їх виникнення.
59. Білки плазми крові та їх клініко-біохімічна характеристика.
60. Імуноглобуліни: структура, біологічні функції, механізми регуляції синтезу імуноглобулінів.

61. Біохімічні механізми імунодефіцитних станів: первинні (спадкові) та вторинні імунодефіцити; синдром набутого імунодефіциту людини.
62. Медіатори та гормони імунної системи; цитокіни (інтерлейкіни, інтерферони, білково-пептидні фактори регуляції росту та проліферації клітин).
63. Компоненти системи неспецифічної резистентності організму та тестові білки "гострої фази" запальних.
64. Ферменти плазми крові; значення в ензимодіагностиці захворювань внутрішніх органів, приклади.
65. Калікреїн-кінінова система.
66. Загальні поняття про згортальну та антизгортальну систему крові.
67. Роль вітаміну К в реакціях коагуляції (карбоксилювання глутамінової кислоти в γ -карбоксиглутамінову кислоту, роль в зв'язуванні кальцію).
68. Фібринолітична система крові. Лікарські засоби, що впливають на систему фібринолізу.
69. Біохімічні компоненти системи комплементу людини, механізм дії.
70. Неорганічні компоненти плазми.
71. Клініко-біохімічне та діагностичне значення змін вмісту сечовини, креатину, креатиніну, білірубіну.
72. Транспорт та депонування ліпідів. Утворення ліпопротеїнів крові.
73. Транспортні форми ліпідів крові: хімічний склад, апопротеїни.
74. Зміни ліпопротеїнів у процесі їх циркуляції в крові та клітинах.
75. Клініко-біохімічна характеристика первинних і вторинних ліпопротеїнемій за класифікацією ВООЗ.
76. Принципи лабораторної діагностики дисліпопротеїнемій.
77. Активні форми кисню, механізм утворення, біологічна роль.
78. Пероксидне окиснення ліпідів та біополімерів.
79. Антиоксидантна система крові.
80. Гомеостатична роль печінки в обміні речовин цілісного організму.
81. Вуглеводна функція печінки.
82. Ліпідрегулююча функція печінки.
83. Білкова функція печінки
84. Сечовино-утворювальна функція печінки.
85. Жовчоутворювальна функція печінки. Біохімічний склад жовчі.
86. Спадкові порушення обміну порфіринів (ензимопатії).

- 87.Пігментна функція печінки. Катаболізм гемоглобіну та утворення білірубину, форми білірубину.
- 88.Знешкодження білірубину в печінці та перетворення його в кишково-слизовому.
- 89.Патобіохімія жовтяниць. Жовтяниці новонароджених.
- 90.Типи реакцій біотрансформації чужорідних хімічних сполук у печінці.
- 91.Реакції мікросомального окислення; індуктори та інгібітори мікросомальних монооксигеназ.
- 92.Реакції кон'югації в гепатоцитах: біохімічні механізми, функціональне значення.
- 93.Біохімічні механізми сечоутворювальної функції нирок.
- 94.Роль нирок в регуляції електролітного складу та рН рідин організму.
- 95.Гормональні механізми регуляції водно-сольового обміну та функцій нирок.
- 96.Біохімічний склад сечі людини в нормі та за умов патологічних процесів.
- 97.Особливості функціонування нирок у пре- та постнатальний період.
- 98.Клініко-діагностичне значення аналізу складу сечі.
- 99.Біохімічний склад сечі дітей та новонароджених за умов норми та патологічних процесів; нефролітіаз.
100. Біохімічні процеси в легеневій тканині.
101. Сурфактант.
103. Біохімія м'язів: білки, вуглеводи, ліпіди.
104. Молекулярні механізми м'язового скорочення. Джерела АТФ.
105. Особливості біоенергетичних процесів у міокарді. Зміна активності ензимів плазми крові при гострому інфаркті міокарду.
106. Загальна характеристика морфології та біохімічного складу сполучної тканини.
- 107.Особливості морфології та біохімічного складу сполучної тканини у дітей.
108. Характеристика протеогліканів та глікозаміногліканів сполучної тканини. Колагенози та мукополісахаридози.
109. Хімічний склад і метаболізм кісткової тканини.
110. Біохімічні маркери ураження кісткової тканини.
111. Хімічний склад головного мозку, особливості амінокислотного складу.
112. Хімічний склад ліквору в нормі та при патології.
- 113.Нейромедіатори, їх хімічна будова, біологічна роль.
- 114.Нейрохімічні механізми дії психотропних засобів.
- 115.Біохімічні аспекти канцерогенезу.Онкомаркери.

ПЕРЕЛІК ПРАКТИЧНИХ ЗАВДАНЬ ДО ПІДСУМКОВОГО КОНТРОЛЮ

1. Принцип якісних реакцій на виявлення вітамінів групи В.
- 2.Принцип методу і клініко-діагностичне значення визначення активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази .
- 3.Принцип методу і клініко-діагностичне значення визначення активності альфа- амілази у сироватці крові.

4. Принцип методу і клініко-діагностичне значення визначення глюкози крові глюкозооксидазним методом (Городецького). Написати рівняння реакцій, що лежать в основі методу.
5. Принцип методу визначення глюкози в крові методом Хагедорна-Йенсена. Пояснити розбіжність в абсолютних значеннях вмісту глюкози в крові, отриманих різними методами дослідження.
6. Принцип методу і клініко-діагностичне значення виявлення глюкози в сечі реакціями Фелінга, Троммера. Написати рівняння.
7. Принцип методу виявлення глюкози в сечі за допомогою «Глюкотесту».
8. Характеристика кривих цукрового навантаження (одноразового та подвійного) в нормі та при патології.
9. Вивчення кінетики дії ліпази підшлункової залози. Які сполуки в організмі активують ліпазу? Проілюструйте відповідь результатами практичної роботи.
10. Принцип методу і клініко-діагностичне значення виявлення ацетону (кетонів) в сечі (реакціями з нітропрусидом натрію та хлоридом заліза). Виявлення кетонів в сечі експрес-методом.
11. Клініко-діагностичне значення визначення вмісту холестерину в крові людини. Принцип методу Ліberman-Бурхард визначення вмісту холестерину.
12. Принцип методу і клініко-діагностичне значення визначення аміаку в сечі.
13. Принцип методу і клініко-діагностичне значення визначення сечовини в крові та сечі кольоровою реакцією з діацетилмонооксидом. Написати реакції утворення сечовини в організмі.
14. Принцип методу і клініко-діагностичне значення визначення вмісту сечової кислоти в біологічній рідині з реактивом Фоліна.
15. Пояснити механізм протипухлинної дії антибіотиків. Чи всі антибіотики можуть бути використаними як протипухлинні? Поясніть механізм дій афідіколіну, актиноміцину D.
16. Принцип методів виявлення білково-пептидних гормонів (біуретова реакція, реакція з сульфосаліциловою кислотою). Наведіть приклади білкових і пептидних гормонів. За якими механізмами вони будуть діяти?
17. Яким методом можна виявити метаболіти гормонів стероїдної природи? Який механізм дії у гормонів цієї групи?
18. Принцип методу виявлення адреналіну хлоридом заліза (III). Яка хімічна природа адреналіну та механізм його дії?
19. Принцип методу виявлення йодовмісних гормонів. Наведіть приклади гормонів цієї групи і поясніть механізм їх дії.
20. Поясніть і порівняйте механізм протизапальної дії аспірину та глюкокортикоїдів.
21. Принцип методу і клініко-діагностичне значення визначення кислотності шлункового вмісту: загальної кислотності, вільної та зв'язаної соляної кислоти.
22. Принцип методу і клініко-діагностичне значення виявлення патологічних компонентів у шлунковому соці (молочної кислоти, "кров'яних пігментів", жовчі). При яких патологічних станах в шлунку вони виявляються?
23. Виявлення насиченості організму вітаміном C. Принцип методу.
24. Поясніть механізм антиоксидантної дії жиророзчинних вітамінів.
25. Принцип методу і клініко-діагностичне значення визначення вмісту білка та його фракцій у сироватці крові.

26. Принцип методу і клініко-діагностичне значення визначення гемоглобіну в крові. Діагностичне значення глікозильованого гемоглобіну.
27. Принцип методу і клініко-діагностичне значення визначення бета-ліпоротейнів у сироватці крові. Діагностика ліпопротеїнемій.
28. Характеристика основних функціональних проб печінки.
29. Оцінювання детоксикаційної функції печінки за утворенням гіпурової кислоти (проба Квіка).
30. Принцип методу і клініко-діагностичне значення визначення білірубину та його фракцій в сироватці крові.
31. Диференційна діагностика жовтяниць.
32. Диференційна діагностика стеаторей.
33. Принцип методу і клініко-діагностичне значення визначення креатиніну в сечі кольоровою реакцією Яффе. Діагностичне значення визначення креатину в сечі.
34. Біохімічні показники крові, що використовуються для діагностики інфаркту міокарда.
35. Принцип методу і діагностичне значення визначення кількості сіалових кислот в крові.
36. Принцип методу і клініко-діагностичне значення виявлення патологічних компонентів сечі (білка, глюкози, крові, ацетонових тіл, жовчних пігментів, альфа-амілази).

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Базова

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія.- Київ-Вінниця: Нова книга, 2007. – 656 с.
2. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної.-К.: Медицина, 2000.-608с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 744с.
4. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії: Навчальний посібник. -Чернівці: медуніверситет, 2018. –230с.
5. Клінічна біохімія. Підручник/За ред. О.Я.Склярова.-К.: Медицина, 2006.-432с.
6. Функціональна біохімія: Навч. посіб. для студ. вищ.фармац. навч. закл. і фармац.ф-тів вищ.медичн.навч.закл. IV рівня акредитації/А.Л.Загайко, Л.М. Вороніна, М.В. Волощенко та ін. –Х.: НФаУ, 2010. -220с.
7. Клінічна біохімія/За ред. О.П.Тимошенко. –Х.: Вид-во НФаУ, 2003. -239с.
8. Яремій І.М., Мешишен І.Ф. Біологічна хімія для спеціальності «Фармація». –Чернівці: Медуніверситет, 2012. -507с.
9. Яремій І.М., Геруш І.В., Мешишен І.Ф., Григор'єва Н.П., Ленга Е.Л. Навчально-методичні матеріали з біологічної хімії (для самостійної роботи студентів спеціальності «Фармація», заочної форми навчання). –Чернівці: Медуніверситет, 2014. -336с.
10. Функціональна біохімія. Підручник для студентів стоматологічного факультету (видання друге)/За ред. Л.М. Тарасенко. –Вінниця: Нова книга, 2007.-384с.
11. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі: навч. посібник/ Т.І. Бондарчук, Н.М. Гринчишин, Л.І. Кобилінська та ін.; за ред. О.Я. Склярова. –К.: ВСВ «Медицина», 2010. -360с.
12. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами): Навчальний посібник/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-Чернівці: Медуніверситет, 2018. –172с.

Допоміжна

1. Яремій І.М., Геруш І.В., Кушнір О.Ю. Біологічна хімія. Тестові завдання англійською й українською мовами для студентів спеціальності «Фармація».-Чернівці: Медуніверситет, 2019. -172с.
2. Біохімія ензимів. Ензимодіагностика. Ензимопатологія. Ензимотерапія.: Посібник/Скляр О., Сольські Я., Великий М., Фартушок Н., Бондарчук Т., Дума Д. –Львів: Кварт. -2008. -218с.
- 3.Яремій І.М., Мешишен І.Ф. Біологічна хімія для спеціальності „Клінічна фармація”. Навчальний посібник. – Чернівці: Медуніверситет, 2006. –247с.
- 4.Мешишен І.Ф., Яремій І.М. Клініко-біохімічні ситуаційні задачі. - Чернівці: Медик, 2005. - 84 с.
5. Мешишен І.Ф., Яремій І.М. Особливості обміну речовин у дітей. –Чернівці:ПП Місікевич, 2004. -112с.
8. Буклети тестових завдань ліцензійного іспиту «Крок-1. Фармація».
9. Тестові завдання з біоорганічної та біологічної хімії/І.В.Геруш, І.Ф.Мешишен, Н.П.Григор'єва, Н.В.Давидова, І.М.Яремій, К.Г.Ташук, К.М.Хлус, М.В.Дікал, І.В.Лопушинська, О.Ю.Кушнір, Е.Л.Ленга/за загальною редакцією доц. І.В.Геруша: Навчальний посібник.–Чернівці:БДМУ, 2013.-142с.
10. Біологічна хімія: тести та ситуаційні задачі: навч. посібник/ Т.І. Бондарчук, Н.М. Гринчишин, Л.І. Кобилінська та ін.;за ред.О.Я.Склярова.–К.:ВСВ «Медицина»,2010.-360с.
11. Murray R.K. Granner D.K., Rodwell V.W. Harper's illustrated biochemistry.-The McGraw-Hill Companies, Inc., 2006.-698p.
12. Lehninger. Principles of Biochemistry. 4 ed. –Freeman, 2004. -1120p.

Інформаційні ресурси

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf
2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу:<http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.
3. <http://oli.cmu.edu/courses/free-open/biochemistry-course-detalis>
- 4.<http://www.learnerstv.com/Free-medical-Video-lectures-ltv041-Page1.htm>

Методичні вказівки для самостійної позааудиторної роботи студентів із курсу «Функціональна біохімія»

ТЕМА 1: "ВІТАМІНОПОДІБНІ РЕЧОВИНИ. АНТИВІТАМІНИ"

Актуальність теми: За біологічними функціями вітаміноподібні речовини близькі до вітамінів, але вони потрібні організму в значно більших кількостях. Знання даної теми допоможе майбутнім фармацевтам у вивченні біохімічних механізмів дії препаратів вітаміноподібних речовин, а також в розумінні причин вітамінної недостатності за дії антивітамінів та можливі шляхи застосування останніх як терапевтичних засобів.

Тривалість заняття: 5 годин

Основні компетенції: Знати: хімічну будову та біологічну роль основних вітаміноподібних речовин; основні причини розвитку гіповітамінозів за дії антивітамінів. Вміти: виходячи з будови, вміти спрогнозувати можливість антивітаміної дії лікарського засобу. Засвоїти практичні навички: розрізняти типи гіповітамінозів та вміти призначити адекватне етіологічне лікування;

Базові знання:

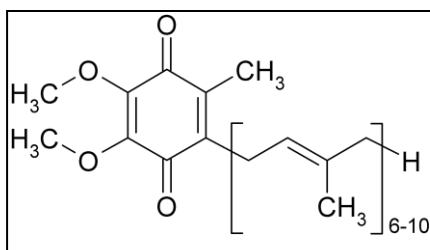
Дисципліна	Отримані навички
Органічна хімія	Записувати формули основних вітаміноподібних речовин.

Контрольні питання:

1. Убіхінон (кофермент Q): хімічна будова, біологічна роль.
2. Холін (вітамін B₄): хімічна будова, біологічна роль.
3. Інозитол (вітамін B₈): хімічна будова, біологічна роль.
4. Ліпоєва кислота: хімічна будова, біологічна роль.
5. Карнітин: хімічна будова, біологічна роль.
6. Пангамова кислота: хімічна будова, біологічна роль.
7. Вітамін U: хімічна будова, біологічна роль.
8. Оротова кислота: хімічна будова, біологічна роль.
9. Параамінобензойна кислота: хімічна будова, біологічна роль.
10. Антивітаміни.

Конспект теми:

Вітаміноподібні речовини частково синтезуються в організмі, але вони потрібні в значно більших кількостях. Тому, вони надходять у організм людини з харчовими продуктами, а також синтезуються у тканинах організму. До вітаміноподібних речовин належать: убіхінон, холін, інозитол, ліпоєва кислота, карнітин, пангамова кислота, S-метилметіонін (вітамін U), оротова кислота, параамінобензойна кислота.



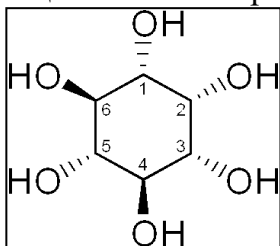
УБІХІНОН (кофермент Q) знаходиться тільки в мітохондріях клітин та аналогічних їм структурах бактерій. Він розчинний у ліпідній фракції мембрани і бере участь у перенесенні протонів та електронів у електронно-транспортному (дихальному) ланцюгу мітохондрій (приєднуючи протони та електрони перетворюється на гідрохінон, який передає електрони на цитохром b, а протони «перекачує» у міжмембранний простір і окиснюється до убіхінону). Саме убіхінон є тим основним компонентом дихального ланцюга мітохондрій, який створює з зовнішнього боку внутрішньої мембрани мітохондрій градієнт концентрації протонів. Убіхінон може брати участь у перенесенні одного або двох електронів, перетворюючись відповідно на семи- або гідрохінон. У організмі людини здійснюється повний синтез убіхінону з мевалонової кислоти та продуктів обміну фенілаланіну. Крім того убіхінон міститься в яловичині, арахісі, кунжуті, соєвій олії, броколі, кольоровій капусті. Клінічних ознак нестачі убіхінону в організмі людини не виявлено, проте убіхінон іноді застосовують у медицині (є ефективним при лікуванні серцевої недостатності, м'язових дистрофій, деяких форм анемії в дітей).

Також кофермент Q є антиоксидантом і, на відміну від інших антиоксидантів, регенерується організмом. Крім того він здатен відновлювати антиоксидантну активність вітаміну E – α -токоферолу. Антиоксидантна дія коферменту Q обумовлена головним чином його відновленою формою (Co QH₂).

ХОЛІН (вітамін B₄) – триметиламіноетанол. Холін входить до складу фосфатидилхоліну (лецитину) – основного ліпиду клітинних мембран. В організмі людини залишок холіну синтезується в складі фосфатидилхоліну.

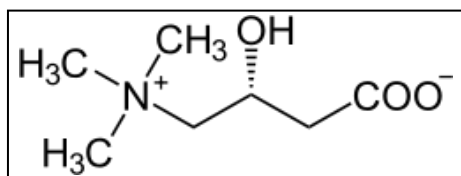
Холін – важливий ліпотропний фактор (забезпечує синтез фосфоліпиду фосфатидилхоліну). Донором метильних груп для синтезу холіну є активна форма метіоніну. При нестачі білку в їжі розвивається вторинна холінова недостатність, яка проявляється жировою інфільтрацією печінки, геморагічною дегенерацією нирок, порушенням згортання крові. Холін входить до складу ацетилхоліну (медіатор ЦНС). Він також бере участь у реакціях трансметилування під час синтезу метіоніну, фосфоліпідів, пуринових і піримідинових нуклеотидів. Основним харчовим джерелом холіну для людини є м'ясо, печінка, нирки, капуста, злакові. Добова потреба для дорослої людини: 250-600 мг. Частина потреб організму в холіні задовольняється за рахунок його утворення мікрофлорою кишечника. У практичній медицині його використовують як ліпотропний фактор для запобігання жирової інфільтрації печінки, при токсичному гепатиті тощо.

ІНОЗИТОЛ (вітамін B₈) – за хімічною структурою є шестиатомним циклічним спиртом, похідним циклогексану. Найбільше його міститься в печінці,



м'ясі, яєчному жовтку, зеленому горошку, грибах, картоплі, хлібі. На добу людині потрібно приблизно 1-1,5 г інозитулу. Вітамінну дію проявляє лише один із багатьох ізомерів – міоінозит (у м'язах) та фітин (сіль інозитфосфорної кислоти). Інозитол входить до складу фосфоінозитолів усіх тканин (особливо його багато в мозку). Інозитол є ліпотропним фактором. При його нестачі розвивається жирове переродження печінки. У медицині використовують як ліпотропний фактор, а також для лікування м'язових дистрофій.

ЛІПОЄВА КИСЛОТА (вітамін N) – буває в окисненій і відновленій формах, бере участь у окисно-відновних реакціях (є коферментом деяких оксидоредуктаз). Амід ліпоєвої кислоти бере участь у окиснювальному декарбоксилюванні піровиноградної кислоти та α -кетоглутарату, кетокислот з розгалуженими ланцюгами. Надходить у організм ліпоєва кислота з такими продуктами як дріжджі, м'ясо, молоко. Нестачу ліпоєвої кислоти може спричинити отруєння солями арсену. У медицині її застосовують у лікуванні хворих на цукровий діабет, із ураженням печінки.



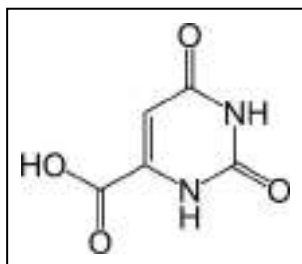
КАРНІТИН (вітамін B_t) за хімічною природою є гама-триметиламін-бета-гідроксимасяною кислотою. Карнітин сприяє β -окисненню в організмі людини вищих жирних кислот, оскільки забезпечує їх перенесення через мембрану до матриксу мітохондрії. Припускають, що він бере участь у реакціях трансметилування. Дефіцит карнітину спостерігається при деяких ураженнях

скелетних м'язів. Найбільше карнітину міститься в м'ясі. Його добова потреба близько 500 мг. У організмі людини він синтезується з лізину і γ -бутиробетайну. Призначають препарати L-карнітину для стимуляції роботи м'язів, для покращення трофіки серцевого м'язу та зовнішньосекреторної функції підшлункової залози.

ПАНГАМОВА КИСЛОТА (вітамін B₁₅, антианоксичний) за хімічною структурою є ефіром глюконової кислоти і диметилгліцину. Вважають, що вона може служити донором метильних груп, тому має ліпотропну активність. Пангамова кислота активує окиснювальні процеси в організмі, має здатність зменшувати токсичну дію, викликану алкоголем, хлорорганічними сполуками, антибіотиками тетрациклінового ряду. Окрім того, вона сприяє біосинтезу холіну, метіоніну, креатину. Вперше виділена Ернстом Т. Кребсом з насіння абрикос. Джерелом надходження пангамової кислоти в організм є печінка, насіння рослин, дріжджі тощо. Застосовують пангамову кислоту в медицині (у дозах 100-300 мг/добу) як ліпотропний фактор при жировій інфільтрації печінки, атеросклерозі.

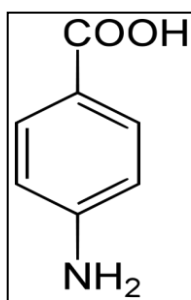
ВІТАМІН U (S-метилметіонін, противиразковий фактор) міститься у великій кількості в свіжому соці капусти, з якого був виділений у кристалічному вигляді. Окрім свіжої капусти, ця вітаміноподібна речовина міститься також у петрушці, редьці, цибулі, перці, фруктах. Вітамін U застосовується для лікування виразки шлунка, дванадцятипалої кишки та гастритів, оскільки стимулює загоєння виразки, зменшує болі та покращує загальний стан хворих. Він служить донором метильних груп і, подібно до дії метіоніну, сприяє синтезу фосфатидилхоліну, креатину тощо.

ОРОВА КИСЛОТА (вітамін B₁₃, фактор росту) – похідне піримідину. Вона синтезується в організмі людини з аспарагінової кислоти та карбамоїлфосфату як проміжний метаболіт синтезу піримідинових нуклеотидів.



Завдяки цьому вона стимулює синтез нуклеїнових кислот і білків, поділ клітин і розвиток тваринних і рослинних організмів. Її анаболічна дія проявляється в присутності вітаміну B₁₂ і фолієвої кислоти. При спадковому дефіциті оротатфосфорибозилтрансферази (фермент, який перетворює оротову кислоту на уридинмонофосфат) розвивається оротатацидурия. При цьому захворюванні в дітей спостерігається «піримідиновий голод», посилена екскреція з сечею оротової кислоти, розвивається анемія, яка не лікується ферумвмісними препаратами та препаратами антианемічних вітамінів. Дещо покращує стан дітей постійне введення їм препаратів уридину. Оротову кислоту застосовують у медицині для стимулювання росту недоношених дітей, при м'язових дистрофіях, після інфаркту.

ПАРААМІНОБЕНЗОЙНА КИСЛОТА (ПАБК) не є вітаміном для людини.



Проте, вона використовується мікроорганізмами кишечника для синтезу фолієвої кислоти, яка, як відомо, є необхідною як мікроорганізмам, так і людині (антианемічний вітамін). При надходженні в організм людини сульфаніламідних препаратів (структурні аналоги ПАБК) порушується вироблення мікроорганізмами фоліацину, внаслідок чого пригнічується ріст і розвиток мікроорганізмів.

АНТИВІТАМІНИ

Антивітаміни – речовини, що здатні пригнічувати дію вітамінів і викликати стан авітамінозу навіть за умов достатнього забезпечення організму вітамінами. Ці речовини найчастіше блокують активні центри ферментів, витісняючи з них відповідні вітаміни, що виконували функцію коферментів. Деякі антивітаміни зв'язують вітаміни в ШКТ, інші – викликають їх хімічну модифікацію. Антивітаміни можна розділити на дві групи: 1) речовини, які структурно подібні до нативних вітамінів (у більшості випадків, такі речовини конкурентно інгібують активності ферментів, у активних центрах яких містяться активні (коферментні) форми тих вітамінів, структурними аналогами яких є ці речовини); 2) речовини, що відрізняються за структурою від вітамінів, але здатні викликати їх хімічну модифікацію, а отже – пригнічувати їх біологічну дію. Наприклад, тіаміназа (фермент, який гідролізує тіамін) та аскорбатоксидаза (фермент, що руйнує аскорбінову кислоту – вітамін С), авідин (міститься в сирому яєчному білку) зв'язує в кишечнику біотин у біологічно неактивний комплекс.

Табл. ЗАСТОСУВАННЯ АНТИВІТАМІНІВ

Назва вітаміну	Антивітаміни	Механізм дії	Застосування
<i>B₁</i>	Гідрокситіамін, піритіамін	Заміщення коферментів	Експериментальний гіповітаміноз
<i>B₂</i>	Дихлоррибофлавін	Заміщення коферментів	Експериментальний гіповітаміноз
<i>ПАБК</i>	Сульфаніламід	Заміщення коферменту	Лікування інфекцій, викликаних ПАБК-залежними мікроорганізмами
<i>B₆</i>	Дезоксипіридоксин	Заміщення коферменту	Експериментальний гіповітаміноз
<i>B₆</i>	Ізоніазид	Зв'язування коферменту	Лікування туберкульозу
<i>РР</i>	Ізоніазид	Заміщення коферменту	Лікування туберкульозу
<i>B₅</i>	Гомопантотенова кислота	Заміщення коферменту	Експериментальний гіповітаміноз
<i>B₁₀</i>	Аміноптерин, метотрексат	Заміщення коферменту	Цитостатик, лікування лейкозів
<i>К</i>	Дикумарол	Пригнічення синтезу протромбіну	Антикоагулянт

Структурно подібні до вітамінів антивітаміни є антиметаболітами, оскільки при їх взаємодії з апоферментом утворюються неактивні ферментні комплекси, які не здатні до продовження реакції. Деякі з них застосовуються в медицині: дикумарол (антагоніст вітаміну К) застосовується для пригнічення згортання крові з метою профілактики тромбозів; сульфаніламід, як антагоніст ПАБК – для лікування інфекційних захворювань; птеридини (антивітаміни фоліацину) – для лікування лейкозів; гідрозид ізонікотинової кислоти (ізоніазид, антивітамін піридоксину) – для лікування туберкульозу.

Матеріали для самоконтролю:

1. Хворому на туберкульоз легень призначили тривалий курс лікування ізоніазидом. Через деякий час хворий звернув увагу на підвищене лущення шкіри, дерматит, випадіння волосся. Причиною даного стану є:

A. Гіповітаміноз В₆; **B.** Гіповітаміноз В₁₂; **C.** Гіповітаміноз В₂;

D. Гіповітаміноз В₅; **E.** Гіповітаміноз В₁₀.

2. Після курсу основної терапії пацієнту з виразковою хворобою ДПК лікар як допоміжну терапію запропонував вживати сік зі свіжої капусти. Вміст якої речовини у соці буде сприяти загоєнню виразок?

A. Вітамін U; **B.** Вітамін С; **C.** Вітамін К;

D. Пантотенова кислота; **E.** Вітамін В₁.

3. Хворий звернувся до дерматолога зі скаргами на почервоніння та лущення шкіри. З анамнезу відомо, що останнім часом хворий у великій кількості вживав сирі курячі яйця. Недостатністю якого вітаміну викликаний дерматит?

A. Вітаміну Н; **B.** Вітаміну А; **C.** Вітаміну В₆;

D. Вітаміну Е; **E.** Вітаміну К.

4. Убіхінон є компонентом дихального ланцюга мітохондрій, який створює з зовнішнього боку внутрішньої мембрани мітохондрій градієнт концентрації протонів. В організмі людини убіхінон може синтезуватися з:

A. Мевалонової кислоти; **B.** Урсодезоксихолевої кислоти;

C. Сіалових кислот; **D.** Амінокислот; **E.** Холестерину.

5. Унаслідок аварії на виробництві до лікарні доставлено потерпілого з ознаками отруєння солями арсену. Зниження активності якого класу ферментів необхідно очікувати?

A. Оксидоредуктаз; **B.** Гідролаз; **C.** Трансфераз; **D.** Ліаз; **E.** Ізомераз.

6. Відомо, що для деяких вітамінів властива антиоксидантна дія. При цьому вони можуть діяти синергічно або підтримувати один одного в активному стані. Антиоксидантну активність якого з вітамінів здатен відновлювати коензим Q?

A. Вітаміну Е; **B.** Вітаміну Р; **C.** Вітаміну А;

D. Вітаміну С; **E.** Вітаміну К.

7. Нейромедіатори – речовини різної хімічної природи, які забезпечують передачу нервових імпульсів у синапсах нервової системи. Який нейромедіатор синтезується з вітаміну В₄?

А. Ацетилхолін; **В.** Гама-Аміномасляна кислота; **С.** Дофамін;

Д. Норадреналін; **Е.** Серотонін;

8. У хворого діагностовано гіповітаміноз вітаміну РР. Вкажіть, зниження активності яких ферментів з класу оксидоредуктаз при цьому ймовірне?

А. НАД і НАДФ-залежних дегідрогеназ; **В.** ФМН і ФАД-залежних дегідрогеназ;

С. Піруватдекарбоксилази; **Д.** Амінотрансфераз; **Е.** Цитохромоксидази.

9. У 1905 році з коров'ячого молока було виділено оротову кислоту (вітамін В₁₃). Пізніше було встановлено, що в організмі людини вона є одним із проміжних продуктів синтезу:

А. Піримідинових нуклеотидів; **В.** Пуринових нуклеотидів;

С. Холестерину; **Д.** Глюкози; **Е.** Амінокислот.

10. Рівень синтезу АТФ залежить від рівня надходження жирних кислот всередину мітохондрій. Яка з нижченазваних речовин сприяє транспорту довголанцюгових жирних кислот в мітохондрії через їх внутрішню мембрану?

А. Карнітин; **В.** Холін; **С.** Ацетил-КоА; **Д.** Креатин; **Е.** Лактат.

Рекомендована література:

1. Біохімія: підручник/ за загальною редакцією проф. А.Л. Загайка, проф. К.В.Александрової. –Х.: Вид-во «Форт», 2014. – С.575-580, 592-594.

2. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини, 2002. –С. 110-153.

3. Губський Ю.І. Біологічна хімія. – 2000. – С.98, 121,122,177,243,261,408, 418,488-499.

4. Функціональна біохімія/За ред. Л.М. Тарасенко. –Вінниця:Нова книга, 2007.-С.203-204.

5. Яремій І.М., Мещишен І.Ф. Біологічна хімія для спеціальності «Фармація», 2012. -С. 316-326.

6. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018. –С.66-73.

7. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-2018. –С. 110-128.

Інформаційні ресурси

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf

2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу:<http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

ТЕМА №2:"ГОРМОНИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Актуальність теми: Гастроентеропанкреатична ендокринна система – відділ ендокринної системи, що представлений розсіяними в різних органах травної системи ендокринними клітинами (апудоцитами) та пептидергічними нейронами, котрі продукують пептидні гормони. Знання особливостей синтезу та біологічних ефектів гормонів дифузної ендокринної системи (APUD-системи) дасть змогу встановити причини гормональних порушень при ураженнях різних відділів гастроінтестинального тракту та шляхи їх лікування.

Тривалість заняття: 5 годин.

Основні компетенції: Знати: механізми стимуляції синтезу та вплив на організм основних гормонів шлунково-кишкового тракту. Вміти: за клінічними симптомами виявити порушення синтезу та секреції гормонів ШКТ. Засвоїти практичні навички: розв'язок клініко-ситуаційних завдань.

Базові знання:

Дисципліна	Отримані навички
Нормальна фізіологія	Основи функціонування органів ШКТ та APUD-системи
Фармацевтична хімія	Препарати гормонів ШКТ

Контрольні питання:

1. Поняття про дифузну ендокринну систему.
2. Біологічні ефекти гастрину.
3. Біологічні ефекти секретину.
4. Біологічні ефекти холецистокініну.
5. Біологічні ефекти шлункового інгібуючого пептиду.

Конспект теми:

ШКТ – це найбільший ендокринний орган. Серед клітин циліндричного епітелію, через які відбувається всмоктування, і екзокринних секреторних клітин, які виділяють свій вміст у просвіт шлунка чи кишечника, розміщені високоспеціалізовані клітини, які приймають сигнал із просвіту ШКТ від певних складових частин їжі. Ці сигнали передаються всередину клітин, що викликає звільнення депонованих у гранулах гормонів через протилежний бік клітин безпосередньо у кров. Гормони разносяться до клітин-мішеней і викликають відповідний біологічний ефект. Зокрема, вони надходять у підшлункову залозу і сенсibiliзують відповідні ендокринні клітини шлунка і кишечника, здатні „брати пробу” із вмісту травного тракту і „попереджувати” відповідні ендокринні клітини підшлункової залози про необхідність наступної роботи (Я.І. Гонський та співавт., 2001). Дифузна ендокринна система шлунково-кишкового тракту нараховує до 16 типів ендокринних клітин, які продукують більше 20 нейропептидів і пептидних гормонів (енкефаліни, гастрин, секретин, холецистокінін, гастринвивільнюючий пептид, панкреатичний поліпептид, шлунковий інгібуючий пептид, вазоактивний інтестинальний пептид, мотилін, інсулін, глюкагон, соматостатин, нейротензин).

За своєю хімічною природою гастроінтестинальні гормони є пептидами, які складаються з 4-50 і більше залишків амінокислот. Більшість із них синтезуються у вигляді прогормонів і після обмеженого протеолізу з них утворюються справжні гормони. Доведено, що окремі гастроінтестинальні регуляторні пептиди після

біосинтезу в ендокринних клітинах надходять не тільки в кров (гормональний ефект), але й у просвіт травного тракту з травними секретами: гастрин у складі шлункового соку, соматостатин – з панкреатичним соком.

ГАСТРИН синтезується G-клітинами слизової оболонки антральної частини шлунку і в криптах, ворсинках, брунерових залозах дванадцятипалої кишки. Антральні G-клітини синтезують переважно сімнадцятиамінокислотну молекулу гастрину, яка біологічно найбільш активна, а дуоденальний гастрин людини – це 34-амінокислотний пептид із значно меншою біологічною дією, ніж антральний пептид. Гастрин стимулює функціональну активність обкладкових і головних клітин фундальної слизової оболонки шлунка, викликаючи приріст дебіту соляної кислоти і пепсину.

Секреція гастрину підвищується у відповідь на холінергічну (блукаючий нерв) та меншою мірою на симпатичну стимуляцію шлунку. Також секреція гастрину підвищується інсуліном, гістаміном, наявністю в хімусі шлунку олігопептидів та вільних амінокислот. Також секреція гормону підвищується при гіперкальціємії. Пригнічується секреція гастрину високим рівнем соляної кислоти в шлунку, простагландинами E, ендорфінами та енкефалінами, аденозином, кальцитоніном.

ГРЕЛІН — пептидний гормон, що має властивості гонадоліберину й інші метаболічні та ендокринні функції. Був відкритий наприкінці XX століття (про відкриття греліну повідомили Масаясу Коїджима і його колеги в 1999 році).

Прогормон греліну продукується в основному P/D1-клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунку.

Рівень греліну перед прийомами їжі збільшується, а після прийомів їжі зменшується. Вважається, що він взаємно доповнює гормон лептин, що синтезується у жировій тканині та викликає відчуття ситості. При деяких бариатричних операціях (бандажування шлунку) рівень греліну у хворих зменшується, викликаючи відчуття ситості перш, ніж це звичайно відбувалося б у здорових людей. Грелін також виробляється в дугоподібному ядрі гіпоталамуса, де він стимулює секрецію гормону росту у передній долі гіпофіза. Рецептори греліну експресуються нейронами в дугоподібному ядрі й вентромедіальному гіпоталамусі. Рецептор в гіпоталамусі зв'язаний з G-білком (GPCR), колись відомий як рецептор GHS (рецептор стимулятора секреції гормону росту). Грелін відіграє значну роль у нервовій системі, особливо в роботі гіпокампа, і важливий для пізнавальної адаптації в умовах середовища, що змінюються, й під час процесу вживання їжі. Не так давно було доведено, що грелін сприяє активізації ендотеліальної ізоформи синтази оксиду азоту в сигнальному каскаді, що залежить від різних кіназ, включаючи АКТ. Грелін існує в гормонально неактивній (чистий пептид) і активній (октаноіл-грелін) формі.

Механізм дії. Грелін був відкритий як перший циркулюючий гормон голоду. Гормон голоду й синтетичний міметичний грелін (стимулятор секреції гормону росту) збільшують кількість прийнятої їжі й масу жиру, діючи на рівні гіпоталамуса. Вони активізують клітини в дугоподібному ядрі, які викликають апетит, активізуючи нейропептид Y (NPY). Грелін-реактивність це і лептин-, і нейрочутливість до інсуліну. Грелін також активізує мезолімбичний холінергічно-

допамінергічний зв'язок поживних речовин. У ембріонів грелін виробляється легенями і стимулює їхній ріст.

Рівні греліну в плазмі крові у людей, що страждають ожирінням нижчий, ніж у більш худих людей, крім випадків **синдрому Прадера-Віллі** (спадкове поєднання розумової відсталості, низького зросту, ожиріння, гіпотонії м'язів). У людей, що страждають на анорексію — розлад харчової поведінки — спостерігається високий рівень греліну в плазмі крові, порівняно з дуже худими людьми і людьми з нормальною комплекцією. Це доводить, що грелін відіграє важливу роль як і в розвитку анорексії, так і при ожирінні.

СЕКРЕТИН — пептидний гормон, що синтезується S-клітинами слизової оболонки тонкої кишки і бере участь в регуляції секреторної функції підшлункової залози. В лабораторії І.П. Павлова в 1895 році студентом Військово-медичної академії І.Л. Долинським був проведений експеримент, в результаті якого він встановив, що введення кислоти в двенадцятипалу кишку (ДПК) викликає значну секрецію підшлункової залози. В січні 1901 року англійські фізіологи Уільям Бейліс і Ернест Старлінг повторили дослід Долинського і зробили висновок, що існує певна речовина, що виділяється ДПК, яка стимулює секрецію підшлункової залози. В наступному, 1902 році ця речовина була виділена і названа *секретином*.

Секретин складається з 27 амінокислотних залишків. Близьку до секретину структуру (гомологічні з ним) має цілий ряд пептидних гормонів, що утворюються разом з секретином *сімейство секретину*: вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП), гіпофізарний-активуючий пептид (РАСАР), глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГІП), глюкагон, глюкагоноподібний пептид-1, кальцитонін, кальцитонін ген-зв'язаний пептид, паратгормон, кортикотропін-релізінг фактор, релізінг-фактор гормону росту і, можливо, інші.

S-клітини, які розміщені в слизовій оболонці ДПК і в проксимальному відділі худі кишки (і в значно меншій кількості в дистальній частині тонкої кишки) секретують поліпептид просекретин, неактивний попередник секретину, який перетворюється на секретин під дією соляної кислоти шлункового соку (при $\text{pH} < 4$). Стимуляторами продукції секретину також є жирні кислоти, етанол, компоненти спецій, жовчні кислоти.

Всмоктуючись в кров, секретин досягає підшлункової залози, в якій посилює секрецію води та електролітів, переважно бікарбонату. Збільшуючи об'єм соку підшлункової залози, секретин не впливає на утворення залозою ферментів. Цю функцію виконує холецистокінін. Секретин є блокатором продукції соляної кислоти парієтальними клітинами шлунку.

Основний ефект секретину — стимуляція продукції епітелієм жовчних, панкреатичних протоків і бруннеровських залоз бікарбонатів, забезпечуючи, таким чином, до 80 % секреції бікарбонатів у відповідь на надходження їжі. Цей ефект опосередкований через секрецію холецистокініну і це призводить до збільшення продукції жовчі, до стимуляції скорочення жовчного міхура та кишківника і до збільшення секреції кишкового соку.

У плазмі крові здорової людини концентрація секретину 29-45 нг/л. Період його напіврозпаду – близько 3 хвилин. Деградує секретин, в основному, в нирках.

ХОЛЕЦИСТОКІНІН (раніше мав назву **панкреозимін**) — нейропептидний гормон, виробляється І-клітинами слизової оболонки дванадцятипалої кишки і проксимальним відділом порожньої кишки. Відкритий у 1928 році Е.К. Айві та Е. Олдбергом.

У слизовій оболонці тонкої кишки виявлено 3 молекулярні форми холецистокініну, що відрізняються за кількістю амінокислотних залишків (холецистокінін-8, холецистокінін-12 і холецистокінін-33).

Холецистокінін виступає медіатором в різноманітних процесах, що відбуваються в організмі, в тому числі і травлення. Крім того холецистокінін виступає регулятором поведінкових фізіологічних актів. Проявляє властивості антидепресантів. Має відношення до емоцій страху та до патогенезу шизофренії. Впливає на харчову поведінку людини, викликаючи відчуття ситості та контролюючи апетит.

Низькомолекулярні форми холецистокініну інактивуються при першому проходженні через печінку, в той час як високомолекулярний холецистокінін потрапляє з печінки в кровотік. Концентрація холецистокініну в крові здорової людини 5-800 нг/л. з током крові холецистокінін може потрапляти через нирки в сечу, зберігаючи при цьому свою біологічну активність (урохолецистокінін).

В органах ШКТ холецистокінін продукується І-клітинами дванадцятипалої та худой кишки. Крім того, холецистокінін виявлений в панкреатичних острівцях і різних кишкових нейронах. Стимуляторами секреції холецистокініну є білки, жири, особливо ті, до складу яких входять жирні кислоти з довгим ланцюгом (смажені продукти), складові компоненти жовчогінних трав (алкалоїди, протопіп, сангвінарин, ефірні масла та ін.), кислоти (але не вуглеводи), що надходять в тонку кишку зі шлунку в складі хімусу. Також стимулятором виділення холецистокініну є гастрин-релізінг пептид.

Холецистокінін стимулює розслаблення сфінктера Одді; збільшує відтік печінкової жовчі; підвищує панкреатичну секрецію; знижує тиск в міліарній системі: викликає скорочення воротаря шлунку, що гальмує переміщення перетравленої їжі в ДПК. Холецистокінін є блокатором секреції соляної кислоти парієтальними клітинами шлунку. Інгібітором холецистокініну є соматостатин. У медицині холецистокінін застосовується при манометричному дослідженні сфінктера Одді. У здорових пацієнтів наслідком його введення повинно бути зменшення частоти та амплітуди фазових манометричних хвиль, а також базального тиску сфінктера Одді. Інша реакція на тест з холецистокініном є ознакою дисфункції сфінктера Одді.

ВАЗОАКТИВНИЙ ІНТЕСТИНАЛЬНИЙ ПЕПТИД (вазоактивний інтестинальний поліпептид; загальноприйняті аббревіатури **ВІП** і **VIP**) — нейропептидний гормон, синтезується в багатьох органах, включаючи кишечник, головний і спинний мозок, підшлункову залозу. Складається з 28 амінокислотних залишків. Виконує функцію нейромедіатора.

Він має сильну стимулюючу дію на рух крові у стінці кишки, а також на гладку мускулатуру кишечника. Є інгібітором секреції соляної кислоти

парієтальними клітинами слизової оболонки шлунку. ВІП також є стимулятором продукції пепсиногену головними клітинами шлунку.

У результаті гіперплазії клітин, що виробляють вазоактивний інтестинальний пептид у підшлунковій залозі, може розвивається пухлина, названа віпомою (синдром Вернера-Моррісона). Частота захворюваності віпомою дуже мала (1 випадок у рік на 10 млн населення) або 2 % від всіх ендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту. У половині випадків пухлина злоякісна. Прогноз частіше несприятливий.

ГЛЮКОЗОЗАЛЕЖНИЙ ІНСУЛІНОТРОПНИЙ ПОЛІПЕПТИД (раніше розповсюджені назви: **гастроінгібуючий поліпептид, шлунковий інгібуючий пептид**; загальноприйняті аббревіатури: **GIP, ГП** або **ШП**) — пептидний гормон, що виробляється К-клітинами слизової оболонки дванадцятипалої та проксимальною частиною порожньої кишок. Відноситься до родини секретину. Глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид був уперше виявлений J.C. Brown в 1969 році. Структура ГППу була розшифрована Брауном в 1971 році. ГП людини складається з 42 амінокислотних залишків. Одна частина молекули ГППу збігається з молекулою секретину, інша — з молекулою глюкагону.

Глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид є інкретином, тобто виробляється в кишечнику у відповідь на пероральний прийом їжі. К-клітини, що розташовуються в крипах дванадцятипалої й (у меншому ступені) у проксимальній частині порожньої кишок, продукують пропротейн, що складається з 153 амінокислот, що згодом перетворюється на ГП. Час напіврозпаду ГППу — 18 хвилин. Стимуляторами секреції ГППу є жири і вуглеводи перевареної в шлунку їжі, що надходить в тонку кишку.

Подібно іншим гормонам, ГП транспортується з кров'ю.

Основна **функція** глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду — стимуляція секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози у відповідь на прийом їжі. Крім того, ГП інгібує абсорбцію жирів, пригнічує реабсорбцію натрію і води в ШКТ, інгібує ліпопротеїназу.

ГЛЮКАГОНОПОДІБНИЙ ПЕПТИД-1 (англ. *Glucagon-like peptide-1*; синонім – **ентероглюкагон**; загальноприйняті аббревіатури **ГПП-1** або, **GLP-1**) — пептидний гормон із сімейства секретину.

Період напіврозпаду активної форми ГПП-1 менш двох хвилин. Вміст ГПП-1 у плазмі крові в людини в період між прийомами їжі знаходиться в межах від 5 до 10 пмоль і підвищується після прийому їжі до 50 пмоль.

L-клітини, розташовані в слизовій оболонці тонкої та товстої кишок, продукують ГПП-1 ендокринно (в кров) або паракринно, безпосередньо в клітинні мішені, через клітинні відростки. Головними стимуляторами секреції ГПП-1 є тригліцериди, а також вуглеводи (глюкоза) хімуса, що надходить в тонку кишку зі шлунка. (При цьому глюкоза, введена внутрішньовенно, не впливає на секрецію ГПП-1). Секреція ГПП-1 L-клітинами регулюється нервовими й ендокринними сигналами, які ініціюються надходженням їжі в шлунок, а також прямим впливом

їжі на L-клітини. Існує проксимально-дистальна петля регуляції відповіді L-клітин на компоненти хімуса. Цим обумовлений двофазний механізм секреції ГПП-1.

Табл. Ефекти ГПП-1 на органи й системи організму

Орган або система організму	Ефекти ГПП-1
Шлунок	Гальмує секрецію соляної кислоти Послаблює моторну активність
Підшлункова залоза	Підсилює секрецію інсуліну Стимулює транскрипцію гена інсуліну Інгібує секрецію соматостатину і глюкагону Регулює експресію КАТФ-каналів в-клітин Викликає проліферацію і неогенез в-клітин Підсилює реакцію в-клітин на глюкозу
Серцево-судинна система	Збільшує частоту серцевих скорочень
Щитоподібна залоза	Стимулює виведення тиреокальцитоніну із залози
Легені	Підсилює релаксацію легеневих м'язів Підсилює мукозну секрецію
Нирки	Сприяє діурезу і натрійурезу
Центральна нервова система	Стимулює секрецію ЛГ-релізінг-гормону з гіпоталамуса Стимулює секрецію ТТГ, ЛГ, АКТГ

ГПП-1 в L-клітинах і проглюкагон в альфа-клітинах підшлункової залози кодуються одним геном й в обох клітинах відбувається трансляція ідентичної мРНК. Однак, посттрансляційний процесинг у цих клітинах різний, результатом чого в альфа-клітинах утворюється глюкагон, а в L-клітинах — ГПП-1, що проявляють протилежні властивості.

ПЕПТИД YY (синонім **пептид тирозин-тирозин**) — пептидний гормон (36 амінокислотних залишків) із сімейства панкреатичного поліпептиду.

L-клітини, що розташовані в слизовій оболонці тонкої та товстої кишок, продукують пептид YY ендокринно (у кров) або паракринно. Головними стимуляторами секреції пептиду YY є жири, вуглеводи, жовчні кислоти хімуса, що надходить в тонку кишку зі шлунку, а також гастрин-релізінг пептид.

Основним ефектом пептиду YY є вповільнення шлункової, жовчної й панкреатичної секреції, а також зменшення моторної активності ШКТ, що сприяє

затримці перетравленої їжі в кишечнику. Явище вповільнення просування хімуса при досягненні ним клубової та товстої кишок називається «клубовим гальмом».

Пептид YY при надходженні з током крові до гіпоталамусу, стимулює нейрони, від яких залежить почуття насичення й інгібуються нейрони, що стимулюють появу апетиту. У ЗМІ також з'явилася інформація, що фізичні вправи, такі як біг, плавання, аеробіка, викликають багатократне збільшення в крові пептиду YY (PYY3-36) і, таким чином, помітно знижують апетит

СУБСТАНЦІЯ Р (англ. *substance P*; синонім – **речовина Р**) — нейропептид (11 залишків амінокислот) з сімейства тахікінінів. Близька за структурою та властивостями до нейрокініну А. В 1931 році Ульфом фон Ойлером і Джоном Гаддумом в екстракті тканин було виявлено речовину (названу потім субстанцією Р), що викликала скорочення кишечника *in vitro*.

Продукується в головному та спинному мозку, ентеральній нервовій системі, щитоподібній залозі, в шкірі та м'язах. Присутня в ентерохромафіноподібних (ECL-) клітинах і нейронах шлунково-кишкового тракту: в стравоході, товстій кишці, проксимальному відділі порожньої кишки, і особливо у великій кількості, в дванадцятипалій кишці.

Субстанція Р проявляє широкий спектр біологічної активності: судиннорозширююча дія, знижує артеріальний тиск, збільшує капілярну проникність, сприяє дегрануляції тучних клітин, активує синтез і вивільнення медіаторів запалення, викликає скорочення гладкої мускулатури, стимулює вивільнення пролактину та гормонів ШКТ. Вона стимулює моторику стравоходу, шлунку, тонкої та товстої кишок, механічну та електричну активність травного каналу. Стимулює панкреатичну секрецію та секрецію слинних залоз. Інгібує секрецію жовчі та соматостатину.

Гормональна система органів травлення функціонує у тісному взаємозв'язку з пептидами головного мозку і з нервовою системою, що, в цілому, забезпечує тонку і надійну регуляцію великої кількості метаболічних процесів, які сприяють засвоєнню їжі, адаптації до самих різних умов.

Матеріали для самоконтролю:

1. У регуляції секреторної функції підшлункової залози бере участь секретин. Вкажіть, чим стимулюється його виділення:

А. Збільшенням рН у ДПК; **В.** Зниженням рН шлункового соку;

С. Збільшенням рН шлункового соку; **Д.** Зниженням рН у ДПК;

Е. Збільшенням концентрації ліпідів у ДПК.

2. Гормони пептидної природи діють за мембранно-внутрішньоклітинним механізмом, тобто через вторинні посередники. Вміст якого вторинного посередника збільшується в клітині при дії секретину?

А. цАМФ; **В.** цГМФ; **С.** Інозитолтрифосфати;

Д. Іони Кальцію;

Е. Діацилгліцерол.

3. У хворих із підозрою на виразкову хворобу часто досліджують проби шлункового соку, зібрані натще. Який гормон містить цей сік?
A. Гастрин; **B.** Соматостатин; **C.** Секретин; **D.** Енкефаліни; **E.** Мотилін.
4. Відомо, що багато гормонів синтезуються у вигляді фізіологічно неактивних попередників. Назвіть шлях активації гормонів ШКТ?
A. Обмежений протеоліз; **B.** Метилування; **C.** Фосфорилування;
D. Приєднання активуючого пептиду; **E.** Гідроксилування.
5. За хімічною природою гормони ШКТ є:
A. Пептидами; **B.** Похідними вітамінів; **C.** Похідними амінокислот;
D. Ейкозаноїдами; **E.** Стероїдами.
6. У лікуванні захворювань, що супроводжуються застоєм жовчі, часто назначають відвари трав із жовчогінними властивостями. Який механізм їх дії?
A. Стимулюють секрецію холецистокініну; **B.** Стимулюють секрецію секретину;
C. Гальмують секрецію холецистокініну; **D.** Гальмують секрецію греліну;
E. Гальмують синтез жовчі.
7. Який із пептидних гормонів сімейства секретину є винятково нейромедіатором?
A. Вазоактивний інтестинальний пептид; **B.** Гіпофізарий активуючий пептид;
C. Глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид;
D. Глюкагоноподібний пептид-1; **E.** Кальцитонін ген-зв'язаний пептид.
8. Відомо, що пептид YY знижує відчуття голоду. Який механізм його дії?
A. Впливає на гіпоталамус; **B.** Активація панкреатичної секреції;
C. Посилення моторики кишечника; **D.** Стимуляція секреції жовчі;
E. Впливає на гіпофіз.
9. Однією із проблем сучасного суспільства є ожиріння. Пригнічення активності якого гормону може бути покладено в основу ліків проти ожиріння?
A. Греліну; **B.** Інсуліну; **C.** Пептиду Yy; **D.** Секретину; **E.** Адреналіну.
10. Стимуляція виділення гормонів ШКТ в основному відбувається за рахунок хімусу, що надходить зі шлунку до ДПК. Який компонент хімусу в основному є стимулятором виділення холецистокініну?
A. Жири; **B.** Білки; **C.** Вуглеводи; **D.** Вітаміни; **E.** Соляна кислота.

Рекомендована література:

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія, 2007. – С. 330-359, 376-380, 428-429.
2. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини, 2002. – С. 154-174, 180-189, 207-209.
3. Функціональна біохімія/А.Л.Загайко, Л.М.Вороніна, М.В. Волощенко, 2010.-С.160-193.
4. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018. –С.29-31.

5. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-2018. –С. 80-97.

Інформаційні ресурси

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf
2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу: <http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

ТЕМА №3: "ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНІ ЕЙКОЗАНОЇДИ"

Актуальність теми: Ейкозаноїди – сполуки, що належать до біорегуляторів клітинних функцій ліпідної природи, похідні арахідонової кислоти. Знання основних етапів синтезу та функцій ейкозаноїдів дозволить клінічному провізору передбачити ефективність дії препаратів – активаторів чи інгібіторів їх метаболізму, а також ризик розвитку побічних ефектів при їх застосуванні.

Тривалість заняття: 6 годин.

Основні компетенції: Знати: синтез і механізм дії ейкозаноїдів. Вміти: написати структуру основних представників ейкозаноїдів, пояснити механізми їх дії, навести приклади й обґрунтувати доцільність використання препаратів простагландинів у клінічній практиці, пояснити механізм протизапальної дії нестероїдних протизапальних засобів. Засвоїти практичні навички: записувати схему синтезу ейкозаноїдів.

Базові знання:

Дисципліна	Отримані навички
Органічна хімія	Структурні формули поліненасичених жирних кислот
Фармацевтична хімія	Механізм дії нестероїдних протизапальних препаратів
Патологічна фізіологія	Роль ейкозаноїдів у розвитку запалення

Контрольні питання:

1. Загальна характеристика та номенклатура ейкозаноїдів.
2. Біосинтез ейкозаноїдів.
3. Біологічні та фармакологічні властивості ейкозаноїдів, клінічне застосування.
4. Препарати-інгібітори синтезу ейкозаноїдів.

Конспект теми:

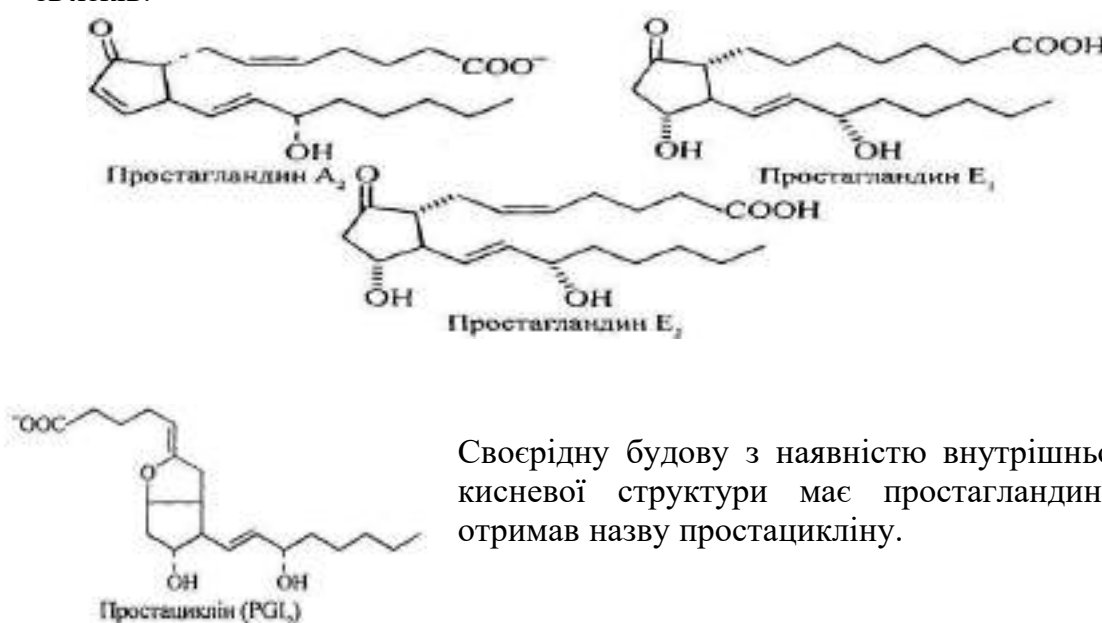
ПРОСТАГЛАНДИНИ — сполуки, що належать до біорегуляторів клітинних функцій ліпідної природи — гідроксипохідні 20-вуглецевих жирних кислот, що містять у своїй структурі 5-членний цикл.

ПГ є гормоноподібними речовинами, що контролюють перебіг внутрішньоклітинних процесів, але, на відміну від справжніх гормонів, вони утворюються не в залозах внутрішньої секреції, а безпосередньо в тканинах і в багатьох випадках виступають посередниками в реалізації певних ефектів інших

гормонів та медіаторів на клітину. Біологічні функції простагландинів реалізуються в надзвичайно низьких концентраціях — близько 10^{-8} моль/л.

Простагландини позначаються скорочено ПГ з додаванням заголовної літери латинського алфавіту (А, В, О, Е, Р, Н, І), цифрового індексу, що вказує на кількість подвійних зв'язків у бічному ланцюзі, та (в деяких випадках) літер грецького алфавіту (позначає певний ізомер). Довжина бічних ланцюгів в більшості простагландинів складає 7 або 8 атомів карбону.

Окремі представники простагландинів розрізняються наявністю та розташуванням кето- або гідроксильної групи в кільці або бічному ланцюзі, будовою бічних ланцюгів, наявністю в них подвійних зв'язків.



Своєрідну будову з наявністю внутрішньої циклічної кисневої структури має простагландин PGI₂, що отримав назву простацикліну.

Простагландини синтезуються в організмі людини у всіх органах і тканинах з арахідонової кислоти, яка знаходиться у складі фосфоліпідів (фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилінозиту). Остання вивільняється з фосфоліпідів під впливом ферментів, переважно фосфоліпази A₂, або фосфоліпази C і діацилгліцеролліпази. Окислення арахідонової кислоти відбувається у ліпосомах клітин двома незалежними шляхами, що призводить до утворення різних продуктів: ліпоксигеназне окислення призводить до утворення лейкотрієнів, циклооксигеназне – простагландинів, тромбоксанів, простацикліну.

Біосинтез простагландинів забезпечується мембранозв'язаним мультиферментним комплексом – простагландинсинтазою – і відбувається у два етапи. Перший каталізує циклооксигеназа жирних кислот (ПГ-ендопероксидсинтаза, ПГН-синтаза [КФ 1.14.99.1]), яка перетворює арахідонову кислоту у нестійкий ендопероксид ПГН. Ця реакція проходить однаково у всіх клітинах організму і є тканинонеспецифічною.

Другий етап синтезу простагландинів каталізує група тканиноспецифічних ферментів, які об'єднуються під загальною назвою ПГ-конвертази. Сюди належать:

ендоперокси-ПГ-ізомерази, що відповідають за синтез ПГЕ, ПГD і простаглікліну; ендперокси-ПГ-редуктази – відповідають за синтез ПГF.

Простагландини діють через вторинні посередники (іони кальцію, цАМФ, цГМФ).

Табл. Основні ефекти простагландинів

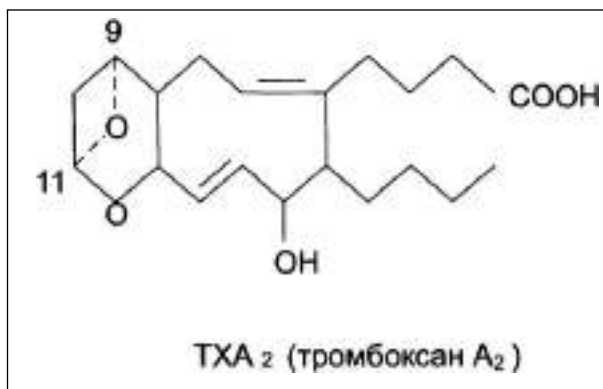
<i>Процес</i>	<i>Тканина</i>	<i>Ефект</i>	<i>Простагландини</i>
Скорочення або розслаблення гладких м'язів	Легені	Розширення бронхів	ПГF _{2α} , ПГЕ
	Матка	Скорочення	ПГF _{2α}
	ШКТ	Скорочення	ПГF
	Кровоносні судини	Вазодилатація	ПГЕ ₂
Стероїдогенез	Кора наднирників	Стимуляція	
	Жовте тіло		
Транспорт води і солей	Нирки	Натрійурез, секреція води	ПГЕ ₂ , ПГА ₂
Секреція і синтез тиреоїдних гормонів	Щитовидна залоза	Імітація ефекту ТТГ	
Зсідання крові	Тромбоцити	Гальмування або підсилення агрегації	Тх А ₂ , ПГІ ₂
Ліполіз	Адипоцити	Гальмування використання	
Секреція соляної кислоти	ШКТ	Підсилення	ПГІ ₂ , ПГЕ
Регуляція апетиту	ЦНС	Гіперфагія	ПГЕ, ПГF _{2α}

Простагландини підвищують вивільнення зв'язаних іонів Ca²⁺, сприяючи виведенню їх з клітини, а також впливають на їх внутрішньоклітинний потік. Як і для гормонів, у клітинах тварин знайдені білки, що проявляють високу специфічність до зв'язування простагландинів серій Е, F, А. Рецептори для простагландинів знайдені в адипоцитах, жовтому тілі, матці, печінці. Біологічні функції простагландинів здебільшого пов'язані з впливом на скорочувальну функцію гладеньких м'язів, проте окремі простагландини мають різні фізіологічні ефекти, які, до того ж, відрізняються в певних тканинах-мішенях. Такі властивості простагландинів дозволяють розглядати порушення їх обміну як важливі фактори

патогенезу гіпертонічної хвороби, бронхіальної астми, слабкості пологової діяльності тощо і застосовувати препарати ейкозаноїдів у фармакотерапії. Так, наприклад, простагландини сімейств А та Е знижують артеріальний тиск у нормотензивних тварин та у пацієнтів, хворих на гіпертонічну хворобу; простагландини сімейства Е спричиняють розслаблення гладеньких м'язів бронхів та трахеї, тоді як простагландини F, навпаки, викликають їх скорочення. Характерною особливістю простагландинів E₂ та P₂ (які містяться в сім'яній рідині) є їх унікальний стимулюючий ефект стосовно м'язів матки, що сприяє переміщенню сперматозоїдів у порожнину фаллопієвих труб, де відбувається запліднення. Клінічно важливою властивістю простагландину E₂ є його вплив на слизову оболонку шлунка: у фармакологічних дозах PGE гальмує базальну та стимульовану секрецію соляної кислоти, захищає клітини слизової оболонки від пошкоджуючих хімічних подразників (цитопротекторна, антиульцерогенна дія).

ПРОСТАЦИКЛІН (PGI₂) утворюється з PGH₂ в ендотеліальних клітинах під дією простагландинсинтази. Він бере участь у вазодилатації, особливо стосовно коронарних артерій і протидіє агрегації тромбоцитів та їх адгезії з поверхнею ендотелію, є найбільш потужним з відомих у наш час інгібіторів коагуляції крові і тромбоутворення. PGI₂ підвищує рівень цАМФ у тромбоцитах, що перешкоджає мобілізації іонів кальцію і синтезу тромбосану.

ТРОМБОКСАНИ утворюються з PGH₂ під дією тромбосансинтази.



Механізм дії тромбосану полягає у підвищенні виходу іонів кальцію із внутрішньоклітинних депо в цитозоль тромбоцитів. Іони кальцію в свою чергу, стимулюють скорочувальні білки тромбоцитів, а також вивільнення із тромбоцитів вмісту їх гранул (серотоніну, катехоламінів, АДФ). Тромбосани є фізіологічними антагоністами антитромботичних ефектів простагланіну. Найактивнішим є

тромбосан A₂, який утворюється в інтимі кровоносних судин та сприяє агрегації тромбоцитів. Тромбосан A₂ стимулює вихід з внутрішньоклітинних депо іонів кальцію, які активують скорочувальні білки тромбоцитів і їх адгезію на поверхні ендотелію судин. Звільнення тромбосану з агрегатів тромбоцитів і дифузія в стінку судин зумовлюють звуження судин. Дисбаланс цих сполук у сторону тромбосанів відіграє важливу роль в утворенні атеросклеротичних бляшок.

ЛЕЙКОТРИЄНИ

Лейкотрієни відіграють провідну роль у запальних та алергійних реакціях, імунних процесах, згортанні крові.

Метаболічним попередником лейкотрієнів є 5-гідроперокси-ейкозатетраєнова кислота (5-ГПЕТЕ), яка утворюється з арахідонової кислоти під дією 5'-ліпоксигенази переважно в лейкоцитах, тромбоцитах, макрофагах, ретикулоцитах, клітинах легень і селезінки. Фермент 5-ліпоксигеназа каталізує реакцію утворення

5-оксіарахідонової кислоти – лейкотрієну А. Він має біологічну активність, але ця сполука нестійка і перетворюється на лейкотрієн В та інші лейкотрієни у присутності глутатіону.

Лейкотриєни C₄, D₄ і E₄ секретуються тканинними базофілами у відповідь на дію антигенів і викликають сильне скорочення гладких м'язів бронхів і трахеї. Із дією лейкотриєнів пов'язують утруднене дихання у хворих на бронхіальну астму. Також вони впливають на гладкі м'язи ШКТ, судин, знижують силу скорочень міокарда, збільшують проникність стінок судин.

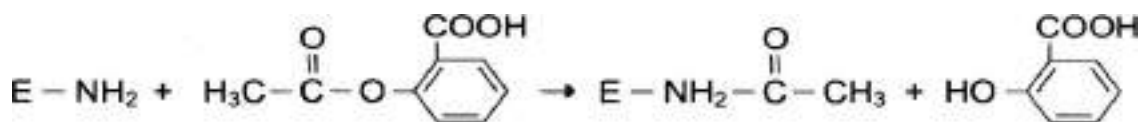
Простагландини і лейкотрієни беруть участь у **процесі запалення**. Разом із гістаміном, серотоніном, брадикініном є медіаторами запалення. У ділянках запалення продукується значна кількість простагландинів, особливо PGE₂, які стимулюють розвиток запального процесу, зокрема за рахунок посилення ефектів гістаміну, брадикініну, серотоніну та інших медіаторів запалення; до того ж, простагландини самі по собі можуть спричинити прояви певних компонентів запальної реакції. Важливими факторами хемотаксису поліморфноядерних лейкоцитів у вогнищі запалення є лейкотриєни LTB₄; комплекс лейкотриєнів (LTC₄, LTD₄; LTE₄) входить до складу „повільно реагуючої субстанції анафілаксії”. Таким чином зазначені ейкозаноїди можна розглядати як справжні медіатори запалення, що продукуються клітинами ретикулоендотеліальної системи, разом з амінами та пептидами, у відповідь на механічне, хімічне, термічне та інші пошкодження тканин.

ПРЕПАРАТИ ЕЙКОЗАНОЇДІВ

Простагландини та їх аналоги використовуються у клінічній практиці, зокрема для стимуляції пологової діяльності, для зниження кров'яного тиску, для попередження і лікування тромбозів. Так, зокрема для індукції пологів та у якості протизаплідних засобів використовують такі препарати простагландинів як Динопрост, Динопростон (похідні простагландинів PGE₂ та PGF₂). PGE₁ впливає на слизову оболонку шлунка, тому препарати цього простагландину (Цитотек, Мізопростол) є ефективним в лікуванні виразкової хвороби, оскільки пригнічують як базальну, так і стимульовану секрецію соляної кислоти парієтальними клітинами шлунку та мають виражену цитопротекторну й антиульцерогенну дію (захищають слизову від хімічних подразників).

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ-ІНГІБІТОРИ СИНТЕЗУ ЕЙКОЗАНОЇДІВ

Оскільки ейкозаноїди є медіаторами запалення, то біологічно активні сполуки природного та синтетичного походження, які гальмують продукцію простагландинів, можуть застосовуватися як протизапальні засоби. Так, Аспірин та близькі до нього лікарські засоби гальмує синтез простагландинів за рахунок незворотного блокування простагландинсинтази (циклооксигенази) шляхом ацетилювання серинової ОН-групи в активному центрі ферменту.



Циклооксигеназа

Аспірин

Ацетильований фермент

Саліцилова кислота

Подібний механізм фармакологічної дії мають інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які є в наш час найбільш широко розповсюдженими у всьому світі лікарськими засобами, що вживає населення. Здатність ацетилсаліцилової кислоти блокувати циклооксигеназний шлях біосинтезу ейкозаноїдів, в тому числі утворення тромбоксану A_2 , є біохімічною основою антиагрегантної, антитромботичної дії тривалого профілактичного застосування невеликих доз аспірину. Препарати глюкокортикоїдів та їх синтетичних аналогів (Преднізолон, Гідрокортизон) мають протизапальну дію, оскільки гальмують вивільнення арахідонової кислоти і синтез простагландинів, шляхом пригнічення активності фосфоліпази A_2 .

Матеріали для самоконтролю:

1. Похідні арахідонової кислоти – ейкозаноїди – впливають на різноманітні функції організму. Який представник простагландинів викликає підвищення апетиту?
A. F; B. P2; C. I; D. E; E. A2.
2. Для нормального синтезу ейкозаноїдів людина у достатній кількості має вживати жири. З якого компоненту ліпідів в організмі синтезуються простагландини?
A. Арахідонової кислоти; B. Ліноленової кислоти; C. Гліцерину;
D. Стеаринової кислоти; E. Олеїнової кислоти.
3. Пригнічення синтезу ейкозаноїдів може провокувати розвиток кровотеч. Яка сполука цього класу гормонів має прокоагулянтну дію, спричиняючи внутрішньосудинну агрегацію тромбоцитів?
A. Простагландин A_2 ; B. Тромбоксан A_2 ; C. Ліпоксин B;
D. Простагландин E1; E. Лейкотрієн A_4 .
4. Простаноїдам властивий вплив на ті клітини-мішені, які чутливі до гормонів, що діють за мембранно-внутрішньоклітинним механізмом. На рівень якого вторинного посередника в тромбоцитах впливає простациклін?
A. цАМФ; B. Інозитолтрифосфатів; C. Іонів кальцію;
D. Діацилгліцеролу; E. цГМФ.
5. Аспірин відноситься до групи не стероїдних протизапальних засобів. Він здійснює свій фармакологічний вплив на організм шляхом інгібування:
A. Циклооксигенази; B. Аденілатциклази; C. Фосфоліпази A_2 ;
D. Триацилгліцеролліпази; E. Ліпоксигенази.
6. У пацієнта виразкова хвороба шлунку. Препарати на основі яких представників з класу ейкозаноїдів можуть бути включені до комплексної терапії даного захворювання?
A. Простагландин E1; B. Простагландин E2; C. Простацикліни;
D. Простагландин F2; E. Лейкотрієни.
7. Лейкотрієни є медіаторами запального процесу. Яку роль у формуванні запалення вони виконують?

А. Стимулюють вивільнення гістаміну; **В.** Стимулюють вивільнення адреналіну;
С. Стимулюють вивільнення серотоніну; **Д.** Є факторами хемотаксису;

Е. Підсилюють ефекти швидкодіючих медіаторів.

8. Препарат Динопрост у високих фармакологічних дозах може застосовуватись як протизаплідний препарат. Які простагландин входять до його складу?

А. E2; **В.** I2; **С.** E1; **Д.** H2; **Е.** A2.

9. Хворому для зменшення запальної реакції призначено ацетилсаліцилову кислоту. Неконтрольований прийом препарату може призвести до такого ускладнення як:

А. Виразкова хвороба шлунку; **В.** Тромбоемболія легеневої артерії;

С. Погіршення зору; **Д.** Інфаркт міокарду;

Е. Ішемічний інсульт.

10. В основі розвитку ішемічної хвороби серця лежить як атеросклероз. Посилене утворення яких ейкозаноїдів посідає важливе місце у процесі утворення атеросклеротичних бляшок?

А. Тромбоксанів; **В.** Простагландинів E2; **С.** Простациклінів;

Д. Простагландинів I2;

Е. Лейкотрієнів.

Рекомендована література:

1. Біохімія: підручник/ за загальною редакцією проф. А.Л. Загайка, проф. К.В.Александрової. –Х.: Вид-во «Форт», 2014. – С.668-690.

2. Губський Ю.І. Біологічна хімія, 2007. – С. 452-458.

3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини, 2002.– С.203-207.

4. Біологічна хімія / За ред. проф. Л.М. Вороніної, 2000. – С. 495-507.

5. Функціональна біохімія: Навч.посіб./А.Л.Загайко, Л.М.Вороніна, М.В.Волощенко та ін. -Х.6НФау, 2010.-С.160-193.

6. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018. –С.41-49.

7. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-2018. –С. 80-97.

Інформаційні ресурси

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf

2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу:<http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

ТЕМА №4: "ФУНКЦІОНАЛЬНА БІОХІМІЯ СПОЛУЧНОЇ ТА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ"

Актуальність теми: Знання особливостей метаболізму сполучної тканини за умов фізіологічної норми та при патології важливо для ранньої діагностики вроджених та набутих захворювань сполучної тканини.

Основні компетенції. Знати: особливості будови і метаболізму сполучної тканини. Вміти: за біохімічними показниками крові та сечі діагностувати захворювання сполучної тканини (колагенози, мукополісахаридози, вікові зміни). Засвоїти практичні навички: розв'язок клініко-ситуаційних завдань.

Базові знання

Дисципліна	Отримані навички
Гістологія	Клітинна організація сполучної тканини
Патологічна фізіологія	Патогенез захворювань сполучної тканини

Контрольні питання:

1. Загальна характеристика морфології та біохімічного складу сполучної тканини.
2. Метаболізм білків сполучної тканини.
3. Метаболізм протеогліканів сполучної тканини.
4. Біохімічні механізми виникнення мукополісахаридозів і колагенозів.

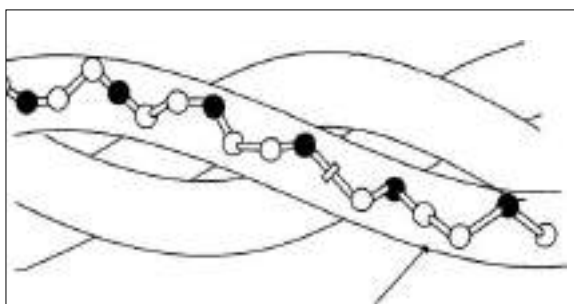
Конспект теми:

Основну міжклітинну речовину сполучної тканини утворюють гетерополісахариди – протеоглікани, що складаються з невеликої білкової частини, до якої ковалентними зв'язками приєднані полісахаридні ланцюги (декілька десятків, а інколи більше 100). Молекулярна маса протеогліканів може досягати десятків мільйонів. На відміну від глікопротеїнів, у протеогліканах основна частина маси припадає на вуглеводну частину (до 93-97%). **Глікозаміноглікани** (або кислі мукополісахариди) — це полісахариди, які побудовані з великої кількості однакових дисахаридних одиниць. Оскільки до складу дисахаридних одиниць входять два різні мономери, глікозаміноглікани відносяться до гетерополісахаридів. Звичайно дисахаридна одиниця складається з аміноцукру (N-ацетилглюкозаміну чи N-ацетилгалактозаміну) й уронової кислоти (глюкуронової чи ідурунової). До аміноцукрів в 4-чи 6-му положенні часто приєднаний залишок сульфату. Відомі 7 типів глікозаміногліканів, які відрізняються за мономерами, типом глікозидних зв'язків, а також за кількістю і місцем приєднання сульфатних груп. До складу кератансульфату замість уронової кислоти входить галактоза. Із усіх типів тільки гіалуронова кислота не містить залишків сульфатів. У гепарині частина глюкозамінних залишків містить N-сульфатні групи, а не N-ацетильні. Гепарансульфат має менше, ніж гепарин, N- і O-сульфатних груп. Крім того, в гепарансульфаті переважає глюкуронова кислота, а в гепарині — ідурунова. Кількість дисахаридних одиниць і, відповідно, молекулярна маса різних глікозаміногліканів різна. Найбільші молекули гіалуронової кислоти. Завдяки наявності негативно заряджених при фізіологічних значеннях рН карбоксильних груп і сульфогруп усі глікозаміноглікани є поліаніонами, що має важливе значення для їх функцій. Зокрема, вони зв'язують та утримують катіони натрію. Глікозаміноглікани добре розчинні у воді з утворенням в'язких розчинів. Величина в'язкості залежить від форми і розмірів молекул. Найбільша в'язкість характерна

для розчинів гіалуронової кислоти, довгі ланцюги якої укладаються неупорядкованим чином і займають великий простір, заповнений, в основному, молекулами води. Високий вміст гіалуронової кислоти знайдено в склоподібному тілі ока, слизовій тканині пупкового канатика зародка, синовіальній рідині. Желеподібна структура розчину гіалуронової кислоти забезпечує функцію синовіальної рідини у суглобах як мастила, що зменшує тертя суглобових поверхонь. В'язкість синовіальної рідини у пацієнтів з ревматизмом чи артритом низька, що пов'язано з деполімеризацією гіалуронової кислоти. Гепарин відрізняється від інших глікозаміногліканів за локалізацією в тканинах та функціями. Синтезується він тканинними базофілами (інакше тучними клітинами) і знаходиться в гранулах. Ці клітини часто локалізуються за ходом кровоносних судин мікроциркуляторного русла. Під час дегрануляції тканинні базофіли викидають гепарин у міжклітинний простір. Гепарин бере участь в регулюванні коагуляції крові. Він підвищує звільнення в плазму ферменту ліпопротеїнліпази, зв'язаної з стінками капілярів, і, таким чином, сприяє гідролізу тригліцеридів хіломікронів і ЛПДНГ. Антикоагуляційний ефект гепарину полягає в посиленні дії інгібітора факторів коагуляції антитромбіну III. Гепарин використовується в клінічній практиці як антикоагулянт. Основну міжклітинну речовину складають протеогліканові агрегати з гіалуронової кислоти, низькомолекулярних білків і великої кількості мономерних субодиниць протеогліканів. На частку останніх припадає до 99% маси агрегатів. Мономери протеогліканів побудовані з білка (так званого "корового") і ковалентно зв'язаних із ним полісахаридних ланцюгів сульфатованих глікозаміногліканів. Молекули хондроїтинсульфатів приєднані О-глікозидним зв'язком між ксилозою і серином поліпептидного ланцюга. Ксилоза не входить до дисахаридних одиниць, а виконує функцію додаткового складника, який зв'язує полісахарид із білком. Інші глікозаміноглікани можуть приєднуватись глікозидними зв'язками між N-ацетилглюкозаміном чи N-ацетилгалактозаміном і серином чи аспарагіном поліпептиду. В типовому протеоглікані хрящової тканини до білка приєднано приблизно 150 молекул хондроїтинсульфатів і кератансульфатів. Протеоглікани різних тканин (шкіри, хрящів, сухожилів, зв'язок, кісток, стінок судин, внутрішніх органів) розрізняються молекулярною масою, розмірами, набором глікозаміногліканів, відносним вмістом білка. Протеогліканові мономери за допомогою низькомолекулярних білків нековалентно приєднуються до гіалуронової кислоти, утворюючи протеогліканові агрегати. Їх структура нагадує гілочку ялини (або щітку для пляшок). Перпендикулярно до нитки гіалуронової кислоти і вздовж усієї нитки рівномірно розміщені протеогліканові мономери. Довжина молекули гіалуронової кислоти може бути різною (від 450 до 4200 нм) і до неї може приєднуватись понад 100 протеогліканових мономерів. Усі складники протеогліканових агрегатів утримуються разом зв'язками різних типів: іонними, водневими, дисульфідними. Полісахаридні ланцюги глікозаміногліканів у протеогліканових агрегатах внаслідок гідратації і відштовхування однойменно заряджених груп витягнуті й розміщені не впритул один до одного. При зовнішньому тиску молекули води частково видавлюються з проміжків і полісахаридні ланцюги зближуються. У міру зближення опір тиску зростає, а при знятті тиску відновлюються форма і об'єм гідратованих агрегатів. Таким чином, якщо колагенові волокна надають міцності хрящам та іншим різновидам сполучної тканини, то основна міжклітинна речовина (желеподібна структура із протеогліканів) забезпечує тургор, пружноеластичні властивості. Крім того,

протеоглікани обмежують дифузію, переміщення через сполучну тканину молекул, які мають розміри альбумінів чи імуноглобулінів. Гідроліз гіалуронової кислоти за дії гіалуронідази збільшує проникність міжклітинної речовини. Багато патогенних мікроорганізмів виділяють гіалуронідазу, що допомагає їм проникати у тканини. Із віком у хрящовій тканині знижується кількість протеогліканів, зростає вміст колагенових волокон, які можуть затримувати солі кальцію і зв'язуватися. Усі ці зміни викликають зменшення ступеня гідратації протеогліканів і втрату пружності хрящової тканини.

ОБМІН ПРОТЕОГЛІКАНІВ. Синтез протеогліканів подібний до синтезу глікопротеїнів. Спочатку "коровий" білок синтезується на рибосомах, зв'язаних з ендоплазматичним ретикулом (ЕР). До поліпептидного ланцюга в ЕР послідовно під дією специфічних глікозилтрансфераз приєднуються моносахаридні залишки. Процес продовжується в апараті Гольджі. Після утворення полісахаридного ланцюга певної довжини відбувається приєднання залишків сірчаної кислоти до моносахаридів. Реакція каталізується сульфотрансферазами, а донором служить 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат (ФАФС). Молекули протеогліканів потрапляють у гранули і секретуються з клітин. У міжклітинному просторі відбувається об'єднання протеогліканових агрегатів, а також взаємодія їх із колагеновими волокнами. На обмін протеогліканів і колагену в сполучній тканині впливають ряд гормонів. Так, гормон росту стимулює синтез протеогліканів і колагену. Дія його опосередковується соматомединами. Синтез глікозаміногліканів знижується при недостатності інсуліну. Глюкокортикоїди пригнічують синтез протеогліканів і колагену у сполучній тканині, кістках, шкірі, а також підвищують катаболізм білків у цих тканинах. Тому при гіперфункції кори надниркових залоз спостерігаються потоншення шкіри та кровоносних судин, остеопороз. На клітинному рівні гормон росту стимулює проліферацію фібробластів, а глюкокортикоїди – гальмують. У тканинах організму протеоглікани постійно оновлюються. Розпад відбувається в лізосомах, куди протеоглікани потрапляють шляхом ендоцитозу. Білкова частина розщеплюється катепсинами, а вуглеводна – специфічними глікозидазами. Гіалуронідаза ссавців гідролізує (β -1,4-глікозидні зв'язки між дисахаридними одиницями в гіалуронової кислоті, а також у хондроїтинсульфатах, з утворенням тетрасахаридів, які під дією інших глікозидаз розпадаються до моносахаридів. Від сульфатованих моносахаридів спочатку усувається під дією сульфатаз сульфат. Генетично зумовлена недостатність навіть однієї лізосомальної глікозидази викликає аномальне накопичення в клітинах субстратів і виникнення багатьох клінічних ознак. Продукти неповного розщеплення глікозаміногліканів у підвищеній кількості виводяться з сечею. Ці спадкові хвороби називаються мукополісахаридозами. Відомо понад 8 типів мукополісахаридозів із різними клінічними ознаками: малорухомі суглоби, деформації скелета, мутна рогівка ока, низький ріст, затримка розумового розвитку. Діагностика окремих типів ґрунтується на ідентифікації метаболітів у сечі та виявленні дефектів ферментів у культурі фібробластів. Мукополісахаридози можна діагностувати і під час вагітності шляхом визначення активності певних ферментів у клітинах амніотичної рідини. Розробляють методи заміної терапії мукополісахаридозів ферментами.



Колаген — основний сполучнотканинний білок. Особливості первинної структури колагену: кожна

третя амінокислота – гліцин; наявність оксипроліну та оксилізіну (четверта частина амінокислотного складу), багато аланіну. Гідроксилювання залишків проліну та лізіну відбувається за участю вітаміну С у процесі посттрансляційної модифікації. Особливість вторинної структури – тропоколагенова спіраль. В утворенні «зшивок» між ланцюгами колагену важливу роль відіграє мідь-залежна лізилоксидаза.

ПАТОБІОХІМІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Амілоїдоз об'єднує різні патологічні процеси, що призводять до утворення у тканинах глікопротеїду – амілоїду, основним компонентом якого є фібрилярні білки типу колагену та α - і γ -глобуліни, фібриноген, хондроїтинсульфат.

Ушкоджуються переважно нирки, серце, нервова система, кишечник. *Лабораторно*: олігурія, протеїнурія, $\downarrow$ вмісту альбумінів та $\uparrow$ α_2 - і γ -глобулінів у сироватці крові, $\uparrow$ вміст гліко- і ЛП у α_1 - і β -фракціях, $\downarrow$ титру комплемента, стійка мікро- і макрогематурія, ліпідурія, подвійнозаломлюючі кристали в осаді сечі.

Колагенози (системні первинні ушкодження сполучної тканини) морфологічно проявляються генералізованою альтерацією позаклітинних компонентів сполучної тканини, пов'язані з порушення імуногенезу: ревматизм, системний червоний вівчак, системна склеродермія, ревматоїдний артрит, дерматоміозит, хвороба Бехтерева-Штрumpfель-П'єр-Марі, синдром Шегрена.

Нормальні значення основних показників, які змінюються при колагенозах

1. Білковозв'язані гексози: 0,6-1,3 г/л сироватки. 2. N-ацетилнейрамінова кислота: 0,56-0,74 г/л. 3. Титр антистрептолізину: 30-100 Од/мл у дітей, 70-200 Од/мл – у дорослих. 4. Антитіла до тканин міокарду та інших: титр I ст. 5. Гідроксипролін у сечі: 120-200 мкмоль/24 год (заг), вільний – 5-10% від загального.

Б/х ознаки запалення сполучної тканини при загостренні:

диспротеїнемія ($\uparrow$ α_2 - і γ -глобулінів, серомукоїду, поява С-реактивного білка, $\uparrow$ α_1 -антитрипсину, α_1 -ГП), гіпоальбумінемія, $\uparrow$ ШОЕ, вмісту фібриногену, сіалових кислот (похідні N-ацетилнейрамінової кислоти), білковозв'язаних гексоз; $\uparrow$ екскреція з сечею гідроксипроліну та глікозаміногліканів.

Системний червоний вівчак: виявляється антинуклеарний фактор (антитіла до цілісних ядер клітин), антитіл до лізосом, мітохондрій, нуклеопротейнів і кардіоліпінів та факторів згортання крові. Ці антитіла формують циркулюючі імунні комплекси, які фіксуються на базальних мембранах у нирках, слизових, шкірі і викликають їх альтерацію як ініціюючий компонент запальної реакції. *Лабораторно*: $\downarrow$ Hb, альбуміни, активність комплемента; $\uparrow$ ШОЕ, вміст фібриногену, γ -глобулінів, $\uparrow$ антинуклеарного титру, виявляються LE-клітини (5 і більше на 1 тис. лейкоцитів).

Ревматоїдний артрит: високі титри ревматоїдних факторів, умісту антиглобулінових антитіл до Ig G, IgA та IgM. Виявляються антитіла до IgM з 19S

(аутоантитіло із специфічною активністю до Fc-фрагментів IgG). У сечі ↑ оксипролін.

БІОХІМІЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

У дорослих людей маса скелета складає 18% загальної маси і становить близько 12 кг. Скелет виконує не тільки механічну функцію, але й інші важливі для організму функції: бере активну участь в обміні речовин, зокрема у підтриманні гомеостазу мінерального складу біологічних рідин. У скелеті міститься 99% кальцію, 87% - фосфору, 58%- магнію. Мінеральна частина кісток має велику поверхню, яка знаходиться в постійному контакті з прилеглою тканинною рідиною. Архітектоніка кісткової тканини ідеально відповідає опорній функції скелета і забезпечує йому високу міцність: стегнова кістка у вертикальному положенні витримує тиск півтори тонни. Кісткова тканина бере участь у процесах кровотворення. Захисну функцію кісткової тканини зв'язують з наявністю в ній каналів і порожнин. Так, кістковий канал хребтового стовпа захищає спинний мозок, череп - головний мозок тощо.

Кісткова тканина побудована із клітин і міжклітинної речовини.

Остеобласти - клітини, які беруть участь в утворенні міжклітинної речовини. Вони відзначаються надзвичайно розвинутим апаратом білкового синтезу. *Остеокласти* - гігантські клітини, що беруть участь у процесі резорбції кісткової тканини. *Остеоцити* замуровані в мінеральній речовині: це слабо функціонуючі остеобласти, що беруть участь в утворенні міжклітинної речовини кісткової тканини.

Міжклітинна речовина складається з *органічного матриксу* (20-25 %), *літвальної фази* (60-70 %) та *води* (15-20 %). Органічний матрикс кісткової тканини становить 3/4 її об'єму і на 90-95 % складається із фібрилярного білка колагену I типу, який синтезують остеобласти. Спочатку утворюється попередник колагену - проколаген I типу, який містить глобулярні фрагменти карбокси- і амінотермінальні пептиди. Специфічні пептидази відщеплюють ці пептиди від основної молекули після секреції проколагену із клітини і вони надходять у міжклітинну рідину. Останню незначну частину органічного матриксу складають неколагенові білки, ліпіди, органічні кислоти та інші (5%). Колагенові фібрили кісткового матриксу утворені колагеном типу I $[a1(I)]_2a2$. Амінокислотний склад колагену дуже специфічний: одна третина всіх амінокислот припадає на гліцин, високий вміст також оксилізіну та оксипроліну. Близько 75% амінокислотних залишків, що входять у структуру колагену, мають гідрофобні радикали. Це зумовлює його нерозчинність, метаболічну інертність та стійкість до дії різних агентів. Кістковий колаген порівняно з колагеном інших тканин містить більше вільних аміногруп лізинових та оксилізинових залишків, а також залишків фосфорної кислоти, що є ініціальними факторами мінералізації. З віком знижується синтез і обмін колагену, зменшується вміст розчинних фракцій.

До складу неколагенових білків органічної фази кісткової тканини входять протеоглікани та глікопротеїни, остеокальцин, остеопонтин, остеонектин. Глікопротеїни - це білково-вуглеводні комплекси, вуглеводна частина яких представлена олігосахаридами, що складаються із 2-15 моносахаридних одиниць: гексозаміни, гексози, сіалові кислоти, фукоза. Специфічні для кісткової тканини

глікопротеїни характеризуються наявністю зв'язаних із серином фосфатних залишків. Кістковий сіалопротеїн, всупереч іншим глікопротеїнам, відзначається високим вмістом сіалових кислот та наявністю в його складі вуглеводів у вигляді розгалуженого полісахарида, прикріпленого до різних ділянок молекули білка. Поряд із колагеном і хондроїтинсульфатом, глікопротеїни кісткової тканини відіграють дуже важливу роль у фіксації мінеральних компонентів матриксу. Основні класи ГАГ кісткової тканини - хондроїтинсульфат та кератансульфат. Їх частка складає 75% від загального вмісту ГАГ, причому переважає вміст хондроїтин-4-сульфату.

Важливим компонентом кісткової тканини є глікоген. Це депо вуглеводів, що складає лише 0,005% (5-8 мг на 100 г маси тканини). Мінералізація органічного матриксу кісткової тканини пов'язана з великими енерговитратами, головним чином за рахунок розщеплення глікогену. В кістковій тканині синтез АТФ відбувається в основному за рахунок гліколізу, який домінує навіть за умов достатньої насиченості киснем. Більше 80% глюкози, що споживається зрілою кісткою, розщеплюється шляхом гліколізу. В процесі гліколізу утворюються складні сполуки фосфоефірів, які є джерелом фосфату основної речовини.

Кісткова тканина містить великий запас лимонної кислоти: в ній зосереджено близько 90% її загальної кількості в організмі. Біологічне значення лимонної кислоти відзначається її високою комплексоутворюючою активністю з іонами Ca^{2+} . Лимонна кислота бере участь у регуляції стійкості концентрації Ca^{2+} в крові, яка є жорсткою біохімічною константою. Її взаємодія з кальцієм знаходиться під гормональним контролем парацитоподібних залоз. При гіпокальціємії паратирин блокує ізоцитратдегідрогеназу циклу Кребса, що призводить до накопичення цитрату і утворення цитрату кальцію, який нормалізує рівень кальцію в крові.

Вміст ліпідів у кістковій тканині складає близько 0,61% на суху масу, з них 0,33% припадає на частку неполярних і 0,28% - полярних ліпідів. Можливо, ліпіди відіграють певну роль в утворенні ядер кристалізації.

Набір ферментів кісткової тканини складається з різних типів ферментів, одні із яких каталізують біосинтетичні процеси, інші - енергоутворення, мінералізацію і забезпечують остеогенез. До ферментів, що беруть участь у мінералізації кісткової тканини, відносяться лужна та кисла фосфатаза, а також пірофосфатаза. Лужна фосфатаза каталізує перенесення іонів фосфорної кислоти (PO_4^{3-}) від фосфоефіру до компонентів органічного матриксу кістки, тобто бере участь в утворенні ядер кристалізації. Лужна фосфатаза локалізована головним чином в остеобластах і здатна вивільнювати з органічних фосфоефірів неорганічний фосфат, що використовується для утворення та осадження фосфорнокислого кальцію. Визначення активності лужної фосфатази в сироватці крові широко використовується для оцінки остеогенезу та діагностики захворювань опорно-рухового апарату. Активація перебудови кісткової тканини позначена підвищенням активності ферменту в крові. Кисла фосфатаза синтезується переважно остеокластами і бере участь у резорбції кісткової тканини. Підвищення її активності підсилює демінералізацію кісткової тканини. Пірофосфатаза виконує спеціальну функцію - гальмує в мінералізованих тканинах інгібуючу дію неорганічного пірофосфату на процеси обвапнення колагенових волокон.

Мінеральна фаза кісток існує у двох формах: кристалічна та аморфна. Кристалічна фаза - це маломобільне депо мінеральних компонентів, що представлене різними апатитами. Аморфна фаза кісткової тканини контактує з

міжклітинною речовиною і є мобільним пулом мінеральних речовин, що представлений головним чином фосфорнокислим кальцієм.

У складі кісткової тканини виявлено близько 10 видів апатитів, головним із яких є гідроксиapatит.

Такі аніони, як карбонат або цитрат, адсорбуючись на кристалах, порушують їхню структуру. На противагу їм, фтор-іони сприятливо впливають на ріст кристалів. Особливої уваги заслуговує стронцій, який за хімічними властивостями близький до кальцію. Стронцій конкурує з кальцієм за місця в кристалічній решітці гідроксиapatиту. Однак стронцій у скелеті затримується в меншій кількості, ніж кальцій. При дефіциті кальцію у харчовому раціоні стронцій утилізується організмом у значно більших кількостях, ніж у нормі. При п'ятикратному збільшенні вмісту кальцію в дієті включення стронцію знижується на 50%. При тривалому надходженні надмірних кількостей стронцію розвивається урвовська хвороба, або стронцієвий рахіт, яка характеризується деформацією кісток.

Механізми мінералізації кісткової тканини

Утворення кісткової тканини - це синтез органічної матриці та наступне її обвапнення. До цих пір не існує загальноприйнятої теорії мінералізації твердих тканин. Складність питання полягає насамперед у тому, що за фізіологічних умов мінералізація відбувається тільки у скелеті, хоча переважна більшість компонентів, що входить до складу кісток, міститься і в інших необвапнених тканинах. В органічному матриксі кісткової тканини створюються особливо сприятливі умови для утворення і осадження мінералів. До факторів, що контролюють кристалоутворення на волокнах колагену, відноситься пірофосфат, який інгібує мінералізацію. В кістковій тканині ця дія знімається пірофосфатазою. Відсутність мінералізації в інших тканинах, багатих на колаген, пояснюють відсутністю ферменту, який гідролізує неорганічний пірофосфат. Мінералізація - кінцевий етап утворення кісткової тканини, якому передують процеси синтезу остеобластами колагену, протеогліканів і глікопротеїнів. Мінеральні компоненти надходять із навколишньої рідкої фази, яка є, відповідно, "перенасиченою". Формування кристалічної решітки індукується нуклеацією, тобто утворенням поверхні, до якої можуть легко прикріплюватися мінеральні речовини.

Роль ініціального фактора в утворенні кристалів відіграє триланцюговий колаген. Формування мінеральної кристалічної решітки починається в зоні, що знаходиться між колагеновими фібрилами. Визначальним фактором при цьому є взаємне розташування триланцюгових спіральних молекул колагену. Основу структурної організації колагенового волокна складають, зсунуті на одну чверть, паралельно розташовані ряди тропоколагенових молекул. Між кінцем однієї молекули і початком наступної є проміжок близько 400 А. Виявилось, що перші кристали відкладаються з інтервалом 680 А, що збігається з періодом колагенового волокна. Ймовірно, що проміжки вздовж молекул тропоколагену виконують роль центрів відкладання мінеральних компонентів кісткової тканини.

У процесі формування кісткової тканини спочатку кристали утворюються в зоні колагенових волокон. Основна частина кристалів розміщується по ходу фібрил колагену за допомогою хімічних зв'язків. Фосфосерин виступає в ролі центру ініціації мінералізації.

Ініціальну роль у мінералізації може відігравати гідроксилізін, що входить до складу колагену, а також γ -карбоксиглутамінова кислота.

Карбоксилювання залишків глютамінової кислоти відбувається посттрансляційно за участі вітаміну К, який виконує коферментну функцію у-глютамилкарбоксилази.

Глікоген постійно міститься у великих кількостях у зонах мінералізації. Його вміст знижується одночасно з осадженням кальцієвих солей. Глікоген служить джерелом складних фосфорних ефірів, із яких після ферментативного гідролізу утворюється неорганічний фосфат. У процесі гліколізу утворюються складні ефіри з енергетичними зв'язками, які віддають фосфат в основну речовину.

Важливу функцію в процесах мінералізації виконують глікозаміноглікани, особливо хондроїтин-4-сульфат та хондроїтин-6-сульфат, оскільки вони є поліаніонами і здатні приєднувати двовалентні катіони кальцію. Вважають, що біохімічну основу нуклеації первинних кристалів складає реакція утворення комплексу між колагеном, АТФ, кальцієм і хондроїтинсульфатом. Кісткова тканина не є статичним депо мінералів, а знаходиться в динамічному стані, при цьому активність остеобластів і остеокластів забезпечує стійкість складу кісток.

Форми порушення метаболізму кісткової тканини

Остеопороз є важливою медико-соціальною проблемою. Згідно з даними експертів ВООЗ, остеопороз займає третє місце в структурі захворювань людства після серцево-судинних захворювань та цукрового діабету.

Остеопороз - системне метаболічне захворювання скелета, яке характеризується зниженням маси кісткової тканини в одиниці об'єму та порушенням її мікроархітектоніки, що призводить до підвищення ламкості кісток і високого ризику переломів.

У середньому пік кісткової маси формується до 20-річного віку, потім настає період відносної рівноваги (плато), а після 35-40 років починається фізіологічна втрата маси кістки з швидкістю 0,3-0,5% за рік. Після менопаузи у жінок втрата кісткової маси збільшується до 2-3% за рік. Жінки протягом усього життя в середньому втрачають до 35% кортикальної та біля 50% трабекулярної кісткової маси. У жінок велика схильність до остеопорозу пов'язана з недостатністю естрогенів в менопаузальний період та зниженням секреції кальцитоніну. У чоловіків кісткові втрати складають 15-20% у кортикальній та 20-30% у трабекулярній кістковій тканині. Поширеність остеопорозу у чоловіків в 3 рази менша, ніж у жінок.

Швидкість втрати кісткової речовини залежить від багатьох факторів. Серед факторів ризику остеопорозу виділяють генетичні, ендокринні дисфункції, нездоровий спосіб життя, нераціональне харчування, хронічні хвороби (ниркова недостатність, серцево-судинні захворювання), тривале застосування деяких ліків (кортикостероїди, антациди).

Метаболізм кісткової тканини включає два різнонаправлені процеси: утворення остеобластами нової кісткової тканини і руйнування (резорбція) старої кістки остеокластами, що визначає масу кістки. Дисбаланс між цими процесами призводить до розвитку остеопороза.

Недостатнє надходження кальцію в організм призводить до зниження мінеральної насиченості кісткової тканини.

В організмі дорослої людини міститься 1,0-1,7 кг кальцію. При цьому 99% кальцію входить до складу скелета, а 1% циркулює у міжклітинних рідинах.

Концентрація кальцію в сироватці крові дорослої людини становить 2,25-2,75 ммоль/л. Серед багатьох констант організму кальцій є однією з найбільш стабільних. Підтримання стабільності концентрації кальцію у міжклітинних рідинах забезпечується гормональною регуляцією за участю паратирину, кальцитоніну та кальциферолу.

Щоденна потреба кальцію дорослої людини складає 25 ммоль. Велику його кількість містять молочні продукти та хліб. Близько 10 ммоль кальцію їжі абсорбується в кишечнику, але 3,8 ммоль із них повертається із травними соками у порожнину кишечника, тому чисте надходження до міжклітинної речовини складає 6,2 ммоль. Виділення кальцію з організму здійснюється в основному нирками. У фізіологічних умовах нирки фільтрують до 275 ммоль кальцію за добу і тільки 0,5-1% цієї кількості виділяється з сечею.

Остеосклероз (остеопетроз, гіперостоз) - надлишкове утворення кісткової тканини, її гіпермінералізація. Зустрічається порівняно рідко; його можна викликати введенням естрогенів експериментальним шляхом.

Остеомаляція - це розм'якшення кісткової тканини внаслідок недостатності солей кальцію і фосфору та порушення мінералізації органічного матриксу.

Недостатність вітаміну D у дітей викликає рахіт. При цьому захворюванні збільшується загальний об'єм остеоїда і товщина його шарів, зменшується кальцифікація і знижується швидкість мінералізації. Якщо остеомаляція має генералізований характер і розвивається в дитячому віці, то вона призводить до характерних рахітичних деформацій скелета, зокрема лицевого черепа, затримки прорізування і зміни зубів, гіпоплазії емалі, порушення прикусу.

Однією з форм реакції кісткової тканини на патогенні впливи є атрофічний процес. Для нього характерне загальне об'ємне зменшення кістки, що не притаманне остеопорозу. Причини атрофії кісткової тканини можуть бути різні: зміна механічного навантаження на кістку; гемоциркуляторні порушення; розлад нейрогуморальної регуляції метаболізму кісткової тканини. Гіпокінезія знижує обмін мінеральних речовин у щелепних кістках.

Шляхи метаболічної корекції остеопорозу

Для корекції метаболізму кісткової тканини при остеопорозі використовують такі напрями: а) гальмування резорбції кісткової тканини: введення естрогенів, кальцитоніну, біфосфонатів. Біфосфонати - синтетичні аналоги пірофосфату, які зв'язуються з гідроксиапатитом кісткової тканини; б) стимуляція кісткоутворення: анаболічні гормони, фториди; в) введення вітаміну D і його похідних та кальцію. Вони нерідко призначаються в комплексі. Для профілактики остеопорозу, включаючи щелепні кістки, необхідні заходи, які попереджають втрату кісткової тканини у зв'язку з її віковими змінами та раціональне харчування.

Біохімічні тести для оцінки метаболізму кісткової тканини

Для оцінки остеогенезу визначають такі показники: кістковий ізофермент лужної фосфатази, остеокальцин, карбокси- та амінотермінальні фрагменти проколагену I типу. Джерелом утворення лужної фосфатази є остеобласти, які за участю вітаміну D відіграють важливу роль у мінералізації органічного матриксу кісток.

Остеокальцин - кальційзв'язуючий неколагеновий білок, який характеризується великою спорідненістю до гідроксиапатиту і утворює з його мікрокристалами комплекси. Він синтезується остеобластами.

Термінальні пептиди колагену І типу є інформативними показниками синтезу колагену - основного білка органічного матриксу кісткової тканини. До маркерів кісткової резорбції відносяться тартрат-резистентна кисла фосфатаза, продукти деградації колагену - гідроксипролін, гідроксилізін, N- і C-телопептиди, а також піридинолін та дезокіпіридинолін.

СИРОВАТКА КРОВІ:

1. Вміст кальцію: загального - 2,25-2,75 ммоль/л, іонізованого - 1,15-1,27 ммоль/л
2. Вміст фосфату: 0,87-1,32 ммоль/л
3. Активність лужної фосфатази: 278-834 нмоль/(с.л)
4. Активність кислої фосфатази: 67-167 нмоль/(с.л)
5. Вміст оксипроліну: 43,5-73,3 мкмоль/л.
6. Вміст лимонної кислоти: 88,5-156,1 мкмоль/л
7. C-телопептиди: 4,6 мЕ/мл
8. Вміст сіалових кислот: $1,94 \pm 0,24$ ммоль/л, 0,51-1,02 *міл*.

СЕЧА (ДОБОВА ЕКСКРЕЦІЯ):

1. Оксипролін: 15-42 мг, 0,11-0,32 ммоль;
2. Кальцій: 4,02-4,99 мкмоль
3. Глікозаміноглікани: $17,0 \pm 4,4$ мкмоль.

Матеріали для самоконтролю:

1. Спадкові захворювання — мукополісахаридози виявляються порушенням обміну в сполучній тканині, патологією кісток та суглобів. Який показник біохімічного дослідження сечі свідчить про наявність такої патології?

А. Надмірна екскреція глікозаміногліканів; **В.** Надмірна екскреція глюкози;

С. Надмірна екскреція амінокислот; **Д.** Надмірна екскреція ліпідів;

Е. Надмірна екскреція альбумінів.

2. Виражена недостатність аскорбінової кислоти викликає цингу. Порушення синтезу якого білка сполучної тканини лежить в основі даної патології?

А. колагену; **В.** фібриногену; **С.** альбуміну; **Д.** протромбіну; **Е.** еластину.

3. Хворому після операції призначили глікозаміноглікан з антикоагуляційною дією. Назвіть цю речовину:

А. Гепарин; **В.** Кератансульфат; **С.** Хондроїтин-6-сульфат;

Д. Хондроїтин-4-сульфат; **Е.** Гіалуронова кислота.

4. Гепарин є типовим представником протеогліканів, в якого декілька полісахаридних ланцюгів зв'язані з білковим ядром. Вкажіть, де він синтезується:

А. Печінка; **В.** Серце; **С.** Кістка; **Д.** Хрящ; **Е.** М'язи.

5. При запальних захворюваннях суглобів знижується в'язкість синовіальної рідини. Причиною є:

А. зниження кількості та деполімеризація гіалуронової кислоти;

В. зниження кількості та деполімеризація хондроїтинсульфату;

С. зниження кількості білка;

Д. зниження кількості та деполімеризація глікопротеїнів;

Е. зниження кількості та деполімеризація протеогліканів.

6. У сироватці крові пацієнта встановлено підвищення активності гіалуронідази. Визначення якого біохімічного показника сироватки крові дасть змогу підтвердити припущення про патологію сполучної тканини?

А. Сіалових кислот; **В.** Глюкози; **С.** Галактози; **Д.** Білірубину; **Е.** Сечової кислоти.

7. У хворого 50 років в результаті тривалого нераціонального харчування розвинувся гіповітаміноз С. Зниження активності якого ферменту лежить в основі ураження сполучної тканини при цій патології?

А. Пролінгідроксилази; **В.** Піруваткарбоксилази; **С.** Аланінамінотрансферази;

Д. Глутамінази; **Е.** Триптофангідроксилази.

8. Нестероїдні протизапальні засоби використовують у медичній практиці для лікування ревматоїдного артриту, остеоартрозу, запальних захворювань сполучної тканини. Активність якого ферменту гальмують ці препарати?

А. Циклооксигенази; **В.** Ксантиноксидази; **С.** Амінотрансферази;

Д. Гексокінази; **Е.** Сукцинатдегідрогенази.

9. У хворих на колагенози біохімічними методами може бути підтверджений процес деструкції волокон сполучної тканини. Підвищення вмісту яких сполук у крові людини є в даному випадку діагностичним показником розвитку колагенозу?

А. Оксипроліну та оксизіну; **В.** Креатину та креатиніну;

С. Уратів; **Д.** Ізоферментів ЛДГ; **Е.** Трансаміназ.

10. Фермент гіалуронідаза розщеплює гіалуронову кислоту, в результаті чого підвищується міжклітинна проникність. Який вітамін сприяє зміцненню стінок судин і гальмує активність гіалуронідази?

А. Вітамін С; **В.** Вітамін К; **С.** Вітамін А; **Д.** Вітамін Е; **Е.** Вітамін Р.

11. У 35-річної жінки з хронічним захворюванням нирок розвинувся остеопороз. Дефіцит якої з нижче приведених речовин є основною причиною цього ускладнення?

А. 1,25(OH)₂D₃; **В.** 1(OH)D₃; **С.** 25(OH)D₃;

Д. Вітамін D₃; **Е.** Вітамін B₂

12. Паратгормон стимулює всмоктування у кишечнику кальцію опосередковано через вплив на біосинтез кальцитріолу, який є активатором абсорбції кальцію. Який молекулярний механізм його дії?

А. Активує експресію генів синтезу Ca²⁺-зв'язуючих білків;

В. Активує процесинг паратгормону в паратгормон;

С. Активує синтез холекальциферолу;

Д. Активує синтез кальцитоніну в щитоподібній залозі;

Е. Активує лужну фосфатазу

13. Паратирин є гормоном прищитоподібних залоз, який регулює рівень кальцію в крові. Які з названих ефектів характерні для паратирину у кістковій тканині?

- А. Зменшення синтезу органічних компонентів;
- В. Гальмування циклу трикарбонових кислот;
- С. Активація кислої фосфатази;
- Д. Сприяння утворенню лимонної кислоти;
- Е. Усі названі

14. У дворічної дитини синдром Фанконі, який включає порушення функцій ниркових каналців: фосфатурію, аміноацидурію, протеїнурію, толерантність до вітаміну D. Порушення якого процесу призводить до розвитку рахіту?

- А. Реабсорбції фосфатів;
- В. Реабсорбції вітаміну D;
- С. Зниження концентрації вітаміну D-зв'язуючого білка;
- Д. Гідроксилування вітаміну D;
- Е. Відновлення вітаміну D

15. Які біохімічні маркери сироватки крові відображають остеолізис?

- А. Збільшення активності кислої фосфатази, гіперкальціємія, гіпергідроксипролінемія, збільшення вмісту гексуронових кислот;
- В. Збільшення активності лужної фосфатази;
- С. Збільшення активності лактатдегідрогенази, гіперпіруватемія;
- Д. Збільшення активності аспартатамінотрансферази, гіперпротеїнемія;
- Е. Збільшення активності аланінамінотрансферази, гіпераміноацидурія

Рекомендована література:

1. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини, 2001. –С.655-668.
2. Функціональна біохімія/А.Л.Загайко, Л.М.Вороніна, М.В.Волощенко, 2010 .-С.123-157.
3. Мешишен І.Ф., Яремій І.М. Клініко-біохімічні ситуаційні задачі. - Чернівці: Медик, 2005.-84с.
4. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018.–С.111-126.
5. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-2018. –С. 142-151.

Інформаційні ресурси

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf
2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу: <http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

ТЕМА №5: "БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ СТАРІННЯ"

Актуальність теми: Знання фізіологічних особливостей старіння та біохімічних аспектів порушення метаболізму тканин, що призводить до проявів старіння, генетичні передумови та вплив негативних факторів на організм, що призводить до швидкого старіння є необхідним для розробки та впровадження в медичну практику препаратів, які сповільнюють процес старіння окремих тканин і організму людини в цілому.

Тривалість заняття: 6 годин.

Основні компетенції: Знати: особливості метаболізму при старінні організму людини. Вміти: пояснити біохімічні причини старіння, вирішувати ситуаційні задачі та тестові завдання з даної тематики.

Дисципліна	Отримані навички
Нормальна фізіологія	Фізіологічні аспекти старіння
Органічна хімія	Структура, властивості, типи колагену
Біологічна хімія	Біохімія сполучної тканини,

Контрольні питання:

1. Поняття про старіння організму. Основні відомі гіпотези старіння організму.
2. Метаболічні зміни тканин у процесі старіння організму.

Конспект теми:

Старіння організму – процес поступового руйнування та втрати важливих функцій організму або його частини, зокрема здатності до розмноження та регенерації тканин.

Відомо, що клітини живого організму постійно діляться, «народжуються» нові, які поступово старіють. Відсоток старих клітин у однорічної дитини складає не більше 7-10%, а до п'ятдесятирічного віку сягає приблизно 40-50%. З віком організм людини старіє дедалі швидше. Спершу швидкість старіння чоловіків і жінок є приблизно однаковою, проте після 48-50-річного віку темп старіння чоловічого організму майже втричі випереджають темпи старіння жінок. У жінок після 58-річного віку темпи старіння також починають інтенсивно зростати (в середньому в чотири рази).

Основні нині описані в літературі гіпотези старіння організму.

1) *Теломерна гіпотеза*. Суть цієї гіпотези полягає в тому, що при кожному поділі клітини відбувається деяке вкорочення хромосоми. На кінцях хромосоми, які відомо, є теломери – особливі ділянки, які після кожного подвоєння хромосом стають дещо коротшими, а з часом зменшуються в довжину настільки, що це унеможливає їх здатність до поділу. Тоді поступово втрачається їх життєздатність. На користь цієї теорії свідчить відкриття у 1985 році теломерази – фермента, який може «добудовувати» теломери в статевих і пухлинних клітинах.

2) *Онтогенетична гіпотеза*. Згідно цієї гіпотези, старіння зумовлене віковим зниженням чутливості гіпоталамуса до регуляторних сигналів, які надходять від ЦНС та ендокринних залоз, тобто прогресуючий процес старіння та пов'язані з ним «вікові захворювання» є «побічним продуктом реалізації програми онтогенезу – розвитку організму».

3) *Гіпотеза «старіння – це помилка»* вказує на те, що деякі симптоми старіння, зокрема такі як поява сивини волосся чи розвиток ракових пухлин, можуть бути зумовлені появою численних мутацій внаслідок дії радіаційного опромінення. Основною причиною старіння, згідно цієї теорії є поява мутацій. Проте, ця теорія, яка набула популярності зокрема після катастрофи на ЧАЕС, не пояснює факту старіння організмів, які не були опромінені.

4) *Адаптаційно-регуляторна гіпотеза*. Прихильники цієї теорії старіння схильні вважати старіння організму та його загибель генетично запрограмованими процесами.

5) *Гіпотеза вільних радикалів*. Суть гіпотези полягає в тому, що причиною порушення функціонування окремих клітин, тканин і організму в цілому є накопичення в них вільних радикалів, зокрема активних форм кисню, які є надзвичайно реакційноздатними без участі ферментів і швидко включаючись у так звані «ланцюгові реакції» ініціюють процеси вільнорадикального окислення ліпідів і біополімерів (окиснювальна модифікація білків, вільнорадикальне руйнування структури нуклеїнових кислот тощо). Як стверджують геронтологи, з віком відбувається порушення в організмі окислотно-антиоксидантної рівноваги і у процесі старіння функціонування систем антиоксидантного захисту відбувається менш інтенсивно, а вільнорадикальні процеси прискорюються, що зумовлює необхідність введення в організм екзогенних антиоксидантів, зокрема вітамінів.

6) *Гіпотеза апоптозу*. Апоптоз – запрограмований процес загибелі клітин. Упроще цей термін з'явився в 1972 році на сторінках журналу «Science». Апоптоз є по-суті процесом передбачуваної загибелі клітин, записаною у геномі і направлений на покращення виживання організму. Якщо, наприклад, клітина заразиться вірусом, або у ній відбудеться мутація, яка може зумовити злоякісне переродження, або ж просто вичерпається термін існування цієї клітини, то для того, щоб не наражати увесь організм на небезпеку, вона повинна самоліквідуватися. Таке самоліквідування клітини відбувається шляхом апоптозу – її запрограмованої загибелі.

Прикладом стимулювання апоптозу в організмі може бути стимулюваний вживанням прянощів апоптоз клітин шлунково-кишкового тракту у жителів неблагополучних у гігієнічному відношенні регіонів Індії та Китаю, який сприяючи відшаруванню цілих популяцій клітин і регенерації слизової знижує вплив хвороботворних мікробів, які можуть потрапити в організм з їжею та водою. На молекулярному рівні процес апоптозу являє собою складний каскад реакцій, які відбуваються за участю ряду ферментів (протеїнази, протеаз та ендонуклеаз), що в кінцевому рахунку призводить до деструкції клітини з утворенням апоптичних тіл.

Усі вищезазначені гіпотези безумовно мають право на існування, хоча і не можуть повністю пояснити усіх причин старіння організму.

Відомо, що старіння є результатом того, що у організмі клітин гине більше, ніж народжується, а функціональні клітини, що відмирають, замінюються сполучною тканиною

Загалом, при старінні розвиваються такі зміни структури сполучної тканини: з віком зростає вміст сполучної тканини у різних органах (печінка, серце, нирки), знижується вміст структурних глікопротеїнів і протеогліканів, зменшується кількість еластичних волокон при підвищенні вмісту колагену. «Старечий» колаген є поганорозчинним, його волокна стабілізовані численними «зшивками», що погіршує механічні властивості сполучної тканини і призводить до склерозу органів. При цьому порушується також структура та мінералізація кісткової тканини, суглобових і міжхребцевих хрящів, внаслідок чого відбувається деформація скелета. З віком знижуються також репаративні властивості сполучної тканини (гірше загоюються рани, зростаються кістки після переломів). Прогресуючий із віком дефіцит колагену

призводить до втрати еластичності шкіри, яка втрачає пружність і стає в'ялою, на ній з'являються зморшки.

Із віком у хрящовій тканині знижується кількість протеогліканів, зростає вміст колагенових волокон, які можуть затримувати солі кальцію і звапнюватися. Усі ці зміни викликають зменшення ступеня гідратації протеогліканів і втрату пружності хрящової тканини.

Зниження продукції статевих гормонів, зокрема дефіцит естрогенів в жінок у клімактеричний період супроводжується демінералізацією кісткової тканини, що зумовлює прояви остеопорозу тощо. Біохімічною основою так званого вікового остеопорозу, який часто діагностують у людей похилого віку, є недостатнє включення фосфатів кальцію у міжклітинний остеоїд. Такий остеопороз клінічно проявляється підвищеною схильністю до ламкості кісток і є, очевидно, наслідком послаблення гормонального контролю процесів мінералізації кісткової тканини в період менопаузи та посилення метаболічних функцій остеокластів, що супроводжується посиленням процесів демінералізації.

Загалом прогресуванню процесів катаболізму при старінні сприяє зниження ендокринних функцій організму, зокрема у клімактеричний період, численні стреси, пригнічення функціонування систем антиоксидантного захисту і посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів та біополімерів.

Матеріали для самоконтролю:

1. У процесі старіння організму відбувається посилене утворення сполучної тканини. Вкажіть основний білок цієї тканини:
A. Альбумін; B. Церулоплазмін; C. Колаген; D. Гемоглобін; E. Гаптоглобін.
2. Геронтологи стверджують, що регулярне надходження в організм екзогенних антиоксидантів, зокрема вітамінів запобігає старінню. Який із вітамінів є потужним ліпофільним антиоксидантом?
**A. Тіамін; B. Рибофлавін; C. Токоферол;
D. Піридоксин; E. Пантотенова кислота.**
3. У жінок у період менопаузи зростає ризик розвитку остеопорозу. Із зниженою в даний період життя продукцією яких гормонів це пов'язано?
A. Естрогенів; B. Андрогенів; C. Вазопресину; D. Окситоцину; E. Глюкагону.
4. Згідно однієї з існуючих теорій, причиною старіння є запрограмована загибель клітин. Який із перелічених термінів відповідає вищезазначеному твердженню?
**A. Ампліфікація генів; B. Репарація ДНК; C. Кросингвер;
D. Мутація; E. Апоптоз.**
5. Із віком відзначається поступова втрата еластичності шкіри, зниження її пружності. Шкіра стає в'ялою, на ній з'являються зморшки. Зниження інтенсивності синтезу якого з перелічених білків зумовлює зазначені вікові зміни шкіри?
**A. Гемоглобіну; B. Колагену; C. Церулоплазміну;
D. Ліпопротеїнів; E. С-реактивного білку.**

Рекомендована література:

1. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018.–С.131-133.

Інформаційні ресурси

1. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу: <http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

ТЕМА №6: "БІОХІМІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ. СУРФАКТАНТ"

Актуальність теми: Легені є надзвичайно важливим органом. Вони, насамперед, забезпечують нормальний газообмін у організмі людини. Також легені синтезують і секретують сурфактанти – специфічні поверхнево-активні речовини. Знання хімічного складу легеневої тканини та сурфактанту, особливостей перебігу метаболічних процесів у легенях є необхідним для розуміння механізмів їх функціонування в організмі, патофізіології легенів, засобів корекції порушень при легневих захворюваннях.

Тривалість заняття: 6 годин.

Основні компетенції: Знати: склад, особливості метаболізму легеневої тканини, склад сурфактанту та його біологічну роль. Вміти: пояснити особливості метаболізму в легенях при їх патологіях, вирішувати ситуаційні задачі та тестові завдання з даної тематики.

Базові знання

Дисципліна	Отримані навички
Нормальна фізіологія	Фізіологія легенів
Органічна хімія	Будова і властивості колагену
Фізична і колоїдна хімія	Поверхнево-активні речовини
Біологічна хімія	Склад сполучної тканини

Контрольні питання:

1. Біологічні функції легенів..
2. Особливості метаболізму в тканинах легенів.
3. Сурфактант: хімічний склад, функції.
4. Біохімічні зміни при захворюваннях легенів.

Конспект теми:

Легені насамперед забезпечують газообмін. Також вони синтезують і секретують специфічні поверхнево-активні речовини – сурфактанти. Сурфактанти приймають участь в обміні біологічно-активних речовин, регуляції функціонування згортальної та протизгортальної систем крові. Важливу роль у забезпеченні структури та функцій легенів відіграють структурні білки, білки сурфактанту та бронхолегеневого секрету.

У легенях значний уміст колагену й еластину; уміст колагену у легенях значно більший порівняно з іншими паренхіматозними органами. Завдяки наявності цих

сполучнотканинних білків легені зберігають сталість своєї форми і забезпечення функції газообміну. У легенях наявні п'ять типів колагену. Зміни структури та властивостей вищезгаданих сполучнотканинних білків у легенях відмічається при таких захворюваннях як емфізема та фіброз легенів. Уміст еластину в легенях при емфіземі зменшується приблизно втричі. Важливе значення в розвитку патологічного процесу в легенях відіграє зміна співвідношення між кількістю активних протеїназ та їх інгібіторів. Оскільки надмірному катаболізму еластину запобігає наявність альфа-1-антитрипсину (інгібітор протеїназ), то люди, в яких має місце генетичнозумовлений дефіцит цього інгібітора належать до групи ризику легеневи́х захворювань, що можуть призвести до розвитку емфіземи легенів. При запальних процесах у легенях і, особливо при бронхіальній астмі, спостерігається зниження вмісту іншого інгібітора протеїназ – альфа-2-макроглобуліну (пригнічує активність практично усіх типів протеїназ), який є одним із маркерів розвитку гострого запального процесу. Уміст альфа-2-макроглобуліну суттєво знижується в мокротинні хворих на хронічний обструктивний бронхіт на стадії загострення (імовірно він потрапляє у мокротиння з плазми крові внаслідок збільшення проникності клітинної стінки).

Міжклітинна речовина тканини легенів містить багато протеогліканів і має консистенцію подібну до гелю. У легенях досить висока концентрація гепарину, дія якого виявляється переважно у клітині. У формуванні каркасу легенів важливу роль відіграє кератансульфат; уміст цього глікозаміноглікана в легенях збільшується з віком, що також зумовлює зменшення еластичності легенів у процесі старіння організму. До складу міжклітинної речовини входять малорозчинні, проте з високою антигенною активністю, глікопротеїни, зокрема фібрoneктин. При хронічному бронхіті й альвеоліті, а особливо при саркоїдозі легенів у плазмі крові зростає вміст білків гострої фази, а у сечі – метаболітів глікопротеїнів.

Для встановлення ступеня зрілості сурфактанту важливе значення має дослідження його ліпідного спектру. У нормі співвідношення фосфатидилхолін: сфінгомієлін дорівнює двом, уміст поверхнево-активних ліпідів складає близько 20 мкмоль Рн/л, а лецитину (фосфатидилхолін) – близько 10 мкмоль Рн/л.

У легенях відбувається інтенсивний синтез фосфатидилхоліну та кардіоліпіну, синтезуються вищі жирні кислоти, триацилгліцероли, холестерин, а також наявні ліполітичні ферменти – ліпопротеїніліпази (катаболізм хіломікронів), фосфоліпази (активність фосфоліпази A_2 вища, ніж у печінці), діацил- і триацилгліцеролліпази.

У тканинах легенів відбувається аеробне окиснення субстратів і основним шляхом синтезу АТФ є окиснювальне фосфорилування в мітохондріях.

При гіпоксії у тканинах легенів знижується інтенсивність бета-окиснення вищих жирних кислот, адже цей процес потребує великої кількості кисню, утилізація фосфоліпідів. Порушення нормальної утилізації ВЖК супроводжується накопиченням ацетил-КоА, інтенсивність окислення якого у циклі трикарбонових кислот при гіпоксії суттєво зменшується. При цьому також відбувається збільшення активності фосфоліпаз (особливо ФЛ- A_2), що також сприяє зростанню вмісту ВЖК, а також лізолецитинів, відбувається ушкодження мембран клітини та її функціонування. Відповідно за таких умов у гіпоксичних легенях нагромаджуються неутілізовані жирні кислоти внаслідок чого знижується поверхнева активність сурфактанту.

Важливу роль у перебігу метаболічних процесів у легенях відіграє метаболізм біологічно-активних речовин (гістамін, вазоактивні пептиди, катехоламіни, серотонін тощо). Через зниження парціального тиску в легенях і розвиток гіпоксії знижується синтез АТФ, інтенсивність метилування й ацетилювання, синтез фосфатидилхоліну. Загалом при тривалій легеневій гіпоксії та хронічних бронхолегеневих патологічних процесах відбувається збільшення концентрації біологічно-активних речовин, що супроводжується зниженням катаболічних процесів у тканинах. При гострих стресових ситуаціях спостерігається збільшення в тканинах біологічно-активних речовин і посилення процесів катаболізму, а при тривалому (кілька десятків років) перебігу бронхоектатичної хвороби відзначається зниження продукції біологічно-активних речовин та пригнічення активності ферментів, що приймають участь у катаболічних реакціях. При гіпоксії відзначається збільшення активності моноамінооксидаз (МАО), короткочасна ішемія легенів зумовлює підвищення активності МАО, а тривала – зниження. При ішемії легенів і хронічному запаленні легенів та бронхів знижується активність ацетилхолінестерази.

Ферментна система легенів може руйнувати брадикініни або приймати участь у перетворенні ангіотензину I на ангіотензин II (процес відбувається шляхом обмеженого протеолізу за участю дипептидилдипептидази – кінінази II або АПФ). При бронхіальній астмі посилюється утворення та накопичення кінінів та зниження кініназної активності.

У ендотеліальних клітинах легенів відбувається синтез простагладинів (PG) A, B, E і F. Вони приймають участь у формуванні тонуусу гладеньких м'язів бронхів, PGE сприяє розширенню бронхів, PGE₁ розширює капіляри легенів і тим самим сприяє зниженню тиску в легеневій артерії, PGE₂ зумовлює гіпервентиляцію, а PGF₂ – гіповентиляцію легенів. Окрім того, легені є основним місцем катаболізму (інактивації) простагландинів як тих, які циркулюють у крові, так і тих, які у легенях синтезуються (окремі простагландини метаболізуються повністю). В легенях простагландини окиснюються у 15-му положенні і перетворюються на неактивні метаболіти, які швидко вимиваються з легенів у печінку, де відбувається їх наступний метаболізм, зокрема кон'югація з відновленим глутатіоном.

Важливу роль у розвитку бронхіальної астми відіграє гістамін. Він може підвищувати тонуус гладеньких м'язів бронхів, збуджуючи H₁-рецептори або аферентні вагусні волокна. Він також може підсилювати холінергійний і альфа-адренергійний бронхоспастичний ефект або погіршувати процес розслаблення непосмугованих м'язів, яке часом виникає при збудженні бета-адренорецепторів. Гістамін здатний синтезуватися у легенях. Він підвищує тонуус легеневих вен і, значно менше, легеневих артерій. У легенях є ферменти здатні його окислювати і метилувати, тому можливо він у легенях частково інактивується.

Систему імунного захисту бронхолегеневого апарату складають лімфатичні вузли, вузлики та скупчення лімфоїдних клітин. У легенях знайдено особливу бронхоасоційовану лімфоїдну тканину. Її лімфатичні вузлики є резервуаром імунокомпетентних клітин, які можуть мігрувати через епітелій у просвіт бронхів. Структура лімфоїдної тканини бронхів забезпечує швидкий і щільний контакт в системі макрофагів (Т-і В- лімфоцитів), а імунна відповідь може реалізуватися на тканинному рівні (у лімфоепітеліальних структурах слизової оболонки бронхів), на

органному рівні (у регіональних трахеобронхіальних і прикореневих лімфовузлах) та на системному рівні (у лімфоїдних органах загальної імунної системи).

Сурфактант – поверхнево-активна мономолекулярна плівка, що розташована на межі поділу фаз повітря-рідини у альвеолах легенів, альвеолярних каналах і респіраторних бронхіолах I-III-го порядку. Сурфактантна система представлена клітинними і неклітинними компонентами. Клітини сурфактанту – альвеолярні макрофаги і альвеоцити I-III типів; неклітинний компонент включає так званий сурфактантний альвеолярний комплекс – сурфактант альвеолярних ходів і бронхіол I-III-го порядку. До складу сурфактантного альвеолярного комплексу входить власне сурфактант, гіпофаза (рідка фаза, розташована під сурфактантом, містить макрофаги і резервний зрілий сурфактант, осмофільні пластинчасті тільця і їх фрагменти) і глікокалікс (товщина 10-40 нм). Субодиницею сурфактанту є біліпідна мембрана, у яку вмонтовано шари ліпідів, гліко- і ліпопротеїнових комплексів.

До складу сурфактанту входить значна кількість ліпідів (до 90%), 85% із яких – фосфоліпіди, близько 10%- триацилгліцероли, по 8% холестеролу та вищих жирних кислот. У сурфактанті в середньому близько 9% білків і 1% вуглеводів. Приблизний ліпідний склад сурфактанту: фосфатидилхолін (65-67%), холестерол (6-8%), фосфатидилетаноламін (45%), 1,2-діацилгліцеролфосфат і фосфатидилсерин (3-4%), моно-, ди- і триацилгліцероли (4-6%), сфінгомієлін (до 1%), ВЖК (6-8%). Ліпіди сурфактанту, переважно фосфоліпіди, синтезуються тканиною легенів.

Поверхнево-активні речовини сурфактанту зменшують поверхневий натяг, стабілізують альвеоли легенів та перешкоджають їх ателектазу. Поверхневий натяг збільшується під час вдихання повітря і зменшується під час його видихання, тобто практично дорівнює нулю. Сурфактант приймає участь у адаптації організму до екстремальних умов перебування. Властивості сурфактанту суттєво змінюються при гіповентиляції легенів і гіпоксії. Гіповентиляція легенів руйнує плівку сурфактанту, яка не може відновитися повністю навіть при повному відновленні вентиляції легенів.

При запальному процесі в легенях властивості сурфактанту порушуються і ступінь порушень залежить від тяжкості перебігу захворювання. Порушення властивостей сурфактанту мають місце і при гострій чи хронічній пневмонії, набряку легенів, емфіземі легенів, хронічній дисплазії, синдромі Хаммена-Річа. При запальних процесах бронхолегеневої системи зміни властивостей сурфактанту зумовлені насамперед порушеннями кровообігу, мікроциркуляції, змінами об'єму повітря в легенях, кількістю біологічно-активних речовин і метаболітів.

Трахеобронхіальний секрет утворюється внаслідок діяльності келихоподібних клітин, залоз бронхів, трахеї та клітин Клара. До його складу входить сурфактант альвеол, компоненти плазми крові (надходять за рахунок ексудації або трансудації), синтезовані локально білки, а також продукти катаболізму власної тканини. Цей секрет має водорозчинну фазу та нерозчинний у воді гелеподібний слиз із волокнистою структурою. До 90-95% його складу – вода і мінеральні речовини. Органічний компонент трахеобронхіального секрету складають білки, вуглеводи, ліпіди та нуклеотиди і нуклеїнові кислоти, які знаходяться у слизі. Важливу роль у механізмі захисту бронхів здійснюють муцини (глікопротеїни), які складають близько 60-70% сухої речовини слизу (сіаломуцини, сульфомуцини, фукомуцини). Вони також зумовлюють в'язкість секрету.

При інфекційних запальних процесах бронхолегеневої системи характер секрету змінюється – він стає значно в'язкішим, еластичність гнійного секрету знижується. При запальному процесі збільшується уміст лізоциму або мурамідازی (білок, антибактеріальна дія), фосфатазна активність, уміст імуноглоблідів класів А та G.

У розвитку запальних процесів у легенях важливу роль відіграють медіатори запалення (гістамін, простагландини, лейкотрієни, цитокіни). Ступінь інтенсивності перебігу місцевої запальної реакції у бронхах можна оцінити за показниками мокротиння та рідини, що отримують за допомогою бронхоальвеолярного лаважу. При гострих абсцесах у легенях упродовж перших 2-х місяців захворювання відзначається тенденція до збільшення вмісту загального білку, а при бронхоектазах, емфіземі та хронічному абсцесі – зниження майже удвічі порівняно з нормою.

При гострій пневмонії вміст альбумінів дещо знижується, а при хронічній та деструктивних процесах у легенях – знижується суттєво. Уміст альфа-глобулінів відносно збільшується практично при всіх легеневих захворюваннях. У залежності від етіології патологічного процесу відзначаються зміни фракційного складу білків (збільшення альфа-2-глобулінів характерне для гострого запального процесу, гамма-глобулінів – для хронічного перебігу і нагноєння, бета-глобулінів – при частих загостреннях і довготривалих процесах). Виражений запальний процес характеризується зниженням співвідношення між умістом альбумінів і сумою фракцій альфа-1-і альфа-2-глобулінів. Відносне уявлення про активність запального процесу в легенях дає визначення вмісту С-реактивного протеїну (основний білок гострої фази), а також уміст сіалових кислот та гаптоглобіну. Уміст серомукоїдів значно збільшується при загостренні хронічних бронхітів.

При запальних процесах бронхолегеневої системи відзначається посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів та біополімерів, зокрема білків, а також пригнічення функціонування систем антиоксидантного захисту, що потребує введення в організм екзогенних антиоксидантів, зокрема вітамінів.

Реологічні властивості мокротиння залежать від умісту муцину та sIgA (секреторного імуноглобіліну класу А). Найбільша в'язкість відзначається при хронічному обструктивному бронхіті, а низька – при необструктивній формі хронічного бронхіту. Відзначають також кореляційну залежність між в'язкістю мокротиння та вмістом у ньому сіалових кислот і білка. Для розрідження мокротиння використовують сполуки, що містять вільні сульфгідрильні групи (препарати типу ацетилцистеїну тощо).

Матеріали для самоконтролю:

1. Легені синтезують специфічні поверхнево-активні речовини (поверхнево-активна мономолекулярна плівка), які приймають участь в обміні багатьох біологічно-активних речовин, регуляції функціонування згортальної та протизгортальної систем крові тощо. Вкажіть ці речовини:

А. Сурфактанти; **В.** Імуноглобуліни; **С.** Ейкозаноїди; **Д.** Апатити; **Е.** Пріони.

2. У хворих із легеневиими патологіями (пневмонія, запалення легенів, бронхіальна астма тощо) змінюється ферментний та ізоферментний склад сироватки. Який із ізоферментів лактатдегідрогенази буде збільшеним у сироватці крові таких пацієнтів?

А. ЛДГ-1; **В.** ЛДГ-2; **С.** ЛДГ-3; **Д.** ЛДГ-4; **Е.** ЛДГ-5.

3. У хворого пневмонія. До яких порушень кислотно-лужної рівноваги призведе порушення характеру дихання за даної патології?
A. Метаболічний алкалоз; **B.** Метаболічний ацидоз; **C.** Нирковий ацидоз;
D. Респіраторний ацидоз; **E.** Респіраторний алкалоз.
4. Чоловік втратив свідомість після надування значної кількості повітряних кульок. Яке з порушень кислотно-лужної рівноваги розвинулося в нього?
A. Метаболічний алкалоз; **B.** Метаболічний ацидоз; **C.** Нирковий ацидоз;
D. Респіраторний ацидоз; **E.** Респіраторний алкалоз.
5. У дитини гіперергійна форма запалення верхніх дихальних шляхів, загроза серйозних порушень функціонування системи дихання і потреба в застосуванні препаратів стероїдних протизапальних засобів. Який із зазначених гормонів має протизапальний ефект і може бути застосований?
A. Гідрокортизон; **B.** Адреналін; **C.** Тестостерон; **D.** Окситоцин; **E.** Прогестерон.
6. У пацієнта загальна слабкість, головний біль, задишка, кашель із виділенням значної кількості мокротиння. Пульмонолог діагнував бронхопневмонію. Який тип гіпоксії є характерним для стану пацієнта?
A. Гемічна; **B.** Дихальна; **C.** Циркуляторна; **D.** Тканинна; **E.** -.
7. У пацієнта запальний процес у легенях. Загострення запалення супроводжується збільшенням у сироватці крові пацієнта так званих «білків гострої фази», насамперед:
A. С-реактивного білку; **B.** Імуноглобулінів; **C.** Альбумінів;
D. Ліпопротеїнів високої щільності; **E.** Пре-бета-ліпопротеїнів.
8. При хронічному обструктивному бронхіті збільшується в'язкість мокротиння. Реологічні властивості мокротиння насамперед залежать від умісту в ньому:
A. Пре-бета-ліпопротеїнів; **B.** Фосфоліпідів; **C.** Альбумінів;
D. Ліпопротеїнів високої щільності; **E.** Муцину та sIgA

Рекомендована література:

1. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018.–С.126-131.

Інформаційні ресурси:

1. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу: <http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

ТЕМА №7: "БІОХІМІЯ НЕОПЛАЗІЙ."

БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ"

Актуальність теми: Онкологічні захворювання є нині однією з найсерйозніших загроз людства. Боротьба з ними є складною соціальною проблемою, вирішення якої потребує профілактики, а у випадках виявлення захворювання – медикаментозної терапії.

Тривалість заняття: 6 годин.

Основні компетенції: Знати: особливості метаболізму легеневої тканини, склад сурфактанту та його біологічну роль. Вміти: пояснити особливості метаболізму в легенях при їх патологіях, вирішувати ситуативні задачі та тестові завдання з даної тематики.

Дисципліна	Отримані навички
Нормальна фізіологія	Фізіологія легенів
Органічна хімія	Будова і властивості колагену
Фізична і колоїдна хімія	Поверхнево-активні речовини
Біологічна хімія	Склад сполучної тканини

Контрольні питання:

- 1.Доброякісні та злоякісні пухлини.
- 2.Основні властивості ракових клітин.
3. Особливості метаболізму ракових клітин.
4. Роль гормонів і факторів росту в розвитку пухлин.
- 5.Теорії виникнення новоутворень.
6. Біохімічні онкомаркери.
7. Протипухлинні засоби, їх механізми дії.

Конспект теми:

Неоплазма – незворотною наростаюча внаслідок порушення регуляції процесів росту та диференціації маса аномальних клітин.

У тому випадку, якщо вони залишаються компактним скупченням, пухлина вважається доброякісною, і хірургічне її видалення зазвичай сприяє повному одужанню. Раковою називають злоякісну пухлину, клітини якої здатні проникати в оточуючі тканини, кров'яне русло та лімфатичні судини (інвазивність) і формувати вторинні пухлини у різних ділянках організму людини (метастазування).

Метастазування найчастіше відбувається: з пухлин легенів і матки – у головний мозок, з пухлин прямої кишки – в печінку, з пухлин передміхурової залози – у кістковий мозок.

Онкологічні захворювання – одна з найсерйозніших загроз людства. За смертністю рак займає друге місце після серцево-судинних захворювань. У розвинутих країнах майже кожна п'ята людина помирає від раку. Щороку у світі злоякісні пухлини та лейкози діагностують у більш як 160 тис. дітей, близько 90 тис. з них помирають. Боротьба з онкологічними захворюваннями є складною соціальною проблемою, однак, як підтверджує медицина, вплинути на зменшення захворюваності та смертності від раку можна.

Диференційовані клітини дотримуються кордону тканини і не втручаються в суміжні території, підкоряючись правилам контактного гальмування. При трансформації ця властивість втрачається.

Основні властивості ракових клітин: автономність росту, інвазія, метастазування.

Клітини пухлин, як правило, мають округлу або зірчасту форму і крупніші, ніж нормальні. У них змінене ядерно-цитоплазматичне співвідношення, має місце

поліплоїдія (стан, при якому ядро містить три і більше число гаплоїдних наборів хромосом) або анеуплоїдія, коли число хромосом змінюється і стає кратним гаплоїдному набору. Вони можуть рости, не прикріплюючись до поверхні через знижену здатність до адгезії, і утворювати мультишари.

А. Особливості метаболізму.

У метаболізмі пухлинних клітин виявляється ряд характерних особливостей, які надають їм суттєві переваги в порівнянні з нормальними клітинами.

У ракових клітинах:

- зростає активність рибонуклеотидредуктази і знижується катаболізм піримідинів і пуринів, збільшується синтез ДНК і РНК;

- підвищується швидкість гліколізу (як аеробного, так і анаеробного) і збільшується продукція лактату. Характерна для багатьох пухлин підвищена секреція лактату отримала назву "ефект Варбурга". Переважаючий анаеробний гліколіз є, мабуть, не внутрішньо притаманною пухлинним клітинам властивістю, а скоріше наслідком швидкого зростання при слабкій забезпеченості мережею кровоносних судин. Оскільки встановлено, що чим менш диференційована пухлина і чим вище швидкість її зростання, тим інтенсивніше протікає в ній гліколіз і слабкіше окисне фосфорилювання;

- в ізоферментному спектрі різних білків і ферментів зростає вміст фетальних форм. Так, у вуглеводному обміні це фосфофруктокіназа, яка не пригнічується АТФ і цитратом, ізофермент гексокінази, що характеризується надзвичайно високою спорідненістю до глюкози, і дуже активна лактатдегідрогеназа.

Такі зміни забезпечують ракову клітину надзвичайно високою спорідненістю до глюкози і здатністю асимілювати її навіть при дуже низьких концентраціях в крові. Аналогічні зрушення в спектрі ізоферментів спостерігаються і в інших обмінах. Це дозволяє пухлинним клітинам успішно конкурувати з навколишніми тканинами за життєво важливі метаболіти.

Б. Поява ембріональних білків і ферментів

Клітини синтезують, а іноді і секретують в кров ембріональні білки і антигени, такі як α -фетопротейн, карциноембріональний антиген і багато інших. У них з'являється характерний для ембріональних тканин високоактивний фермент теломераза. Як вже зазначалося раніше, у тварин і людини на кінцях лінійних хромосом розташовані тисячі високо консервативних повторів гексодезоксинуклеотидів -TTAGGG, так званих теломерів, які дозволяють кінцям хромосом прикріплюватися до ядерної оболонки і запобігають їх руйнуванню і рекомбінації. При кожній реплікації довжина теломерів коротшає приблизно на 120 пар основ. Для соматичних клітин, які діляться, вкорочення теломер служить реплікометром. Після досягнення теломерними послідовностями критичного розміру клітини втрачають здатність до поділу, старіють і піддаються апоптозу (запрограмованій загибелі).

У пухлинних і ембріональних тканинах теломераза добудовує теломери на 3'-кінцях ДНК хромосом і після реплікації відновлює їх вихідну довжину. За рахунок роботи цього ферменту припиняється старіння клітин, і вони стають безсмертними.

В. Зміни в структурі плазматичних мембран і секретій

Трансформація клітин призводить до зміни складу і структури олігосахаридних ланцюгів глікопротеїнів і глікосфінголіпідів плазматичної мембрани, а як наслідок - до її проникності і заряду. Зокрема, знижується інтенсивність синтезу і змінюється структура адгезивних молекул і інтегрінових рецепторів, що входять до складу мембран пухлинних клітин.

Спостерігається секреція деяких протеаз, колагеназ і глікозидаз, які руйнують колаген, білки, глікозаміноглікани міжклітинного матриксу і сприяють інвазії пухлини в сусідні тканини і судини. Посилюється синтез факторів ангіогенезу, що стимулюють розвиток судин, які повинні забезпечувати ракові клітини поживними речовинами.

Г. Роль гормонів і факторів росту в розвитку пухлин

Ріст і розвиток клітини в нормальних і пухлинних лініях починаються з впливу на клітину факторів росту (ФР). Взаємодіючи з рецепторами, розташованими на поверхні клітин, або з внутрішньоклітинними рецепторами, вони стимулюють в клітині каскад подій, що призводять до активації генів, відповідальних за синтез білків, що забезпечують зростання і ділення клітин.

Очевидно, що якщо гени, що кодують рецептори, трансдуктори сигналів і транскрипційні фактори, змінені внаслідок мутацій таким чином, що експресуються постійно, то контрольований ріст замінюється необмеженою проліферацією.

У пухлинних клітинах зростає швидкість синтезу і секреції деяких гормонів і факторів росту. Пухлини набувають здатність до автономного зростання за рахунок переходу на паракринний або аутокринний механізми регуляції клітинного росту.

При аутокринному механізмі регулювання пухлини синтезують фактори росту і рецептори до них (РФР) або онкобілки, аналоги ФР або РФР, які, взаємодіючи між собою, викликають аутоstimуляції зростання і ділення клітин.

Паракринна регуляція передбачає взаємодію ФР, що виробляються одними клітинами, з РФР, розташованими на сусідніх клітинах. Так, наприклад, при раку легені клітини строми виробляють інсуліноподібний фактор II, який взаємодіє з рецепторами ракових клітин легені і стимулює їх зростання і ділення.

Нині існують дві основних теорії виникнення новоутворення — це теорія моноклонального походження та теорія «пухлинного поля».

Згідно теорії моноклонального походження, початковий канцерогенний агент (чинник, який викликає пухлину) спричиняє мутацію поодинокі клітини, при діленні якої після цього виникає пухлинний клон, що складає новоутворення. Моноклональне походження новоутворення було доведено на прикладі пухлин з В-лімфоцитів (В-клітинні лімфоми і плазмоклітинні мієломи), клітини яких синтезують імуноглобуліни одного класу, а також на деяких інших типах пухлин. Доведено також, що по мірі прогресування пухлини з початкового клону пухлинних клітин можуть розвиватися субклони в результаті додаткових триваючих генетичних змін («багаторазові поштовхи»; див. нижче).

Теорія «пухлинного поля»: канцерогенний агент, впливаючи на велику кількість подібних клітин, може викликати утворення поля потенційно неопластичних клітин. Новоутворення може після цього розвинути в результаті розмноження однієї або великої кількості клітин всередині цього поля. У багатьох випадках в результаті виникає декілька відокремлених новоутворень, кожне з яких походить від окремого клонального попередника. Утворення пухлинного поля може бути розцінене як перший з двох чи більше послідовних етапів, які ведуть до розвитку пухлини («багаторазові поштовхи»; див. нижче). Ця теорія пояснює походження деяких новоутворень у шкірі, епітелії сечовивідних шляхів, печінці, молочній залозі і кишці. Визнання факту існування пухлинного поля має практичне значення, тому що наявність одного новоутворення в будь-якому з цих органів повинно насторожити клініциста у відношенні можливого другого подібного новоутворення. У молочних залозах, наприклад, розвиток раку в одній з них є

чинником ризику виникнення раку в протилежній (за статистикою ризик підвищується приблизно в 10 разів у порівнянні з загальною захворюваністю на рак молочної залози).

Для пояснення механізмів виникнення як пухлинного моноклона, так і “пухлинного поля” сьогодні запропонований ряд інших концепцій.

Теорія генетичних мутацій. Порушення в геномі, зумовлені спадковістю, спонтанними мутаціями або дією зовнішніх агентів, можуть викликати неоплазію, якщо пошкоджуються регулюючі ріст гени. Пухлинна трансформація відбувається у результаті активації (або дерепресії) специфічних послідовностей ДНК, відомих як ріст-регулюючі гени, або прото-онкогени. Ці гени кодують ряд чинників росту і рецепторів для чинників росту. Активація — це функціональні зміни, при яких порушується нормальний механізм регулювання росту в онкогенезі. Активація може відбуватися декількома методами: мутація прото-онкогенів; транслокація в більш активну частину генома, де регулюючий вплив активує прото-онкогени; вставка онкогенного вірусу в активну частину генома; ампліфікація (продукування багаторазових копій прото-онкогенів); вставка вірусних онкогенів; дерепресія (втрата супресорного контролю). Виникаючий функціонально активований ген називається «активованим онкогеном» (або мутантним онкогеном, якщо він змінюється структурно), або просто як клітинний онкоген (с-onc). Збільшення продукції стимулюючих чинників росту чи їх рецепторів або зменшення інгібуючих (супресорних) чинників росту, або продукція функціонально патологічних чинників може призвести до неконтрольованого росту клітин. Таким чином на молекулярному рівні неоплазія - це порушення функції регулюючих ріст генів (прото-онкогенів і супресорних генів пухлин).

Теорія вірусних онкогенів. Деякі РНК-віруси містять послідовності нуклеїнових кислот, які є комплементарними до прото-онкогена і можуть (при дії зворотної транскриптази) синтезувати вірусну послідовність ДНК, яка є по суті ідентичною. Ці послідовності названі вірусними онкогенами (v-onc). Багато, можливо всі, онкогенні РНК-ретровіруси містять такі послідовності, і вони знайдені у відповідних новоутвореннях. Сьогодні припускається, що онкогенні РНК-віруси набувають v-onc послідовностей шляхом вставлення клітинного онкогена з клітини тварини або людини за допомогою механізму, подібного до того, який бере участь в рекомбінації. Онкогенні ДНК-віруси також містять послідовності, які функціонують як онкогени і влаштовуються безпосередньо в геном клітини.

Епігенетична теорія. Згідно епігенетичній теорії, основне клітинне пошкодження відбувається не в генетичному апараті клітини, а в механізмі регулювання активності генів, особливо в білках, синтез яких кодують ріст-регулюючі гени. Різні рівні активності генів, які відповідають за диференціювання тканин, як припускається, визначаються успадковуваними епігенетичними механізмами. Основний доказ ролі епігенетичних механізмів у процесах онкогенезу виявляється при утворенні пухлин під впливом деяких хімічних речовин, які не виявляють жодного ефекту на генетичний апарат клітини. Дія деяких з цих речовин полягає у зв'язуванні цитоплазматичних білків, а зміни в них, як припускається, сприяють виникненню деяких новоутворень, тобто ці речовини виступають в ролі промоторів.

Теорія відмови імунного нагляду. Згідно цій теорії неопластичні зміни досить часто відбуваються в клітинах організму. В результаті пошкодження ДНК неопластичні

клітини синтезують нові молекули (неоантигени, пухлинні антигени). Імунна система організму розпізнає ці неоантигени як «чужі», що призводить до активації цитотоксичної імунної відповіді, яка знищує неопластичні клітини. Клінічно виявлені новоутворення виникають тільки в тому випадку, якщо вони не розпізнаються і не руйнуються імунною системою. Доказом цієї теорії є те, що велика частота виникнення пухлин спостерігається при імунодефіцитах і у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію після пересадки органів. Поясненням того, що рак в основному є хворобою літніх людей, може бути те, що в старості спостерігається прогресивне зниження імунної реактивності на тлі збільшення частоти неопластичних змін, які виникають внаслідок дефектів репарації ДНК, що спостерігається при старінні. Проти даної теорії свідчать наступні факти: в мишей з недостатністю Т-клітинного імунітету частота новоутворення не підвищується; у людей з імунодефіцитами розвиваються головним чином лімфоми, а не повний спектр різних пухлин; у людей з видаленням тимусом частота виникнення пухлин не збільшується; хоча багато пухлин синтезують пухлинні антигени, й імунна відповідь на них розвивається достатньою мірою, але ця відповідь часто є неефективною.

Протипухлинні (протибластомні) засоби — це лікарські засоби, які здатні пригнічувати проліферацію злоякісних клітин на різних стадіях їхнього поділу.

Як протипухлинні застосовують понад п'ятдесят препаратів. Головним недоліком більшості протипухлинних препаратів є мала вибірковість дії стосовно пухлинних клітин. Крім того, швидко виникає звикання клітин до препаратів.

Процес звикання можна уповільнити шляхом комбінованого застосування препаратів з різною структурою і неоднаковим механізмом дії. Протибластомним засобам властиві тяжкі побічні і токсичні ефекти. При цьому уражаються кістковий мозок, слизові оболонки кишечника, виявлено негативний вплив на статеві залози (застосування протибластомних препаратів може зумовити стерильність). Ці засоби також виявляють імунодепресивну, мутагенну і тератогенну дії. В деяких випадках для зменшення токсичної дії і підвищення ефективності препаратів їх вводять внутрішньоартеріально безпосередньо до пухлини. Нині, як один з компонентів комбінованої терапії, при пухлинних захворюваннях використовують імуностимулювальні засоби. В основі комбінованої терапії пухлин лежить принцип використання препаратів з різною хімічною будовою і механізмом дії.

Класифікація основних протипухлинних засобів:

Алкілювальні засоби (циклофосфан, тіофосфамід, мієлосан);

Антиметаболіти (меркаптопурин, метотрексат, фторурацил);

Алкалоїди (колхамін, вінбластин, вінкристин);

Антибіотики (брунеоміцин, блеоміцин);

Гормональні та антигормональні засоби (фосфестрол, флутамід);

Ферментні засоби (L-аспарагіназа).

Алкілювальні засоби — це препарати різноманітної хімічної будови, механізм дії яких пов'язаний з порушенням синтезу ДНК і різким пригніченням життєдіяльності пухлинних клітин. Здатність клітин до розмноження втрачається, особливо це стосується клітин, що швидко проліферують. Ефективним препаратом є циклофосфан (циклофосфамід). Сам циклофосфан не виявляє цитотоксичної дії. Унаслідок хімічних перетворень у печінці з нього утворюються активні мета-боліти (фосфамід і акролеїн), які й справляють протипухлинний ефект. Препарат зумовлює ремісію при гемабластозах (зокрема, при лімфолейкозі).

Призначають також хворим на рак молочної залози, матки, яєчника, пацієнтам з мілкоклітинним раком легень. Побічні ефекти: нудота і блювання, алопеція, лейкопенія, геморагічний цистит.

Тіофосфамід (тіотекс) виявляє цитостатичну дію і пригнічує розвиток злоякісної тканини. Призначають хворим на рак яєчника, неоперабельний рак молочної залози, рак шийки матки з мета-стазами та з іншими пухлинами. Вводять внутрішньовенно, внутрішньом'язово, внутрішньоплеврально, внутрішньобрюшинно. Побічні ефекти: агранулоцитоз з явищами геморагічного діатезу, анемія, нудота, блювання, анорексія.

Мієлосан застосовують при загостреннях хронічного мієлолейкозу. Препарат малотоксичний. Ремісія триває від кількох тижнів до декількох місяців. Побічні ефекти: аменорея, тромбоцитопенія, іноді нудота, блювання, пронос.

Антиметаболіти є антагоністами фолієвої кислоти та пурину, тобто порушують метаболізм ДНК і РНК. Препарати діють на різних етапах синтезу нуклеїнових кислот. Меркаптопурин є антагоністом пурину, спричинює порушення синтезу нуклеїнових кислот і таким чином — проліферацію клітин пухлин. Виявляє імунодепресивний ефект. Призначають при всіх формах лейкозу в дітей і дорослих. Побічні ефекти: анорексія, нудота, блювання, пронос, виразкове ураження слизових оболонок травного каналу, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія. Геморагічний діатез, алопеція, зниження імунітету, ураження печінки, алергічні реакції.

Метотрексат гальмує перетворення фолієвої кислоти у фолінієву, внаслідок чого порушується синтез нуклеїнових кислот, гальмується ріст злоякісних пухлин. Призначають при гострому лейкозі у дітей, хоріонепітеліомі матки, раку молочної залози, легень, ауто-імунних захворюваннях. Побічні ефекти: стоматит, пронос, анемія, схильність до кровотеч.

Фторурацил порушує обмін пуринів, гальмує синтез ДНК та частково — РНК. Пригнічує ріст і розвиток пухлин, а також гемопоез. Призначають хворим на рак шлунка, прямої та товстої кишки, підшлункової залози, легень, молочної залози і яєчника. Побічні ефекти: пригнічення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), анорексія і діарея, виразковий стоматит, дерматит, алопеція.

Алкалоїди — біологічно активні речовини, що містяться в рослинній сировині і виявляють різноманітні ефекти, в тому числі протипухлинний.

Колхамін (демекалцин, омаїн) — алкалоїд з цибулин пізньоквітучого розкішного. Застосовують місцево у формі мазі для лікування раку шкіри (без метастазів). При цьому злоякісні клітини гинуть, а неуражені клітини епітелію не ушкоджуються. Під час лікування роблять перерви, оскільки препарат виявляє подразнювальний ефект (гіперемія, набряк, біль). Усередину призначають у комбінації із сарколізином для лікування хворих на рак стравоходу. Побічні ефекти: нудота, блювання, пригнічення кровотворення, діарея, алопеція, кров у блювотних масах і калі.

Вінбластин і вінкрестин — алкалоїди з барвінка рожевого. Блокують мітоз у стадії метафази і виявляють протипухлинний ефект. Вінбластин (розевин) призначають хворим з генералізованими формами лімфогранулематозу, а також у складі комбінованої хіміотерапії при злоякісних пухлинах. Побічні ефекти: диспепсичні явища, пригнічення кровотворення, біль у животі. При введенні в вену можливий розвиток флебіту. Вінкрестин — призначають у складі комплексної

терапії при гострому лейкозі, а також при інших пухлинах. Побічні ефекти: неврологічні порушення (атаксія, невралгія, па-рестезії), ураження нирок.

Пододфілін — алкалоїд пододфілу щитоподібного. Призначають місцево при папіломатозі гортані, папіломі сечового міхура.

Антибіотики поряд з протимікробною активністю виявляють цитостатичні властивості, зумовлені пригніченням синтезу нуклеїнових кислот. Їх поділяють на декілька груп: актиноміцети (фактиноміцин); мітозани (мітоцин С, порфіроміцин); похідні аурелової кислоти (олівоміцин, хроломіцин, мітраміцин); антрацикліни (дауноміцин, рубоміцин, адриаміцин, карміноміцин); стрептонігрини; високомолекулярні сполуки білкової природи (блеоміцини, флеоміцини).

Блеоміцин — це суміш антибіотиків. Препарат порушує розмноження і спричинює загибель пухлинних клітин. Має здатність вибірково депонуватися в шкірі та слизових оболонках, мало впливає на гемопоєз. Призначають хворим на рак яєчника, статевого члена, плоскоклітинний рак шкіри, рак слизової оболонки ротової порожнини, мигдаликів, гортані, а також при лімфогранулематозі. Побічні ефекти: алергійні реакції, диспепсичні явища, пневмонія.

Брунеоміцин (руфокромоміцин) — завдяки пригніченню синтезу ДНК виявляє виражену протипухлинну дію. Пригнічує кровотворення. Призначають хворим на лімфогранулематоз, хронічний лімфолейкоз, ретикульоз. Побічні ефекти: гіпоплазія або аплазія кровоносної системи, анорексія, нудота, блювання, діарея, гінгівіт, стоматит, нейродерміт, алопеція.

Гормональні і антигормональні препарати, що застосовують при злоякісних пухлинах: андрогени (тестостерону пропіонат, тестенат тощо); естрогени (синестрол, фосфестрол, етинілестрадіол тощо); кортикостероїди (преднізолон, дексаметазон, тріамцінолон); антагоністи гормонів (тамоксифен флутамід).

Гормональні препарати відрізняються від цитостатичних засобів. Під їхнім впливом пухлинні клітини не гинуть, у них тільки гальмуються розмноження і здатність до диференціації.

Андрогени застосовують для лікування хворих на рак молочної залози. Дія цих препаратів полягає у пригніченні продукції естрогенів. Ці естрогени застосовують у лікуванні хворих на рак передміхурової залози. Терапію статевими гормонами сполучають з хірургічним і променевими методами лікування.

Фосфестрол — виявляє протипухлинну активність при надходженні в тканини, де він розщеплюється під дією фосфатази до диетилстильбестролу, який виявляє цитостатичну дію. Призначають хворим на рак передміхурової залози. Побічні ефекти: нудота, блювання, погіршення загального стану, явища фемінізації.

Гестагени (медроксіпрогестерону ацетат та ін.) — призначають хворим на рак матки.

Глюкокортикоїди — застосовують у комплексній терапії гострих лейкозів у дітей, а також при лімфогранулематозі, хронічному лімфолейкозі, лімфосаркомі.

Важливим напрямком є створення антагоністів гормонів та їх застосування.

Антиестрогенні засоби (тамоксифену цитрат) — зв'язуються з естрогенними рецепторами пухлин молочної залози й усувають стимулювальний вплив на їхній ріст ендогенних естрогенів. Створені антиандрогенні засоби.

Флутамід (флуцинон) — гальмує транспорт і зв'язує дигідротестостерон в ядрах клітин органу. Це затримує ріст пухлини перед-міхурової залози. Препарат призначають всередину, він добре всмоктується з травного каналу, метаболізується у печінці та виводиться нирками. Добре переноситься і зумовлює тривалу ремісію. При тривалому застосуванні можливі гінекомастія, біль у ділянці грудних залоз.

Ферментні засоби з протипухлинною активністю – L-аспарагіназа. За даними експериментальних досліджень було встановлено, що в деяких пухлинних клітинах не синтезується амінокислота L-аспарагін, що бере участь у синтезі ДНК і РНК. Протипухлинну дію виявляють засоби, що здатні руйнувати цей фермент і обмежувати його надходження до клітин пухлин. До таких засобів відносять L-аспарагіназу. Препарат вводять внутрішньовенно. Тривалість дії складає 10-12 год. Призначають хворим на гострий лімфобластний лейкоз, лімфосаркому. Побічні ефекти: диспепсичні явища, порушення функції під-шлункової залози, печінки та нирок, лейкопенія, тромбоцитопенія, геморагії, алергійні реакції.

Із літературних джерел відомо (Князева М.В., 2005), що у патогенезі раку лікарська резистентність пухлин пов'язана з нездатністю клітин піддаватися апоптозу. Причиною розвитку резистентності пухлин до ряду протипухлинних препаратів, яка патогенетично пов'язана з нездатністю клітин до апоптозу, є мутація або дефіцит гена p53, який кодує білок p53. Цей білок відповідає за активацію апоптозу. Ще однією причиною може бути гіперекспресія гена bcl-2, який кодує синтез кількох білків, що відповідають за гальмування апоптозу. Виявилося, що цитотоксична дія більшості протипухлинних засобів здійснюється шляхом індукування апоптозу.

Матеріали для самоконтролю:

1. Для лікування онкологічного хворого використовувався аналог УМФ-5-фторурацил, який блокує синтез тимідину. Активність якого ферменту гальмується цим препаратом?

А. Рибонуклеотидредуктаза **В.** Тимідинфосфорилаза **С.** Аденозиндезаміназа

Д. Дигідрооротатдегідрогеназа **Е.** Тимідилатсинтаза

2. Протипухлинні препарати здатні пригнічувати поділ ракових клітин. Механізмом дії протипухлинного фармпрепарату 5-фторурацилу є безпосереднє гальмування синтезу:

А. ДНК **В.** мРНК **С.** рРНК **Д.** тРНК **Е.** Білка

3. Онкоген є загальною ланкою у виникненні пухлин. Який із процесів може бути імовірною причиною запобігання експресії онкогенів?

А. Мутації **В.** Ампліфікації **С.** Транслокації

Д. Вірусна інфекція **Е.** Активація генів-супресорів пухлин

4. Хворому призначили протипухлинний антибіотик, що пригнічує синтез нуклеїнових кислот. Який з перелічених антибіотиків має такий механізм дії?

А. Актиноміцин **В.** Тетрациклін **С.** Ністатин

Д. Лінкоміцин **Е.** Еритроміцин

5. Метотрексат (протипухлинний засіб) пригнічує поділ пухлинних клітин. Пригнічення якого з ферментів зумовлює даний препарат?

А. Тимідилатсинтази **В.** Дигідрофолатредуктази **С.** Аспарагінази

Д. Глутамінази Е. Уридилтрансферази

6. У протипухлинній терапії часто використовують цитотоксичні лікарські препарати. Який із цих засобів застосовується в хіміотерапії злоякісних новоутворень?

А. Прозерин В. Алопуринол С. Ністатин Д. Фторурацил Е. Тіамін

7. Однією з причин появи злоякісних новоутворень може бути вплив хімічних канцерогенів. Який їх механізм канцерогенного впливу?

А. Мутагенез В. Знешкодження активних форм оксигену

С. Гепатопротекторна активність Д. Пригнічення мітозу Е. Глюконеогенез

8. При пігментній ксеродермі може розвинутися рак шкіри. Причиною цього є спадковий дефіцит УФ-ендонуклеази. Який із процесів буде порушуватися внаслідок дефіциту цього фермента?

А. Ампліфікація генів В. Реплікація С. Репарація ДНК

Д. Транскрипція Е. Трансляція

9. Довготривале введення протипухлинного засобу метотрексату є неефективним. Причиною цього є збільшення в клітинах за довготривалого введення метотрексату кількості копій генів, які кодують дигідрофолатредуктазу. Це явище отримало назву:

А. Ампліфікація генів В. Реплікація С. Репарація ДНК

Д. Транскрипція Е. Трансляція

10. Онкохворому призначили азасерин. Цей антибіотик є потужним інгібітором синтезу пуринових нуклеотидів. Який його тип інгібування?

А. Безконкурентне В. Конкурентне С. Незворотне

Д. Аlostеричне Е. Неконкурентне

11. Онкохворому призначили метотрексат. Проте, через деякий час клітини пухлини втратили чутливість до даного лікарського засобу. Причиною цього є ампліфікація генів одного з ферментів, що забезпечує синтез нуклеотидів і поділ клітин пухлини. Вкажіть цей фермент:

А. Аспарагіназа В. Реввертаза С. Тимідилатсинтаза

Д. Дигідрофолатредуктаза Е. Аланінамінотрансфераз

12. Хворому призначили фторурацил. Цей протипухлинний препарат пригнічує в клітинах пухлин синтез:

А. АТФ В. УМФ С. дТМФ Д. цАМФ Е. ГМФ

13. Онкогенні віруси для перенесення своєї інформації із РНК на ДНК використовують зворотню транскрипцію. За допомогою якого фермента

відбувається цей процес?

- А. Аспарагіназа В. Дигідрофолатредуктаза С. Рестриктаза
D. Тимідилатсинтаза Е. Ревертаза

14. Протипухлинний препарат метотрексат інгібує дигідрофолатредуктазу, зв'язуючись з її активним центром. Активність ферменту може бути відновлена збільшенням концентрації субстрату. Який тип інгібування спостерігається?

- А.Безконкурентне В.Конкурентне С.Незворотне D. Аlostеричне Е.Неконкурентне

15. Чоловікові проведено курс променевої та хіміотерапії. До комплексу лікарських препаратів входив 5-фтордезоксиридин – інгібітор тимідилат-синтази. Синтез якої речовини блокується цим препаратом?

- А. мРНК В. ДНК С. рРНК D. тРНК Е. Білка

16. Для росту ряду ракових клітин необхідний певний фактор росту. При лікуванні лейкозів застосовують фермент, що руйнує цей незамінний фактор, а саме:

- А. Аспарагіназа В. Дигідрофолатредуктаза С. Рестриктаза
D. Тимідилатсинтаза Е. Глутаміназа

17. Протипухлинний фармпрепарат метотрексат є структурним аналогом фолієвої кислоти. Механізм його дії полягає в інгібуванні ферменту:

- А. Тимідилатсинтази В. Дигідрофолатредуктази С. Аспарагінази
D. Глутамінази Е. Уридилтрансфери

Рекомендована література:

1. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії. -2018. –С.133-142.
2. Функціональна біохімія/А.Л. Загайко, Л.М. Вороніна, М.В. Волощенко. -2010. -С.194-216.

Інформаційні ресурси:

1. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу: <http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

ТЕМА №8: "БІОХІМІЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ"

Актуальність теми: Імунна система організму за допомогою антитіл, системи комплементу, цитотоксичних Т-ефекторів, а також ряду інших лімфоїдних тканин та їх продуктів підтримує генетичну цілісність та гомеостаз організму. Знання біохімічних основ функціонування імунної системи дасть змогу з точністю діагностувати імунообумовлені патологічні стани та провести правильний підбір фармакотерапевтичних засобів.

Тривалість заняття: 6 годин.

Основні компетенції: Знати: структуру та функції основних компонентів імунної системи; біохімічну характеристику окремих класів імуноглобулінів людини; біохімічні

механізми виникнення імунодефіцитних станів. Вміти: за біохімічними показниками діагностувати імунодефіцитні стани організму людини. Засвоїти практичні навички: розв'язування клініко-ситуаційних завдань.

Базові знання

<i>Дисципліна</i>	<i>Отримані навички</i>
Патологічна фізіологія	Патогенез імунодефіцитних станів
Мікробіологія	Вірус набутого імунодефіциту людини
Гістологія	Білі клітини крові

Контрольні питання:

1. Загальна характеристика імунної системи; клінічні і біохімічні компоненти.
2. Імуноглобуліни: структура, біологічні функції, механізми регуляції синтезу імуноглобулінів.
3. Біохімічна характеристика окремих класів імуноглобулінів людини.
4. Біохімічні механізми імунодефіцитних станів.

Конспект теми:

Клітини і молекули імунної системи розпізнають величезну кількість різноманітних сторонніх клітин і речовин, відрізняючи їх від клітин і речовин власного організму. Сторонні (або змінні "свої") структури, проти яких розвивається захисна реакція імунної системи, називаються антигенами. Після ідентифікації антигенів функціональні елементи імунної системи нейтралізують і видаляють їх. Типовими антигенами є сторонні білки і полісахариди. Вони можуть бути в плазматичній мембрані чужих клітин або потрапляти в організм у вільному вигляді. Антигенні властивості проявляють і нуклеїнові кислоти та складні ліпіди. Ділянку високомолекулярного антигену, яка визначає імунну реакцію, називають антигенною детермінантою, а також епітопом. Антигенні детермінанти білків часто формуються із залишків амінокислот, які знаходяться далеко один від одного в поліпептидному ланцюгу, але зближені внаслідок просторової укладки на поверхні молекули білка. Молекули високомолекулярних антигенів можуть мати значну кількість антигенних детермінант різної структури.

Такі низькомолекулярні сполуки, як лікарські препарати і їх метаболіти, можуть спричинити імунну реакцію, якщо вони асоційовані з білком чи полісахаридом. Ці низькомолекулярні речовини називаються гаптенами.

Постійний нагляд за антигенним складом клітин і тканин організму з метою розпізнавання "чужого" здійснюють лімфоїдні клітини. На їх поверхні є білки-рецептори, які розпізнають і специфічно зв'язують чужі антигени. На поверхні В-лімфоцитів рецепторними молекулами служать мембранні форми імуноглобулінів. Вони розпізнають чужі антигени.

Білки-рецептори Т-лімфоцитів розпізнають тільки ті "свої" клітини, що несуть і свої, і чужі антигенні детермінанти. Зв'язування антигену з рецептором на поверхні лімфоцитів запускає активацію, проліферацію й диференціацію клітин. Т-

лімфоцити видозмінюються у ряд субпопуляцій з різноманітними функціями – Т-хелпери, Т-супресори і цитотоксичні Т-ефектори.

Перші дві субпопуляції Т-клітин виконують регуляторні функції, а цитотоксичні Т-ефектори зв'язуються зі своїми клітинами-мішенями і руйнують їх (клітинний імунітет). В-лімфоцити перетворюються в плазматичні клітини, які синтезують і секретують у плазму крові імуноглобуліни (антитіла), специфічні до антигену, який зумовив їх появу (гуморальний імунітет).

У результаті взаємодії антитіл із розчинними молекулами-антигенами утворюються мультимолекулярні комплекси. Ці комплекси ендоцитуються і перетравлюються тканинними макрофагами. Антитіла взаємодіють і з антигенами поверхні чужих клітин, що призводить до активації системи комплементу. Остання функціонує подібно до системи згортання крові і шляхом ланцюга ферментативних реакцій зумовлює утворення великої кількості пор у плазматичній мембрані, а в результаті – лізис клітин.

Таким чином, в основі імунологічного розпізнавання лежить взаємодія рецепторів поверхневої мембрани імунокомпетентних клітин чи антигеноспецифічних молекул, які секретуються цими клітинами, з відповідними їм ділянками антигенів. Імунна система організму за допомогою антитіл, системи комплементу, цитотоксичних Т-ефекторів, а також ряду інших лімфоїдних клітин та їх продуктів виявляє та знищує "чуже".

Ушкодження імунної системи знижують опірність організму людини до інфекцій. Імунологічна недостатність може бути наслідком дефіциту стовбурових клітин лімфоїдного ряду, порушень розмноження і диференціації Т- чи В-лімфоцитів, дефіциту системи комплементу.

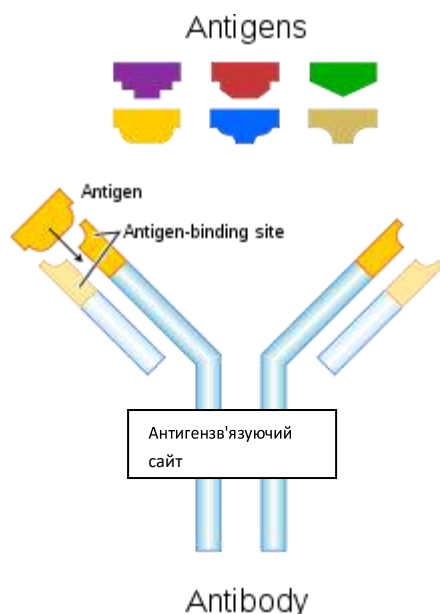
Розрізняють первинні і вторинні імунодефіцитні стани. У людей з імунологічною недостатністю спостерігається висока частота утворення злоякісних пухлин. Надзвичайно сильна імунна відповідь на сторонні антигени призводить до ушкодження тканин організму (реакцій гіперчутливості).

При автоімунних захворюваннях імунна система атакує молекули і клітини власного організму. Порушення імунологічної толерантності може бути спонтанним або викликаним дією екзогенних факторів.

ПОНЯТТЯ ПРО АНТИТІЛА

Антитіла, або імуноглобуліни (Ig), – це розчинні білки сироватки крові, які відносяться до фракції γ-глобулінів. Відомо 5 класів імуноглобулінів: IgA, IgM, IgD, IgE. Класи IgG і IgA діляться на підкласи.

Молекули антитіл складаються із легких (L) і важких (H) поліпептидних ланцюгів. Легких ланцюгів існують 2 види: κ (каппа) і λ (лямбда), а важких – 5 (γ, α, μ, δ, ε), за якими і визначають 5 класів Ig. Молекулярна маса легких ланцюгів –



22500, а важких – від 53000 до 75000. До складу антитіл входить по парі легких і важких ланцюгів одного виду. Молекули IgG, IgD і IgE мономерні, а IgA і IgM – олігомерні, тобто містять декілька мономерів із 4-х ланцюгів. Усі імуноглобуліни є глікопротеїнами з ковалентно зв'язаними олігосахаридними ланцюгами. Вуглеводна частина визначає швидкість розпаду антитіл, що здійснюється в гепатоцитах.

У молекулах антитіл поліпептидні ланцюги з'єднані між собою дисульфідними зв'язками; крім того, і легкі, і важкі ланцюги містять внутрішньоланцюгові дисульфідні зв'язки. В олігомерних Ig мономерні з'єднані між собою і з додатковим J-ланцюгом також дисульфідними зв'язками. У всіх легких і важких поліпептидних ланцюгів розрізняють константні C-ділянки з незмінною амінокислотою послідовністю, характерною для всіх антитіл даного класу (у тварин одного виду), і варіабельні V-ділянки, амінокислота послідовність яких різна в антитіл різної специфічності. V-ділянки включають близько 110 амінокислотних залишків з N-кінця легких ланцюгів і близько 120 залишків у важких ланцюгах. Дослідження просторової структури антитіл показали, що поліпептидні ланцюги побудовані із компактних доменів, подібних за амінокислотою послідовністю і просторовою структурою. У межах кожного домену поліпептидний ланцюг утворює антипаралельну β -складчасту структуру, стабілізовану водневими зв'язками. Константна ділянка важких ланцюгів складається із трьох (IgG, IgA, IgD) або чотирьох (IgM, IgE) доменів, а варіабельна ділянка утворює окремий домен. Легкі ланцюги складаються з двох доменів – константного (C) і варіабельного (V). Домени зв'язані невеличкими гнучкими ділянками поліпептидного ланцюга (шарнірними).

У кожному ланцюгу в межах варіабельного домену є три невеликих сегменти, амінокислота послідовність яких особливо мінлива. Саме ці гіперваріабельні ділянки одного легкого і одного важкого ланцюга разом формують центр зв'язування антигену. Він має форму заглибини різних розмірів, поверхні якої утворені гіперваріабельними послідовностями амінокислот, що забезпечує величезну різноманітність антигенних (активних) центрів. У мономерних молекулах IgG, IgD і IgE є 2 активні центри з однаковою специфічністю (двовалентна молекула), а в олігомерних IgA і IgM – відповідно більше.

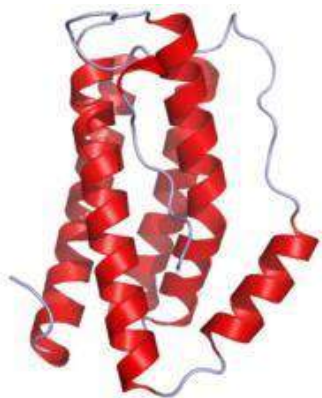
Реакція зв'язування антитілами антигенів характеризується високою специфічністю і відбувається аналогічно взаємодії субстрату з активним центром ферменту. Як сказано вище, антитіло зв'язується тільки з фрагментом антигену, антигенною детермінантою. Взаємодія здійснюється за рахунок водневих зв'язків, гідрофобних, електростатичних і вандерваальсових сил. Чим більша просторова відповідність (комплементарність) активного центру антитіла і антигенної детермінанти, тим міцніше зв'язування антитіла з антигеном. Молекула антитіла, що має високу спорідненість до певного антигену, може зв'язувати з меншим ступенем спорідненості інші антигени, близькі за структурою детермінанти (перехресна реактивність).

При гідролізі молекул імуноглобулінів протеолітичним ферментом папаїном утворюються 3 фрагменти: 2 однакових Fab-фрагменти з центрами зв'язування антигену і Fc-фрагмент. Останній включає константні домени важких ланцюгів, які відповідають за вторинні біологічні функції антитіл: зв'язування й активацію

комплементу, зв'язування з Fc-рецепторами на поверхні макрофагів, поліморфноядерних лейкоцитів опасистих клітин, здатність проникати через плацентарний бар'єр. Оскільки Ig різних класів відрізняються константними ділянками важких ланцюгів, біологічні властивості їх різні. Першими під час імунної реакції на антиген утворюються IgM. Вони особливо ефективні в процесі активації комплементу, аглютинації та фагоцитозі клітин. Тільки IgG здатні проникати через плацентарний бар'єр, що забезпечує новонароджену дитину захистом від інфекцій протягом перших декількох тижнів життя. IgG відіграють дуже важливу роль у протибактерійному імунітеті: нейтралізують розчинні бактеріальні токсини, зв'язуються з бактеріями і полегшують поглинання їх фагоцитами. При вторинній імунній відповіді синтезуються в основному IgG, IgA є головним секреторним антитілом і забезпечує захист слизових оболонок кишечника, дихальних шляхів від інфекцій. Майже весь IgD міститься на поверхні лімфоцитів і бере участь у їх дозріванні та активації. Антитіла класу IgE зв'язуються рецепторами опасистих клітин і базофілів, що відіграє дуже важливу роль у швидкому розвитку алергічних реакцій.

ЛІМФОКІНИ

У процесах активації, проліферації і диференціації клітин імунної системи беруть участь ряд факторів росту білкової природи – лімфокіни, цитокіни. Більшість із них утворюються Т-лімфоцитами. Ростові фактори стимулюють проліферацію і клональну експансію лімфоцитів, а фактори диференціації забезпечують їх дозрівання у клітини з ефекторними функціями. Ряд факторів стимулюють утворення в кістковому мозку клітин-попередників гранулярних лейкоцитів, моноцитів і опасистих клітин. Ще ряд факторів впливають на



макрофаги. Надзвичайно широкий спектр ефектів проявляє імунний γ -інтерферон, який продукується активованими Т-лімфоцитами, інтерлейкін-1 – продукт макрофагів і фібробластів. На клітинах-мішенях є рецептори до відповідних лімфокінів.

Рис. Інтерлейкін 6

Структура і властивості факторів і їх рецепторів, молекулярні механізми передачі сигналів всередину клітин і реалізації клітинної відповіді інтенсивно вивчаються. Деякі дані про лімфокіни та інші фактори регуляції функцій клітин, що мають відношення до імунітету, наводяться у таблиці.

Табл. Лімфокіни

Лімфокіни	Основне клітинне джерело	Біологічні ефекти
1	2	3

Інтерлейкін-1 (ІЛ1)	Макрофаги, фібробласти	Стимулює проліферацію лімфоцитів (синергічно з інтерлейкіном-2). Сприяє дозріванню попередників В-лімфоцитів. Індукує диференціацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини. Підвищує секрецію антитіл плазмоцитами
Інтерлейкін-2 (ІЛ2)	Т-хелпери	Фактор росту Т-лімфоцитів, стимулює проліферацію всіх типів Т-клітин
Інтерлейкін-3 (ІЛ3)	Т-хелпери	Неспецифічний гемопоетин: стимулює розмноження і диференціацію в кістковому мозку клітин-попередників моноцитів, гранулярних лейкоцитів, опасистих клітин, мегакаріоцитів. Посилює проліферацію макрофагів і опасистих
Інтерлейкін-4 (ІЛ4)	Т-хелпери	Викликає переключення синтезу імуноглобулінів з IgM на IgG, забезпечує високу швидкість синтезу і секреції IgG. Індукує експресію на мембрані В-лімфоцитів білків ГКГС
Інтерлейкін-5 (ІЛ5)	Т-хелпери	Індукує утворення з високим рівнем секреції. Підвищує проліферацію і диференціацію
Інтерлейкін-6 (ІЛ6)	Макрофаги, моноцити, Т-лімфоцити	Багатофункціональний неспецифічний медіатор стимулює проліферацію Т- і В-лімфоцитів, гемопоетичних клітин-попередників
Інтерлейкіни 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15	Імунокомпонентні клітини	Різноманітні
γ-інтерферон	Т-лімфоцити	Індукує диференціацію мієлоїдних клітин кісткового мозку у моноцити, макрофаги і гранулярні лейкоцити. Активує макрофаги, підвищує в них кількість Рс-рецепторів для імуноглобулінів. Стимулює експресію білків ГКГС класу 2 на клітинах ендотелію і різноманітних епітеліальних клітинах. Підвищує неспецифічну цитотоксичність природних клітин-кіллерів. Надає сусіднім клітинам резистентності до вірусної інфекції
Фактори супресії	Т-супресори	Пригнічують функції Т-хелперів
Лімфотоксин	Т-лімфоцити	Проявляє цитотоксичну дію на різні типи клітин, зокрема клітини пухлин
Фактор некрозу пухлин (б)	Макрофаги, моноцити	Стимулює проліферацію клітин ендотелію, фібробластів, лімфоцитів; бере участь у запаленні; руйнує пухлинні клітини
Колонієстимулюючі фактори (КСФ):		

Ш-КСФ	Т-хелпери, макрофаги, фібробласти	Активує ріст і дозрівання гранулярних лейкоцитів і моноцитів, регулює активність зрілих нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів
М-КСФ	Макрофаги, фібробласти	Активує ріст і дозрівання моноцитів і макрофагів
Г-КСФ	Макрофаги, фібробласти	Активує ріст і дозрівання гранулярних лейкоцитів
Фактори, які діють на макрофаги:		
ФХ	Т-лімфоцити	Фактор хемотаксису макрофагів
МАФ	Т-лімфоцити	Фактор активації макрофагів
МІФ	Т-лімфоцити	Фактор, який гальмує міграцію макрофагів

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТУ

Система комплементу – це складний комплекс близько 20 білків сироватки крові, які синтезуються макрофагами або гепатоцитами і разом з антитілами та спеціалізованими клітинами беруть участь у захисті організму від інфекцій. Компоненти системи функціонують подібно до білкових факторів у процесах згортання крові та фібринолізу, утворюючи каскад ферментативних реакцій. За рахунок каскадного механізму на первинний сигнал розвивається багаторазово посилена відповідь.

Активація системи комплементу відбувається або імунним комплексом антиген-антитіло (класичний шлях активації), або під дією патогенних мікроорганізмів чи їх ендотоксинів без участі антитіл (альтернативний шлях). Останній особливо важливий, коли в організмі ще не синтезувались антитіла. Обидва шляхи спричиняють утворення мембраноатакуючого комплексу, який зумовлює осмотичний лізис клітини-мішені. У процесі активації деякі білки системи розщеплюються на активний фермент, що діє на наступний компонент системи, і невеликий пептид. Ці низькомолекулярні пептиди також є біологічно активними речовинами і виконують ряд важливих функцій.

Більшість білків системи комплементу позначаються буквами С з цифрою, яка, проте, не відповідає порядку їх у послідовності реакцій. При розщепленні компонента на 2 продукти більший отримує символ "в", а менший – символ "а". Під час активації комплементу класичним шляхом перший компонент білок – С1q зв'язує антитіло (IgM чи IgG), приєднане до антигену на поверхні бактерії. Молекула С1q має 6 центрів зв'язування антитіл, і конфігурація її схожа на пучок з 6 тюльпанів. С1q не проявляє ферментативної активності, але він асоціюється з білками С1r і С1s, які після активації проявляють протеолітичну активність і каталізують перетворення наступних компонентів системи. Утворюється комплекс (С4b2b) з активністю ферменту С3-конвертази. А при активації комплементу альтернативним шляхом також утворюється комплекс із С3-конвертазною активністю (С3bBb). Компонент С3 міститься в сироватці крові в найбільшій концентрації (1,2 г/л). Під дією С3-конвертаз він розщеплюється на С3b, який ковалентно зв'язується з мембраною, і низькомолекулярний пептид С3а. Утворений

C3b сприяє подальшій активації C3. Ряд білкових факторів контролюють рівень C3-конвертаз і, таким чином, обмежують активність системи. Далі послідовність реакцій однакова для обох шляхів активації комплементу. На мембрані мікроорганізму відбувається самозбирання з білків C5b, C6, C7, C8, C9 активного комплексу, який пронизує подвійний ліпідний шар мембрани. Через трансмембранний канал усередину клітини потрапляють іони Na^+ і вода, що зумовлює осмотичний лізис її.

Низькомолекулярні пептиди C3a і C5a, які вивільняються під час процесу активації комплементу, викликають дегрануляцію опасистих клітин, базофілів та еозинофілів, скорочують гладку мускулатуру, збільшують проникність стінок капілярів. C5a діє як хемотаксичний агент для поліморфноядерних лейкоцитів і моноцитів. Ці здатні до фагоцитозу клітини містять рецептори до компонента C3b, зв'язаного з мембраною мікроорганізмів. Взаємодія рецепторів з C3b забезпечує адсорбцію бактерій на фагоцитах. Зв'язування антитіл з антигенами поверхні бактерій полегшує поглинання бактерій фагоцитами.

Молекули головного комплексу гістосумісності

При дослідженні процесу відторгнення трансплантата під час пересадки органів і тканин була відкрита група генів, яку назвали головним комплексом гістосумісності (ГКГС). Гени ГКГС розміщені в 6-й хромосомі й існують у багатьох алельних варіантах. Число комбінацій різних алелів ГКГС досягає декількох мільйонів. Величезний поліморфізм генів ГКГС зумовлює такий же ступінь поліморфізму білкових продуктів ГКГС. Білки ГКГС розташовані на поверхні багатьох клітин. Оскільки з практичною метою (зокрема при трансплантації органів) їх визначають у лейкоцитах, комплекс називають також системою HLA (лейкоцитарні антигени людини). Пересадка органів і клітин між особами, які не пов'язані близькими родинними зв'язками, частіше всього закінчується відторгненням трансплантата. Оскільки різні люди розрізняються за системою HLA, у реципієнта розвивається імунна відповідь на антигени донора. Підбір донора і реципієнта за антигенними властивостями білків ГКГС має важливе значення для успішного проведення трансплантації.

Відомі два класи білків ГКГС. Білки класу I побудовані із двох поліпептидних ланцюгів – великого і малого, а також містять приєднані ковалентними зв'язками олігосахариди. Великий ланцюг складається із трьох доменів, орієнтованих у міжклітинний простір, а С-кінець ланцюга закріплений у мембрані. Малий ланцюг – це білок бета-2-мікроглобулін, що має близько 100 амінокислотних залишків і укладається в окремий домен. Бета-2-мікроглобулін у дуже малій кількості міститься в сироватці крові, а також у сечі. Великий і малий ланцюги об'єднуються нековалентними зв'язками. Білки ГКГС класу I знайдені на мембрані всіх клітин, що містять ядра. На кожній клітині є 2-3 варіанти білків, які розрізняються між собою 10-20% амінокислотних залишків. Білки класу I унікальні для кожної людини і служать маркерами імунологічної індивідуальності організму (білки індивідуальності).

Білки ГКГС класу II також складаються із двох поліпептидних ланцюгів (α і β), приблизно однакових за розміром, що мають по два позамембранні домени і С-кінцем закріплені в мембрані. Білки класу II менш поширені і знаходяться на

поверхні деяких клітин, що мають відношення до імунітету – В-лімфоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин тимуса і шкіри. У комплексі HLA розміщені ще й гени, які кодують декілька компонентів комплементу (їх позначають як гени і продукти класу III).

Відкриті як трансплантаційні, білки ГКГС виконують в організмі ряд важливих функцій. Вони беруть участь, як поверхневі клітинні маркери, у взаємодії між різноманітними лімфоїдними клітинами, а також між Т-лімфоцитами та клітинами, що презентують антиген. Так, рецептори Т-лімфоцитів розпізнають антиген, розміщений на поверхні клітини разом із білками ГКГС. Під час взаємодії утворюється тримолекулярний комплекс із антигену, глікопротеїну ГКГС і Т-клітинного рецептора. Детермінанти антигенів, які розпізнаються рецепторами Т-лімфоцитів, відрізняються від детермінант, які взаємодіють з рецепторами В-лімфоцитів і викликають утворення антитіл. Залежно від асоціації антигену з білками ГКГС класу I чи II, у взаємодію вступають різні популяції Т-лімфоцитів. Рецептори Т-хелперів реагують на антиген поряд з білками класу II, а рецептори цитотоксичних Т-ефекторів (Т-кіллерів) – на комплекс антигену з білками класу I. Таким чином, білки ГКГС ніби спрямовують цитотоксичний Т-ефектор на його "мішень", наприклад на клітину, заражену вірусом. Утворюється міцний контакт Т-ефектора і клітини-мішені, після чого лімфоцит викидає на мембрану клітини-мішені гранулу з білком перфорином. Останній утворює пори в клітинній мембрані клітини-мішені, через які всередину надходять вода й електроліти, що ініціює лізис клітини. Т-хелпери, активовані внаслідок взаємодії з комплексом антигену з білками ГКГС, виробляють різноманітні білкові фактори-лімфокіни – комунікаційні молекули імунної системи.

НАБУТИЙ ІМУНІТЕТ

Як зазначено вище, головне для набутого імунітету – спроможність лімфоцитів виділяти антитіла, що є специфічними для кожного з мільйонів сторонніх агентів, які потрапляють в організм. Антигени, що стимулюють утворення антитіл, є зазвичай білками і поліпептидами, однак антитіла можуть утворюватись і до нуклеїнових кислот та ліпідів, якщо вони належать до складу нуклеопротеїнів та ліпопротеїнів. Антитіла можуть утворюватись і до дрібних молекул, якщо вони зв'язані з білками. Набутий імунітет складається з двох ланок: гуморального та клітинного імунітету. Гуморальний імунітет забезпечують імуноглобулінові антитіла, що циркулюють у крові і належать до γ -глобулінової фракції білків плазми. Імуноглобуліни, що їх утворюють В-лімфоцити, активують систему комплементу, атакують та нейтралізують антигени. Гуморальний імунітет є головним захисним механізмом у разі бактерійних інфекцій. У випадку клітинного імунітету задіяні Т-лімфоцити. Ці процеси простежуються під час реакцій гіперчутливості сповільненого типу та відторгнення трансплантата чужої тканини. Цитотоксичні Т-лімфоцити атакують та знищують клітини, що містять антиген, який їх активує. Знищення клітин відбувається шляхом уведення перфоринів та стимулювання апоптозу. Клітинний імунітет є головним захисним механізмом у випадку інфекцій, спричинених вірусами, грибами та деякими бактеріями, наприклад, бацилою туберкульозу. Він також є важливим протипухлинним механізмом.

АВТОІМУННІ РЕАКЦІЇ

Іноді процеси елімінації антитіл проти власних антигенів не спрацьовують, унаслідок чого розвиваються різноманітні автоімунні захворювання, їх поділяють на опосередковані Т- або В-клітинами, а також на органоспецифічні та системні. До таких захворювань належать цукровий діабет першого типу (антитіла до В-клітин острівців підшлункової залози), міастенія (антитіла до нікотинових холінергічних рецепторів) та розсіяний склероз (антитіла до основного білка мієліну і деяких інших компонентів мієліну). У деяких випадках антитіла спрямовані проти рецепторів, здатні їх активувати, наприклад, антитіла до Т8Н-рецепторів підвищують активність щитоподібної залози і зумовлюють базедову хворобу. Частина автоімунних реакцій пов'язана з утворенням антитіл до мікроорганізмів, які перехресно реагують з нормальними складовими організму (молекулярна мімікрія). Інші ж розвиваються завдяки "ефекту свідка", за якого Т-клітини, що перебувають поблизу вогнища запалення, сенсibilізують. Це призводить до їхнього активування, якого в інших умовах не повинно бути. Однак щодо патогенезу автоімунних захворювань ще багато нез'ясовано.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ТКАНИН

Система Т-лімфоцитів відповідає за відторгнення трансплантованої тканини. Якщо тканини, такі як шкіру або нирки, пересаджують від донора до реципієнта таких тканин, то трансплантат "приживається" і діє деякий час, однак потім відбувається некроз та "відторгнення", оскільки в організмі реципієнта розвиваються імунні реакції проти трансплантованої тканини. Зазвичай це простежується навіть тоді, коли донор та реципієнт є близькими родичами. Реакція відторгнення не відбувається тільки у випадку ідентичних близнюків.

Розроблено багато різних методів пригнічення реакції відторгнення трансплантованих органів у людей. Головна мета лікування – припинення відторгнень за умов запобігання розвитку інфекційних захворювань. Одним з методів є знищення Т-лімфоцитів шляхом ліквідації всіх швидко проліферувальних клітин такими ліками, як азатіоприн, антиметаболітами пурину, однак це робить хворих чутливими до інфекцій та раку. Інший метод – застосування глюкокортикоїдів, які пригнічують проліферацію цитотоксичних Т-клітин шляхом зменшеного виділення ІЛ-2 Т4-клітинами, проте це може бути ускладнене остеопорозом, психічними розладами та іншими ознаками синдрому Кушінга. Ще один метод – застосування циклоспорину або такроліму (РК-506). Активування рецепторів Т-клітин у нормі збільшує концентрацію внутрішньоклітинного кальцію, що діє через кальмодулін, активуючи кальцинеурин. Кальцинеурин дефосфорилує фактор транскрипції МР-АТ, який рухається до ядра та підвищує активність генів, що кодують ІЛ-2 та споріднені стимулювальні молекули. Однак ці сполуки пригнічують усі імунні реакції, опосередковані Т-клітинами, а циклоспорин спричинює ураження нирок та рак. Новим та перспективним напрямом лікування реакцій відторгнення є досягнення ареактивності Т-клітин із застосуванням ліків, які блокують другий сигнал коstimуляції, потрібний для нормального активування. Клінічно ефективні препарати з такою дією можуть бути дуже важливими для хірургів, що займаються трансплантацією.

Інші клінічні кореляції

З нагромадженням знань про імунну систему було описано понад 50 синдромів імунодефіциту, пов'язаних з порушеннями функції імунокомпетентних клітин. Такі зміни виявляються різними за важкістю станами – від помірного збільшення частоти інфекцій до важких, зазвичай смертельних випадків. Злоякісна трансформація також може відбутись на різних стадіях дозрівання лімфоцитів. Більша частина (якщо не всі) випадків хронічного лімфоїдного лейкозу пов'язані з неконтрольованою проліферацією В-лімфоцитів, хоча мієлома розвивається в разі пухлинної проліферації клонів зрілих плазматичних клітин. Деякі випадки гострого лімфоїдного лейкозу пов'язані з пухлинною трансформацією Т-клітин.

Синдром набутого імунодефіциту (СНІД), який сьогодні є однією з головних проблем людства, унікальний у тому, що ВІЛ (вірус імунодефіциту людини) – ретровірус, що спричинює захворювання – приєднується до СВ4 та зумовлює значне зменшення кількості СВ4 Т-клітин хелперів. Втрата лімфоцитів хелперів призводить, відповідно, до порушення проліферації СВ8 та В-клітин з втратою імунної функції та загибелі від інфекцій, зумовлених непатогенною флорою, або злоякісних пухлин.

Матеріали для самоконтролю:

1. Медіаторами імунної системи є всі нижчеперелічені речовини, за винятком:

A. Ліберинів; **B.** Інтерлейкінів; **C.** Інтерферонів;

D. Факторів некрозу пухлин; **E.** Цитокінів.

2. Рівень якого з підкласів IgG підвищується при алергії:

A. Ig G2; **B.** Ig G3; **C.** Ig G4; **D.** Ig G1; **E.** Ig G2 і Ig G3.

3. РНК вірусу ВІЛ проникла всередину лейкоцита і за допомогою ферменту ревертази спричинила синтез у клітині вірусної ДНК. В основі цього процесу:

A. Зворотна трансляція; **B.** Конваріантна реплікація; **C.** Дерепресія оперона;

D. Репресія оперона; **E.** Зворотна транскрипція.

4. Імуноглобуліни в організмі людини реалізують гуморальну імунну відповідь на надходження чужорідних макромолекул — антигенів. За хімічною природою їхнього небілкового компонента вони належать до складних білків:

A. Глікопротеїдів; **B.** Ліпопротеїдів; **C.** Хромопротеїдів;

D. Нуклеопропротеїдів; **E.** Металопропротеїдів.

5. Які з компонентів системи комплементу безпосередньо зумовлюють дегрануляцію тканинних базофілів, базофілів та еозинофілів, скорочують непосмуговані м'язи, збільшують проникність стінок капілярів:

A. C8, C9; **B.** C4a, C2b; **C.** C3a, C5a; **D.** C6, C7; **E.** C3b, C4b.

6. У калі новонародженої дитини, яка перебуває на природному вигодовуванні, виявили високий вміст імуноглобуліну А. Це пов'язано з:

A. Високим вмістом імуноглобуліну А у молоці матері;

B. Підвищеним синтезом імуноглобуліну А;

C. Зниженим синтезом імуноглобуліну С;

- D.** Підвищеним синтезом імуноглобулінів А і М;
E. Зниженим синтезом імуноглобуліну М.
7. Цитокіни – важливі регулятори імунної системи. Які мають протівірусну дію?
A. Інтерферони; **B.** Колонієстимулювальні фактори росту; **C.** Інтерлейкіни 2 і 5;
D. Трансформівні фактори росту; **E.** Інтерлейкіни 1 і 8.
8. Які імуноглобуліни забезпечують імунний захист новонароджених:
A. Ig A; **B.** Ig G; **C.** Ig E; **D.** Ig M; **E.** Ig D.
9. Зидовудин—протівірусний препарат, який використовують у терапії СНІДу. Його механізм дії полягає в тому, що він:
A. Інгібує реплікацію ДНК ураженої вірусом клітини; **B.** Інгібує біосинтезу білків;
C. Інгібує зворотної транскриптази; **D.** Запобігає проникненню вірусу в клітину;
E. Руйнує зовнішньої мембрани вірусу.
10. Під час обстеження пацієнта на СНІД було отримано два позитивних результати імуноферментного аналізу (ІФА). Який метод потрібно використати для виключення псевдопозитивного результату ІФА?
A. Радіоімунний аналіз; **B.** Люмінесцентний аналіз; **C.** Молекулярну гібридизацію;
D. Імунофлуоресценцію; **E.** Полімеразну ланцюгову реакцію;

Рекомендована література:

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія. – Київ-Тернопіль, 2007. – С. 528-545.
2. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., М.І. Калинський. Біохімія людини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 530-544.
6. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018. –С.66-73.
7. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-2018. –С. 110-128.

Інформаційні ресурси:

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf
2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу: <http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

ТЕМА №9: "ЗГОРТАЛЬНА ТА ПРОТИЗГОРТАЛЬНА СИСТЕМИ КРОВІ. ФІБРИНОЛІЗ"

Актуальність теми: Кров виконує у організмі надзвичайно важливі функції. Знання основних біохімічних показників та реологічних властивостей крові є важливим при постановці діагнозу та для контролю ефективності призначеного лікування.

Тривалість заняття: 6 годин.

Основні компетенції: Знати: функції крові, фактори згортання, механізм згортальної, протизгортальної та фібринолітичної систем крові. Вміти: оцінити стан загортальної та антизгортальної системи крові на основі проведених лабораторних аналізів. Засвоїти практичні навички: розв'язування клініко-ситуаційних завдань.

Базові знання

Дисципліна	Отримані навички
Фізіологія, гістологія	Форменні елементи крові, фактори згортання крові.

Контрольні питання:

1. Фізіологічні і біохімічні функції крові.
2. Поняття про загортальну й антизгортальну системи крові. Антикоагулянти.
3. Фібриноліз.

Конспект теми:

КРОВ – рідка тканина організму людини. У організмі дорослої людини кров складає в середньому 7% від загальної маси тіла (у людини з масою тіла 70 кг міститься близько 5 л крові). Кров складається з формених елементів (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити) та плазми (рідка частина крові). Співвідношення між об'ємом плазми та форменими елементами крові називається *гематокритом* (у нормі 55-60% крові складає плазма, а 40-45% – форменні елементи).

Фізико-хімічні властивості крові: густина цільної крові 1,050-1,064 г/см³; плазми – 1,024-1,030 г/см³; клітин крові – 1,080-1,097 г/см³. Висока в'язкість крові (в 4 рази вища, ніж у води) зумовлена наявністю в ній високого вмісту білків та еритроцитів. Осмотичний тиск плазми крові (зумовлений у першу чергу альбумінами) при 37°C складає 7,6 атмосфери.

Функції крові: транспортна, поживна (трофічна), видільна (екскреторна), дихальна (участь у газообміні), регуляторна, терморегуляторна, захисна, гомеостатична.

ЗГОРТАЛЬНА, АНТИЗГОРТАЛЬНА ТА ФІБРИНОЛІТИЧНА СИСТЕМИ КРОВІ

Згортання крові (коагуляція) – процес утворення тромбів (кров'яні згустки). Тромбоутворення має захисне значення, оскільки воно протидіє витіканню крові з гемоциркуляторного русла. У формуванні тромба на місці пошкодження стінки судин, а також його ретракції (ущільнення та скорочення) беруть участь тромбоцити.

Окрім того, тромбоцити вибірково сорбують плазматичні чинники коагуляції, які сприяють згортанню крові та зменшенню кровотеч (протромбін, фібриноген, фібринстабілізуючий компонент, антигемофільні глобуліни А і В, серотонін тощо).

Внутрішньосудинне утворення тромбів (тромбоз) є патологічним процесом. Підтримання рідкого стану крові всередині кровоносних судин здійснює антизгортальна система крові, яка запобігає внутрішньосудинному згортанню крові. Антизгортальна система крові складається з антикоагулянтів. Фібринові згустки, що можуть утворюватися в судинах руйнуються ферментами системи фібринолізу.

Після пошкодження судин послідовно запускаються етапи первинного (судинно-тромбоцитарного) гемостазу:

- I. рефлексорний спазм судин;
- II. адгезія (приклеювання тромбоцитів до місця пошкодження);
- III. зворотна агрегація (скупчення) тромбоцитів;
- IV. необоротна агрегація тромбоцитів;
- V. ретракція тромбоцитарного тромба.

Усі ці процеси відбуваються порівняно швидко, тому кровотеча з невеликих ран зупиняється впродовж кількох хвилин.

Одночасно з первинним розвивається вторинний (коагуляційний) гемостаз, який забезпечує зупинку кровотечі з судин для якого первинний гемостаз виявився недостатньо ефективним. Тромбоцитарний згусток під дією тиску крові може вимиватися і на його місці формується тромб. Біохімічною основою формування тромбу є перетворення під дією тромбіну розчинного фібриногену у нерозчинний фібрин із утворенням сітки, в яку попадають форменні елементи крові. У нормі тромбін у крові відсутній, він утворюється з неактивного протромбіну під дією протромбінази (основою утворення протромбінази є ліпідний фактор).

Фактори згортання крові:

I – фібриноген; II – протромбін; III – тканинний тромбопластин; IV – іони кальцію; V – проакцелерин; VII – проконвертин; VIII – антигемофільний глобулін А, фактор Віллебранда; IX – антигемофільний глобулін В, фактор Кристмаса; X – фактор Стюарта-Прауера; XI – фактор Розенталя або плазмовий попередник тромбопластину; XII – фактор Хагемана; XIII – фібриностабілізуючий фактор, фактор Флетчера.

Перша хвиля агрегації тромбоцитів пов'язана з їх адгезією до пластинок, які приклеїлися – рецепторами глікопротеїнів I та II до фактора Вілебранда, фібронектину та колагену субендотелію пошкоджених тканин.

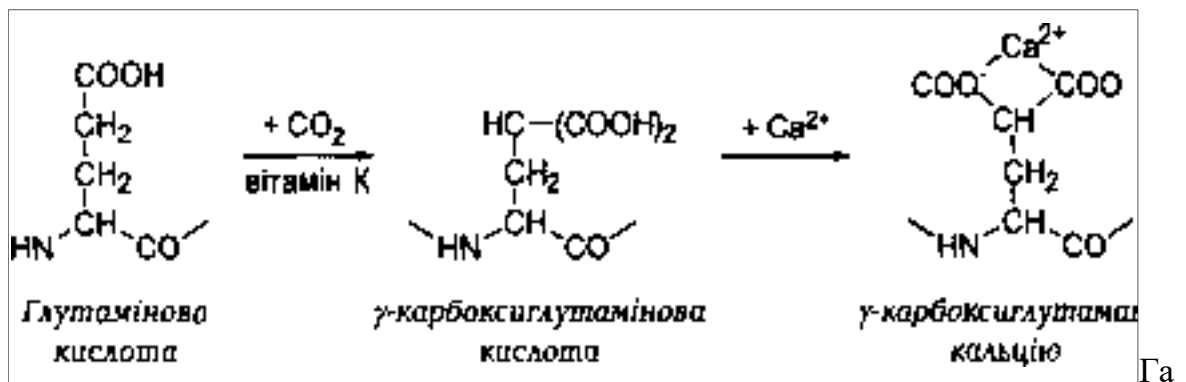
Друга хвиля агрегації тромбоцитів викликана вивільненням АДФ зі щільних гранул тромбоцитів, утворенням тромбоксану A_2 в їхній мембрані, взаємодією мембранних глікопротеїнів IIb-IIIc з фібриногеном, V – з тромбіном. Стимулом для утворення тромбоксану A_2 є колаген і фактор Вілебранда, які активують фосфоліпазу A_2 . Тромбін, який утворюється на мембрані кров'яної пластинки, за рахунок секреції нею фактора V та його взаємодії з глікопротеїном V, починає швидко проявляти свою дію. Нові тромбоцити торкаються адгезованих тромбоцитів і починається процес агрегації, принесених із кров'ю клітин і знову починається агрегація нових тромбоцитів. Тромбоцитарний тромб ущільнюється та скорочується. Його утворення посилюється утворенням фібрину (фібринового тромбу) внаслідок активації системи згортання крові.

Спершу в зоні пошкодженої судини утворюється активна протромбокіназа, яка перетворює неактивний протромбін у тромбін (протеолітичний фермент, який відщеплює від молекули фібриногену 4 пептиди). Перебіг процесу згортання крові при взаємодії з фосфоліпідними поверхнями тромбоцитів, ділянками мембран інших клітин прискорюється в тисячі разів під дією акселераторів (неферментні білки крові: фактори V, VII).

Перетворення протромбіну в тромбін відбувається під дією активної протромбінази. Остання утворюється двома шляхами (зовнішній і внутрішній). При зовнішньому шляху (триває близько 15 секунд) в плазму крові з клітинних мембран пошкодженої тканини вивільняється комплекс фосфоліпідів (тканинний тромбопластин або фактор III) разом з фактором VII (проконвертин), який діє на фактор X як протеолітичний фермент. Активованій шляхом обмеженого протеолізу фактор X в присутності йонів кальцію відразу ж з'єднується з тканинними фосфоліпідами і фактором V. Цей комплекс і є активною протромбіназою. Через кілька секунд після її утворення частина протромбіну перетворюється на тромбін. Утворений тромбін діє як протеолітичний фермент, активує фактор V, що додатково прискорює перетворення протромбіну в тромбін.

Активація протромбінази по внутрішньому шляху триває 2-10 хвилин. Активована протромбіназа та іони кальцію перетворюють протромбін у тромбін. Кількість утвореного тромбіну прямопропорційна кількості активованої протромбінази. Протромбін синтезується в печінці за участю вітаміну K. При відсутності чи недостатності вітаміну K порушується формування таких активних факторів системи згортання крові як фактори II, VII, IX та X. Біохімічна роль вітаміну K у процесі коагуляції полягає в гама-карбоксилюванні пептидних зв'язків цих факторів коагуляції.

Рис. K-ВІТАМІН ЗАЛЕЖНА МОДИФІКАЦІЯ ГЛУТАМАТУ



Гама-карбоксилювання білкових факторів коагуляції збільшує їх спорідненість із іонами кальцію, які необхідні для зв'язування білків із мембранними фосфоліпідами та запуску каскаду реакцій коагуляції. Тому, авітаміноз K супроводжується підвищеною кровоточивістю, розвитком геморагій.

Внутрішній шлях коагуляції активується при взаємодії з поверхнею ендотелію (в умовах зменшення швидкості кровотоку в зоні аномальної стінки судин) або адгезованих тромбоцитів.

Коагуляція крові за внутрішнім шляхом складається з наступних стадій:

1. Активація фактора Хагемана (за участю калікреїну);
2. Активація фактора IX;
3. Активація фактора Кристмаса;
4. Активація фактора X;

5. Активація протромбіну;
6. Перетворення фібриногену в фібрин.

Спадкові порушення процесу згортання крові (коагулопатії): гемофілії, а- (гіпо-)фібриногенемії, дисфібриногенемії.

Гемофілії виникають внаслідок спадкового дефіциту одного або кількох факторів коагуляції. Гемофілії проявляються значними, небезпечними для життя кровотечами. Гемофілія А (хвороба Віллебранда) – зумовлена нестачею фактора VIII, пов’язана з X-хромосомою, проявляється в осіб чоловічої статі. Гемофілія В (хвороба Кристмаса) розвивається при генетично зумовленому порушенні синтезу фактора X; гемофілія С – фактора XI. Кровотечі при гемофілії типу С менше виражені, ніж при гемофіліях типу А і В.

Повна або часткова відсутність у плазмі крові фібриногену (а- або гіпофібриногенемія) успадковується по аутосомно-рецесивному типу і супроводжується важкими кровотечами. Дисфібриногенемії виникають при спадково зумовлених замінах амінокислотних залишків у первинній структурі фібриногену. Зміна конформації аномального фібриногену утруднює його перетворення на фібрин і процес коагуляції.

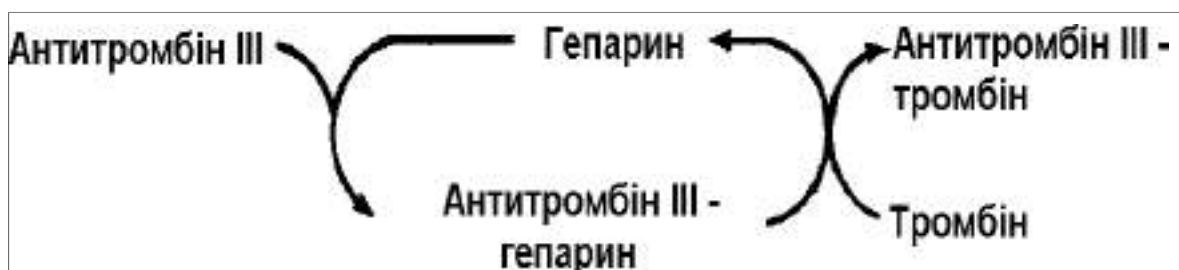
АНТИЗГОРТАЛЬНА СИСТЕМА КРОВІ

За умов фізіологічної норми кров перебуває в рідкому стані. В ній присутні антикоагулянти – речовини, які протидіють внутрішньосудинній активації системи коагуляції. Вони є інгібіторами білкових факторів згортання крові. При зниженні в плазмі крові вмісту антикоагулянтів пацієнти стають схильними до тромбозу.

До антикоагулянтів належать: антитромбіни, альфа-1-інгібітор протеїназ, альфа-2-макроглобулін, гепарин. Антитромбіни гальмують каталітичну активність тромбіну та інших серинових протеїназ (особливо антитромбін III у присутності гепарину). Альфа-1-інгібітор протеїназ гальмує активність багатьох серинових протеїназ, зокрема тромбіну, X та XI факторів. Альфа-2-макроглобулін (на його долю припадає 25% антитромбінової активності плазми крові) є інгібітором серинових, тіолових, карбокси- та металопротеїназ, гальмує дію тромбіну без участі гепарину.

Гепарин – гетерополісахарид, що продукується опасистими клітинами (гепариноцитами), локалізованими в печінці, легенях, впродовж кровоносних судин. Гепарин активує антитромбін III. Фармпрепарати антикоагулянтів прямої дії: Гепарин, Фраксипарин. Антагоністом гепарину є препарат Протаміну сульфату.

Рис. СХЕМА АКТИВАЦІЇ АНТИТРОМБІНУ III ГЕПАРИНОМ



Антикоагулянтами непрямої дії є антагоністи вітаміну К, зокрема кумарини. Вони протидіють гама-карбоксилюванню II, VII, IX та X факторів коагуляції.

Похідні 4-оксикумарину як Неодикумарин, Фепромарон, Синкума, Нітрофарин застосовуються в клініці для профілактики та лікування тромбозів. Антикоагулянтами непрямої дії є також такі препарати, як Фенілін, Омефін.

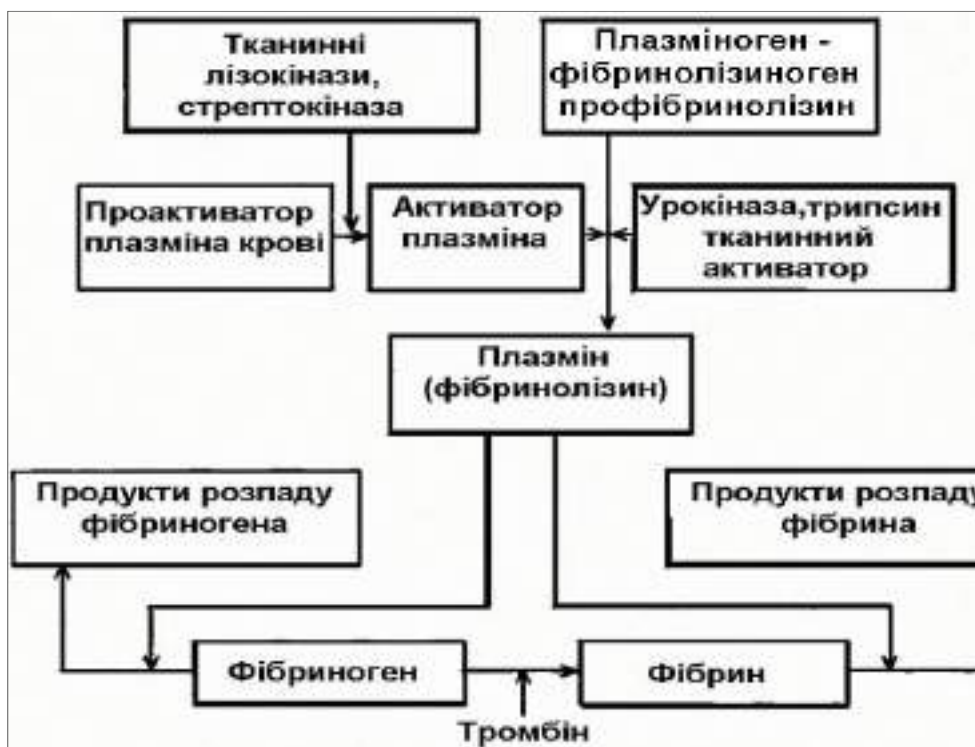
ФІБРИНОЛІТИЧНА СИСТЕМА КРОВІ

Фібриноліз – процес ферментативного протеолізу фібрину кров'яного згустка, що супроводжується руйнуванням тромбу. Фібриноліз складається з двох послідовних етапів.

На першому етапі шляхом обмеженого протеолізу з неактивного плазміногену (профібринолізин) утворюється активний плазмін (фібринолізин). Плазміноген – глікопротеїн бета-глобулінової фракції білків плазми крові. Плазмін – фермент, серинова протеїназа трипсиноподібної дії. У процесі активації беруть участь тканинні та судинні активатори плазміногену, зокрема урокіназа, що синтезується нирками. Активувати плазміноген здатна стрептокіназа (білок, виділений із бета-гемолітичного стрептокока).

На другому етапі під дією активного плазміну відбувається протеолітичне розщеплення фібрину.

Рис. СХЕМА ФІБРИНОЛІЗУ



У медицині для профілактики та лікування тромбозів використовують фармпрепарати компонентів фібринолітичної системи крові: Фібринолізин (Плазмін), Урокіназу, Стрептокіназу, Тканинний активатор плазміногену.

У клініці також використовують препарати інгібіторів фібринолізу, зокрема Амбен і Кислоту амінокапронову. Ці препарати пригнічують фібриноліз. Амбен

конкурентно гальмує плазміногенактивуючий фермент і пригнічує утворення плазміну. Кислота амінокапронова також блокує активатори плазміногену та частково пригнічує дію плазміну, тому може виявляти специфічну кровоспинну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібринолізу. Окрім того, Амінокапронова кислота є також інгібітором кінінів. Калікреїн-кінінова система бере участь в активації перших етапів згортання крові і формуванні калікреїнового мосту між XIIa і VII, а також в регуляції тону судин, мікроциркуляції, алергійних реакціях. Кініни: брадикінін, калідин, метіоніл-лізил-брадикінін. Кініногени – структурні попередники кінінів, які зв'язані з альфа-2-фракцією глобулінів сироватки крові. Кініногени перетворюються на кініни під дією калікреїнів (трипсиноподібні протеїнази).

У медичній практиці для пригнічення активності калікреїну при патологічних станах, що супроводжуються надмірним згортанням крові призначають препарати інгібіторів протеолітичних ферментів (Контрикал, Гордокс).

Матеріали для самоконтролю:

1. За нормальних умов антизгортальна система протидіє внутрішньосудинній активації системи коагуляції. Найпотужнішим інгібітором тромбіну (II) є білок антитромбін III, активатором якого є глікозаміноглікан:

A. Гепарин; **B.** Гіалуронова кислота; **C.** Хондроїтин-6-сульфат;

D. Хондроїтин-4-сульфат; **E.** Дерматансульфат.

2. Хворому з симптомами підвищеного згортання крові (тромбози, тромбофлебіт) парентерально ввели антикоагулянт — гепарин. Проте швидкість згортання крові не зменшилась. Дефіцит якого білкового фактора протизгортальної системи крові має місце у хворого?

A. Антитромбін III; **B.** Антипроконвертину; **C.** 2-Макроглобуліну;

D. Антитромбопластину; **E.** 1-інгібітора протеїназ.

3. У літнього чоловіка після гастроектомії з'явилася слабкість, запаморочення, втрата апетиту, пронос і набряки нижніх кінцівок. При гастрофіброскопії та рентгеноскопії відмічено атрофію слизової оболонки шлунка. Концентрація гемоглобіну в крові становить 89 г/л, величина кольорового показника 1,0, виявлено наявність макроцитів і мегалоцитів. Такі зміни пов'язані з виникненням перніціозної анемії, що спричинена недостатністю:

A. Фактора Касла; **B.** Вітаміну B₁₂; **C.** Еритропоєтину; **D.** Феруму; **E.** Купруму.

4. Чоловіку, хворому на тромбофлебіт, призначено препарат неодикумарин. На біосинтез яких факторів згортання вплине цей фармпрепарат?

A. Протромбіну, проконвертину, тромботропіну;

B. Фактора Хагемана, прекалікреїну, низькомолекулярного кініногену;

C. Акцелерину, фактора Віллебранда, фібринстабілізуючого фактора;

D. Тканинного тромбопластину, антигемофільного глобуліну B;

E. Фібриногену, фактора Розенталя, проакцелерину

5. У пацієнта спостерігаються значні кровотечі навіть у разі незначних ушкоджень кровоносних судин. Йому встановлено діагноз — гемофілія В, причиною якої є порушення синтезу фактора:

А. Кристмаса; **В.** Стюарта-Проуера; **С.** Розенталя; **Д.** Хагемана; **Е.** Віллебранда.

6. Для функціонування зовнішнього шляху згортання крові необхідний:

А. Калікреїн; **В.** Тромбопластин плазми крові; **С.** Проконвертин;

Д. Фактор Кристмаса; **Е.** Фактор Хагемана.

7. У п'ятимісячної дитини спостерігалися часті й сильні підшкірні кровотечі. Призначення синтетичного аналога вітаміну К (вікасолу) дало позитивний ефект. У у-карбоксилюванні глутамінової кислоти якого з перелічених нижче білків згортальної системи крові бере участь цей вітамін?

А. Протромбіну; **В.** Фібриногену; **С.** Фактора Хагемана;

Д. Протромбіну; **Е.** Антигемофільного глобуліну А.

8. У новонародженої дитини з'явилися симптоми геморагічної хвороби у зв'язку з гіповітамінозом К. З якою функцією вітаміну К пов'язаний розвиток захворювання?

А. Є кофактором гамма-глутаматкарбоксилази; **В.** Інгібує синтез гепарину;

С. Є специфічним інгібітором анти тромбінів; **Д.** Є кофактором протромбіну;

Е. Впливає на протеолітичну активність тромбіну.

9. У хлопчика спадкове захворювання, що виявляється тривалими кровотечами, які з'являються навіть у разі незначних ушкоджень кровоносних судин. Діагностовано хворобу Віллебранда. Причиною цієї хвороби є нестача:

А. Антигемофільного глобуліну А; **В.** Антигемофільного глобуліну В;

С. Проакцелерину; **Д.** Фібриногену; **Е.** Протромбіну.

10. У пацієнта періодично виникають тяжкі кровотечі внаслідок повної відсутності здатності до коагуляції. Йому встановлено діагноз — а(гіпо)-фібриногенемія, причиною якої є дефіцит у плазмі крові:

А. Фібриногену; **В.** Проконвертину; **С.** Проакцелерину;

Д. Протромбіну; **Е.** Тромбопластину.

Рекомендована література:

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія, 2000. –С. 44-56, 270-280, 284-309, 313-325.

2. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини, 2001. –С.448-492.

3. Біологічна хімія/ За ред. проф. Л.М. Вороніної, 2000. -С. 348-425.

4. Функціональна біохімія/А.Л.Загайко, Л.М.Вороніна, М.В.Волощенко, 2010 .-С.8-22.

6. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018. –С.66-73.

7. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-2018. –С. 110-128.

Інформаційні ресурси:

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf
2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу: <http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

ТЕМА №10:"ОБМІН ВОДИ ТА МІНЕРАЛЬНИХ РЕЧОВИН"

Актуальність теми: Вода, макро- та мікроелементи відіграють у організмі людини важливі функції у підтримці гомеостазу. Їх дефіцит чи надлишок може призвести до розвитку патології. Знання обмінних процесів води та мінеральних речовин необхідне для призначення відновлюючих водно-електролітний баланс препаратів та сольових розчинів.

Тривалість заняття: 6 годин.

Основні компетенції: Знати: біологічну роль і регуляцію обміну води та основних макро- і мікроелементів. Вміти: за основними біохімічними показниками крові та сечі діагностувати порушення водно-сольового обміну в організмі. Засвоїти практичні навички: розв'язок клініко-ситуаційних завдань.

Базові знання

<i>Дисципліна</i>	<i>Отримані навички</i>
Неорганічна хімія	Фізико-хімічні властивості макро- та мікроелементів
Фармацевтична хімія	Лікарські препарати неорганічного походження

Контрольні питання:

1. Водно-сольовий обмін в організмі. Хімічний склад внутрішньоклітинних і позаклітинних рідин.
2. Біологічна роль води і регуляція її обміну в організмі людини.
3. Біологічна роль натрію і калію; регуляція їх концентрації в організмі людини.
4. Мікроелементи: їх біологічна роль. Прояви мікроелементної недостатності.
5. Роль вітаміну D₃, паратгормону і кальцитоніну в регуляції кальцію в організмі.

Конспект теми:

Вода є необхідною для функціонування організму людини. Вода виконує терморегулюючу, механічну і транспортну функції, є розчинником багатьох речовин, бере безпосередню участь у ряді біохімічних перетворень (реакції гідролізу, утворення нових зв'язків, тобто синтезу нових сполук за рахунок енергії АТФ), підтримує гомеостаз тощо.

Збільшення об'єму води в організмі призводить до гіпергідратації (тяжка серцево-судинна недостатність, запальні процеси, алергійні реакції). Гіпергідратація проявляється набряками, накопиченнями транссудатів у порожнині тіла. Зменшення об'єму води в організмі призводить до гіпогідратації, дегідратації (обезводнення). Дегідратація розвивається при тривалому блюванні чи проносах, посиленому потовиділенні, недостатності наднирників, поліурії.

Хімічні елементи, які необхідні для побудови та життєдіяльності клітин і органів організму людини, називають **біогенними елементами**. За їх концентрацією в організмі людини їх поділяють на: **макроелементи**: кисень, вуглець, водень, азот, кальцій, фосфор, калій, натрій, магній, сірка, хлор (містяться в концентраціях, що перевищують 0,01%), **мікроелементи**: залізо, марганець, йод, цинк, кремній, мідь, селен, бор, молібден, фтор, хром, кобальт, ванадій, германій (містяться в концентраціях менших, ніж 0,01%), **ультрамікроелементи**: алюміній, нікель, олово, літій, свинець, бром, ртуть, миш'як, кадмій, срібло, золото (містяться в концентраціях менших, ніж 0,001%). Хімічні елементи також поділяють на такі, що акумулюються в організмі людини (іони ртуті, свинцю, кадмію) і не акумулюються (іони алюмінію, срібла, германію, фтору). Макроелементи є пластичним матеріалом (необхідні для синтезу білків, жирів, вуглеводів, нуклеотидів і нуклеїнових кислот тощо), вони беруть участь у підтриманні кислотно-лужної рівноваги, осмотичного тиску, підтриманні колоїдних властивостей систем організму людини.

Калій є основним внутрішньоклітинним катіоном (близько 95%, переважно в нервових і м'язових клітинах, еритроцитах). У організмі людини міститься близько 140 г калію. Основним депо цього макроелемента є м'язова тканина. Калій сприяє підтриманню нормального ритму серця, кислотно-лужного стану й осмотичного тиску крові, разом із натрієм створює різницю потенціалів по обидва боки від клітинної мембрани, бере участь у передачі збудження по нервовому та м'язовому волокнах, необхідний для синтезу глікогену, білків, утворення АТФ, креатинфосфату, ацетилхоліну. На калій багаті такі харчові продукти як авокадо, диня, бобові, банани, картопля, брокколі, молоко, печінка, горіхова олія, цитрусові. Середньодобова норма калію: 1600-2000 мг.; потреби зростають при вагітності та лактації, прийманні діуретиків, препаратів кортизону та дігіталісу, оральних контрацептивів, вживанні алкоголю, тютюнопалінні, а також – після тривалого перебування в стані стресу, у післяопераційний період, при фізичному виснаженні, захворюваннях, пов'язаних із мальабсорбцією. Дефіцит калію в організмі призводить до гіпокаліємії, загальної слабкості, паралічів, зниження артеріального тиску, підвищення вмісту холестерину в крові, тахікардії, брадикардії. Гіпокаліємія розвивається при хронічному голодуванні, втраті калію внаслідок проносу, блювання, вживанні діуретиків (фуросемід тощо). Для запобігання гіпокаліємії в медичній практиці використовують калійзберігаючі діуретики (актрапід). Гіперкаліємія розвивається при надмірному його надходженні в організм, синдромі здавлювання, масивному гемолізі, нирковій недостатності, хворобі Аддісона, порушенні функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Гіперкаліємія призводить до паралічів нижніх і верхніх кінцівок, порушення серцевого ритму, зниження артеріального тиску, виникнення конвульсій, утруднення мовлення, загальної слабкості.

Натрій, як і калій бере участь у водно-електролітному обміні, проте, на відміну від калію, зосереджений у позаклітинному середовищі. Він міститься переважно в плазмі крові та міжклітинних рідинах. Оптимальне співвідношення між вмістом натрію та калію складає 1:20. При зміні цього співвідношення в бік натрію сповільнюється дихання клітин, знижуються захисні сили організму. Харчовими джерелами натрію для організму людини є: кухонна сіль (основне джерело), яловичина, маргарин, вершкове масло, молоко, оливки, стручки бобових,

хліб. Добова потреба: для дітей – 4г, для дорослих – 6 г натрію. Натрій регулює водний баланс організму людини, більше, ніж на 30% забезпечує лужний резерв плазми крові, сприяє скороченню м'язів і передаванню нервових імпульсів, бере участь в утворенні шлункового соку, регулює процес екскреції з організму через нирки ряду речовин, всмоктування та надходження в клітини низькомолекулярних речовин (активний транспорт глюкози, амінокислот за рахунок функціонування натрій-калієвої АТФ-ази), активує ряд ферментів слинних залоз і підшлункової залози. Надлишок натрію спричинює затримку води в організмі людини, оскільки іони натрію сприяють набуханню тканин. Пацієнтам з підвищеним артеріальним тиском рекомендується дієта з обмеженням надходження натрію хлориду для запобігання розвитку артеріальної гіпертензії. Гіпонатріємія може розвинутиися при тривалому проносі, діареї, хворобі Аддісона, недостатності кори наднирників, у пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок та людей, що вживають сечогінні засоби. Дефіцит натрію викликає спазм м'язів і ШКТ, апатію, нудоту, втрату апетиту, галюцинації, втрату свідомості, летаргію. Надлишок натрію в організмі людини викликає артеріальну гіпертензію, набряки тканин (водянка), судоми, тремор, полідипсію. Раціон із високим умістом натрію може призвести до втрати кальцію та магнію з сечею, що може призвести до дефіциту цих мінералів.

Хлор бере участь у підтриманні балансу електролітів, кислотно-лужної рівноваги, регуляції осмотичного тиску в клітинах і тканинах, у нормалізації обміну води в організмі, в утворенні соляної кислоти в шлунку, підтримує функції м'язів і нервів. Хлорид-іони активують ряд ферментів (альфа-амілаза слини, пепсин тощо). Добова норма хлору складає 1,5-2 г для дітей і 3-4 г для дорослих. Хлор надходить у організм людини переважно у вигляді кухонної солі. Дефіцит хлоридів викликає нудоту, блювання, слабкість, запаморочення, коматозний стан; надлишок – порушення кислотно-лужного балансу, слабкість, запаморочення, коматозний стан.

Кальцій і фосфати – основні елементи кісткової тканини, яка на 95% складається з мінералів (апатити, ортофосфат кальцію). Кальцій всмоктується в проксимальному відділі кишечника. Концентрація кальцію в крові коливається в межах 2,0-2,5 ммоль/л; фосфатів: 0,95-1,4 ммоль/л. Якщо у крові недостатньо кальцію, то він виходить із кісток (остеопроз, остеомаліяція). Основним джерелом кальцію є молочні продукти, фосфатів – риба, молоко, яйця, м'ясо (яловичина, баранина). Біологічна роль **кальцію** полягає в його участі в скороченні м'язів, передачі нервових імпульсів, згортанні крові, реалізації біологічних ефектів ряду гормонів через комплекс кальцій-кальмодулін як вторинний посередник (паратгормон, інсулін). Кальцій бере участь у катаболізмі глікогену, формує захист від дії кислот у шлунку діючи як антацид. Добова потреба у кальції зростає з віком (від 240-400 мг у немовлят до 800-1500 мг у людей старших 25 років). На кальцій багаті молочні продукти, брокколи, ікра, мигдаль, ріпа, капуста тощо. Для ефективного засвоєння кальцію з ШКТ необхідний вітамін D. Фітинова кислота з висівком цільного зерна взаємодіє з кальцієм із утворенням кальцієвої солі, яка не всмоктується в ШКТ. На всмоктування кальцію впливають какао, соєві боби та їжа з високим умістом фосфатів, зокрема газовані напої. Кава посилює виведення кальцію нирками. Кальцій засвоюється з їжі краще, якщо вживати її не натще, а після легкої їжі. Підвищене надходження кальцію без адекватного надходження фосфору (у співвідношенні 2:1 чи більше) може перешкоджати синтезу чи

засвоєнню вітаміну К, що може зменшити здатність крові до згортання. При нестачі кальцію в організмі спостерігаються деформація хребта з горбиками, часті переломи кісток, руйнування зубів та тканин парадонта, гальмування росту, локалізоване оніміння, особливо нижніх і верхніх кінцівок, судом м'язів, конвульсивні напади. При надмірному надходженні кальцію спостерігаються болі в кістках і м'язах, тимчасове оніміння, втрата балансу при ходінні, сповільнення серцебиття чи аритмія, нудота, блювання. Гормональна регуляція фосфорно-кальцієвого обміну здійснюється кальцитоніном (всмоктування кальцію, його реабсорбція в нирках, надходження у кісткову тканину та зуби, гіпокальціємічна дія) і паратгормоном (резорбція кальцію з кісток, гіперкальціємічна дія). При гіперпаратиреозі у нирках відкладаються фосфати кальцію. Гіперкальціємія спостерігається при первинному і вторинному гіперпаратиреозі, гіпо- та гіпертиреозі, акромегалії, гіпервітамінозі D, гіпокінезії, саркоїдозі, гіпервітамінозі А. Гіпокальціємія може бути наслідком гіпофункції прищитоподібних залоз, гіперпродукції кальцитоніну чи кортикостероїдів, гіповітамінозу D або резистентності до нього, зниження утворення 1,25-дигідроксихолекальциферолу (кальцитріолу) при важких патологіях печінки чи нирок, первинному каналцевому ацидозі, дефіциті магнію, масивній гемотрансфузії, остеомалії, алкоголізмі, цирозі печінки. **Фосфати** входять до складу апатитів кісткової тканини та тканин зуба. Окрім того, фосфати є компонентами органічних сполук: фосфопротеїнів, нуклеїнових кислот, макроергічних сполук (АТФ, креатинфосфат, фосфоенолпіруват, 1,3-дифосфогліцерат), нуклеотидних коферментів, бере участь в активації органічних сполук (фосфорилування глюкози, глікогенфосфорилази, глікогенсинтази), беруть участь у підтриманні сталості рН крові, (фосфатна буферна система). Дефіцит фосфору в організмі супроводжується болями в кістках, крихкістю кісток, втратою апетиту, ваги, відчуттям страху, загальною слабкістю та підвищеною втомлюваністю. Надлишок фосфатів у організмі викликає аритмію, задишку. Для нормального всмоктування фосфатів у кишечнику необхідний вітамін D₃. На здатність фосфору всмоктуватися в кишечнику впливає залізо. Алкоголь зменшує вміст активного фосфату в організмі. Добова потреба фосфору складає 1000-2000 мг. Багато фосфору міститься в молоці, рибі, яйцях (жовток), м'ясі (яловичина, баранина), цільнозернових продуктах, насінні соняшнику, соєвих бобах.

Сірка входить до складу: амінокислот (метіонін, цистеїн), вітамінів (тіамін, біотин), інсуліну, глікозаміногліканів (хондроїтинсульфати, дерматансульфат), ФАФС (активна форма сульфатної кислоти, яка в печінці бере участь у знешкодженні токсичних речовин і метаболізмі лікарських засобів). Метіонін, у вигляді S-аденозилметіоніну, є донором метильних груп у синтезі ряду біологічно активних речовин, а цистеїн використовується в організмі людини для синтезу глутатіону, утворення таурину тощо. За рахунок залишків цистеїну в білках та пептидах відбувається зв'язування іонів важких металів як у ШКТ, так і в організмі (металотіонеїни), утворюються дисульфідні мостики при формуванні третинної структури білків. За рахунок сульфгідрильних груп цистеїну в молекулі глутатіону відбувається знешкодження різноманітних пероксидів (глутатіонпероксидаза) та різноманітних ендogenous- й екзогенних токсинів (глутатіон-S-трансфераза). Сірка відіграє в організмі людини важливу роль у синтезі колагену, сприяє екскреції жовчі, згортанню крові. Добова потреба сульфуру складає 1г/добу. Метіонін – ліпотропний фактор, тому препарати метіоніну призначають для запобігання

жирової інфільтрації печінки. Метилсульфонілметан використовують для лікування алергії. Добова потреба: 500-1000мг. Тютюнопаління погіршує всмоктування сірки, тому для курців добова потреба збільшується. На сірку багаті такі харчові продукти як яєчний жовток, часник, боби, молоко, куряче м'ясо.

Магній надзвичайно важливий хімічний елемент для функціонування серця. У організмі дорослої людини міститься близько 25 г магнію. Максимальний уміст магнію в тканинах мозку, тимуса, наднирниках і статевих залозах, еритроцитах, м'язах. Його концентрація в клітинах у 3-15 разів вища, ніж у позаклітинному середовищі. Магній є необхідним кофактором утворення тіамінпірофосфату (кокарбоксилаза), необхідний для біосинтезу білків і нуклеїнових кислот, стабілізації структури нуклеїнових кислот, рибосом, хроматину; бере участь у синтезі холестерину, окисненні жирних кислот, активації амінокислот; підтриманні нервово-м'язової збудливості; активує ряд ферментів (пептидази, фосфатази, карбоксилази, декарбоксилази кетокислот, фосфорилази), сприяє метаболізму глюкози, росту кісток, укріпленні емалі зуба. Магній зменшує наслідки отруєння свинцем, дигіталісом, запобігає відкладанню каменів у нирках, покращує роботу серця при гострому інфаркті міокарда. Харчовими джерелами магнію є: авокадо, банани, зелені листові овочі, риба і морепродукти (короп, оселедець, креветки), мигдаль, горіхи. Потреба у магнії збільшується при вагітності та лактації. Симптоми нестачі магнію в організмі людини: анемія, порушення серцевого ритму, зокрема тахікардія, потовщення м'язих тканин, зниження температури тіла. Симптоми надлишку магнію в організмі людини: нудота, блювання, зниження артеріального тиску, надзвичайна слабкість м'язів, утруднення дихання, аритмія, сухість у роті (токсичні симптоми найчастіше виникають при порушенні екскреторної функції нирок). Кальцій зменшує засвоєння магнію, оскільки транспортується в кишечнику тією ж транспортною системою, що й магній (оптимальне співвідношення кальцію до магнію в харчовому раціоні має бути 2:1). Усмоктування магнію порушується при надлишку в харчовому раціоні ліпідів, оскільки жирні кислоти і магній утворюють милоподібні солі, які не всмоктуються в шлунково-кишковому тракті. Гіпермагніємія спостерігається при хронічній та гострій нирковій недостатності, хворобі Іценко-Кушінга, діабетичному ацидозі, уведенні магнійумісних препаратів, есенціальній гіпертонії, атеросклерозі, гіпотиреозі тощо. Гіпомагніємія розвивається при недостатньому надходженні магнію в організм, порушенні його всмоктування в кишечнику при патологіях ШКТ, втраті рідини через фістули, хронічному алкоголізмі, первинному гіперальдостеронізмі, гіпертиреозі, нирковому канальцевому ацидозі, уведенні ртутних і тіазидних діуретиків, цирозі печінки, панкреатиті, гестозах, гіпервітамінозі D, злоякісних остеопатіях.

Мікроелементи нерівномірно розподілені по організму, мають певну спорідненість до окремих органів і тканин: цинк акумулюється в підшлунковій залозі, молібден – у нирках, барій – у сітківці ока, стронцій – у кістках, йод – у щитоподібній залозі тощо. Визначення в крові вмісту деяких мікроелементів може слугувати чутливим маркером окремих патологій (зниження вмісту цинку в плазмі крові – обов'язковий наслідок інфаркту міокарду, зменшення вмісту літію – показних гіпертонічної хвороби тощо).

Цинк – мікроелемент, який бере участь у поділі клітин, прискорює синтез ДНК і РНК, колагену (прискорює загоєння ран), утворює комплекси з гіалуроновою кислотою, регулює проникність шкірних покривів, входить до складу інсуліну та ряду ферментів (супероксиддисмутаза, лужна фосфатаза, амінопептидаза, енолаза, алкогольдегідрогеназа), забезпечує гуморальний імунітет, функціонування активного тимуліну (гормон тимусу), заміщує іони кальцію в складі апатитів. Цинк сприяє загоюванню ран, нормальному росту і розвитку плоду людини, підтримує нормальний уміст вітаміну А в крові, бере участь у захисті клітин від надлишку активних форм кисню (марганець-цинк-залежна супероксиддисмутаза – фермент антиоксидантного захисту), покращує увагу та короткотривалу пам’ять. Добова потреба для дітей складає 10 мг, для дорослих – 12-15 мг, для вагітних – 19 мг. Цинк міститься в соєвих бобах, печінці, яловичині, дріжджах, яйцях, ліщині, морепродуктах, моркві. Дефіцит цинку призводить до затримки росту молодого організму, поганого загоєння ран, порушення процесів мінералізації кісток і зубів, унаслідок пригнічення активності лужної фосфатази. Окрім того, тривалий дефіцит цинку може призвести до втрати смакових і нюхових відчуттів, облісіння, дерматиту, стоматиту, глоситу, блефариту, порушення сперматогенезу в чоловіків і безпліддя в жінок.

Заліза в організмі людини, що важить 70 кг міститься 3,5-4,5 г, основна маса якого знаходиться у зв’язаній із білками формі. Залізо необхідне для синтезу гемоглобіну й інших гемопротеїнів (каталаза, пероксидаза, цитохроми), функціонування мієлопероксидази, є компонентом лактоферину (слина), трансферину (кров), феритину та гемосидерину. Близько 55% заліза входить до складу гемоглобіну еритроцитів, близько 24% бере участь в утворенні міоглобіну м’язів, близько 21% відкладається „про запас” у печінці та селезінці. При дефіциті заліза розвиваються залізодефіцитна (гіпохромна) анемія та сидеропенічна дисфагія – синдром Пламмера-Вінсона. Нестача заліза супроводжується також атрофічним гастритом, шлунковою диспепсією, міоглобіндефіцитною міокардіопатією, імунодефіцитним станом, атрофічним глоситом, гінгівітом. При нестачі заліза спостерігаються ламкість нігтів, волосся, сухість слизової оболонки порожнини рота, підвищена втомлюваність, легка збудливість, головний біль. Добова потреба в залізі складає від 10 до 15 мг. На залізо багаті такі харчові продукти як сушені білі гриби, печінка і нирки великої рогатої худоби, абрикоси, персики, жито, петрушка, курячі яйця та м’ясо, молоко, сир, вівсяні та гречані крупи. Проте, організм людини, в якому є достатньо заліза, з їжі поглинає лише 10% заліза, що потрапило в організм із харчовими продуктами. Якщо ж у організмі дефіцит заліза, то засвоюваність заліза збільшується (від 20 до 30%). Кальцій, особливо, якщо він надходить перорально в надлишку (більше 2 г/день) конкурує з залізом в кишечнику за всмоктування, тому постійне додаткове приймання препаратів кальцію може призвести до розвитку залізодефіцитної анемії. Залізо зменшує здатність організму до засвоєння іонів міді та цинку, а вони – у відповідь – конкурують із залізом. Усмоктування заліза в кишечнику збільшується при його взаємодії з вітаміном С, тому пероральне призначення препаратів заліза в поєднанні з аскорбіновою кислотою сприяє кращому засвоєнню заліза. Білки тваринного походження збільшують здатність заліза до засвоєння, а соєві білки – зменшують. Надлишок заліза призводить до гемохроматозу; часто розвивається цироз печінки, приєднується „бронзовий діабет”, уражається міокард унаслідок відкладання в ньому заліза, ушкоджуються суглоби, периферійні нерви,

ендокринна система. Гіперсидероз може провокуватись ятрогенно, при передозуванні залізовмісними лікарськими препаратами. Підвищення вмісту заліза в плазмі крові може спостерігатися при підвищеному його надходженні в організм, гемотрансфузіях, надлишковій терапії залізовмісними препаратами, посиленому розпаді еритроцитів (внутрішньосудинний гемоліз, гемолітичні, перніціозні, апластичні анемії), гемохроматозі, недостатньому використанні заліза (порушення синтезу феритину, гепатити), дефіциті кобаламіну, жовтяницях. Зниження вмісту заліза в плазмі крові спостерігається при гнійних і септичних захворюваннях, тривалому інфекційному процесі, важких інтоксикаціях, уреміях, нефрозах, пухлинних патологіях.

Мідь поряд із залізом бере участь у еритропоезі, діє як каталізатор при вивільненні заліза для синтезу гемоглобіну еритроцитів, сприяє нормальному функціонуванню інсуліну, підтримує структуру мієлінових волокон. Мідь забезпечує нормальну пігментацію шкірних покривів (необхідна для активності тирозинази), синтез сполучнотканинних білків (мідь-залежна лізілоксидаза бере участь у синтезі колагену). Мідь входить до складу цитохромоксидази, супероксиддисмутази, тирозинази, лізілоксидази, церулоплазміну (спадкове порушення синтезу церулоплазміну призводить до хвороби Вільсона-Коновалова, яка супроводжується підвищенням у крові вмісту міді та її відкладанням у тканинах). У організмі людини в середньому міститься 0,07 г міді. Мідь надходить у організм людини з такими харчовими продуктами як авокадо, арахіс, родзинки, молюски, овочі, печінка, риба, шпинат, сочевиця, горіхи, какао, вишня. Алкоголь, високий вміст фруктози в раціоні можуть поглибити дефіцит міді. Яєчний жовток зв'язує мідь у кишечнику і запобігає її засвоєнню. Додаткове приймання вітаміну С у високих дозах може знизити поглинання міді з їжі. Добова потреба: 1,5-2,0 мг для дітей; 2,0-3,0 мг для дорослих.

Марганець сприяє нормальному росту та розвитку організму, активує ряд ферментів, прискорює метаболізм вуглеводів, енергетичний обмін, бере участь у захисті організму від надлишку активних форм кисню (марганець-цинк-залежна супероксиддисмутаза), сприяє роботі нервової системи, утворенню компонентів сполучної тканини, покращує репродуктивну функцію організму. Добова потреба складає: 1,5-2,0 мг для дітей і 2,5-5,0 мг для дорослих. Симптоми довготривалої нестачі марганцю: крихкість кісток, порушення метаболізму вуглеводів, високий вміст холестерину, дегенерація статевих шляхів, втрата ваги. На марганець багаті такі харчові продукти як арахіс, фрукти, чай, імбир, фундук, горох, гречиха, морква, шпинат. Надлишок марганцю може викликати галюцинації, марення, порушення сну, депресію, імпотенцію. Надлишок марганцю впливає на всмоктування заліза і може призвести до залізодефіцитної анемії.

Хром підсилює дію інсуліну. Дефіцит хрому призводить до збільшення в крові вмісту холестерину й атеросклерозу. **Ванадій** впливає на процес утилізації глюкози в клітинах подібно до інсуліну, пригнічує активність Na^+/K^+ -АТФ-ази, $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-ази, гальмує синтез холестерину. При значному дефіциті ванадію спостерігається гіперхолестеринемія, затримка натрію та води аж до розвитку набряків, можлива декомпенсація цукрового діабету, у жінок можлива безплідність. **Кремній** активує пролінгідроксилазу (синтез колагену), бере участь у синтезі глікозаміногліканів. Сілікоз викликає виникнення мікротріщин емалі зубів,

їх стирання й утворення зубних відкладень. **Селен** активує глутатіонпероксидазу – фермент антиоксидантного захисту, який знешкоджує пероксид водню й інші гідропероксиди. **Фтор** необхідний для утворення фторапатитів емалі зуба. Надлишок фтору викликає флюороз зубів (крапчата емаль), дефіцит – карієс. **Йод** потрібен для синтезу йодтиронінів. При дефіциті йоду в їжі та питній воді розвивається ендемічний зоб.

Матеріали для самоконтролю:

1. До лікаря звернувся хворий, який вживав надто багато печінки тріски (містить вітамін D₃), зі скаргою на підвищений тиск. Рентгенологічне дослідження підтвердило відкладання каменів у сечових шляхах. Причиною такого стану є:

A. Гіперкальціємія; В. Гіперкупріємія; С. Гіперкаліємія;

D. Гіпокаліємія; Е. Гіпокальціємія.

2. До лікаря звернувся хворий, який упродовж тривалого часу вживав лікарський засіб спіронолактон (антагоніст альдостерону) у зв'язку з тахікардією й гіпотензією. Причиною такого стану може бути:

A. Гіперкаліємія; В. Гіпернатріємія; С. Гіпокальціємія;

D. Гіперкальціємія; Е. Гіпонатріємія.

3. Госпіталізовано хворого, у якого виявлено гіпотензію, порушення свідомості, сухість слизових оболонок. Причиною такого стану може бути:

A. Гіперкаліємія; В. Гіпокупріємія; С. Гіпонатріємія;

D. Гіпернатріємія; Е. Гіперкупріємія.

4. 50-річна жінка потрапила до лікарні після нападу ниркової коліки. Клінічний аналіз сечі виявив гіперкальціїурію. Вміст кальцію у крові - 2,95 ммоль/л, неорганічних фосфатів - 0,57 ммоль/л. Такий стан пацієнтки зумовлений гіперсекрецією:

A. Паратгормону; В. Кортизолу; С. Тироксину; D. Адреналіну; Е. Інсуліну.

5. До приймального відділення із м'язовою слабкістю та ознаками порушення з боку серця доставлено хворого з попереднім діагнозом гіперкаліємія. Який із лікарських засобів доцільно застосувати?

A. Гідрохлорид натрію; В. Гістамін; С. Гіпотіазид;

D. Глюконат кальцію; Е. Глюкозу.

6. У чоловіка внаслідок посиленого гемолізу еритроцитів підвищився вміст заліза в плазмі крові. Який білок забезпечує його депонування в тканинах?

A. Феритин; В. Трансферин; С. Транскортин;

D. Гаптоглобін; Е. Альбумін.

7. У хворого на гепатоцеребральну дистрофію в сироватці крові знижений вміст церулоплазміну. Накопичення якого елемента в печінці, мозку, нирках спостерігається у хворого?

A. Міді; В. Кальцію; С. Заліза; D. Калію; Е. Натрію.

8. У 20-річного хворого з неврологічними порушеннями виявлено патологію печінки та нирок. Концентрація Купруму в сироватці крові низька; екскреція Купруму з сечею висока. Яке з нижчеперелічених захворювань найбільш імовірне?
А. Хвороба Коновалова—Вільсона; **В.** Хвороба Аддісона;

С. Хвороба Жільбера; **Д.** Хвороба Іценка—Кушінга; **Е.** Хвороба Дауна.

9. Хворий має знижений імунітет, патологічні зміни шкіри, зниження дії інсуліну. Нестача якого мікроелементу в раціоні є найбільш імовірною причиною цього патологічного стану?

А. Цинку; **В.** Марганцю; **С.** Заліза; **Д.** Міді; **Е.** Хрому.

10. Хворому з ознаками гіпернатріємії (підвищений венозний тиск, набряк легень), потрібно здійснити корекцію. Які з речовин доцільно призначити даному пацієнту?

А. Сульфаніламідів; **В.** Антибіотиків; **С.** Вітамінів;

Д. Незамінних амінокислот; **Е.** Води.

Рекомендована література:

1. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини, 2002. – С.507-527.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія. – 2000. – С.545-557.
3. Біохімічний склад рідин організму та їх клініко-діагностичне значення/ За редакцією доктора мед.наук О.Я.Склярова. – Київ:Здоров'я,2004. –С.143-160.
4. Функціональна біохімія/За ред. Л.М. Тарасенко. –Вінниця:Нова книга, 2007.-С.119-134.
6. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018. –С.66-73.
7. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-2018. –С. 110-128.

Інформаційні ресурси

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf
2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу:<http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

ТЕМА №11:"ВПЛИВ ОКРЕМИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ БІОРІДИН ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ"

Актуальність теми: знання та розуміння впливу лікарських препаратів та їх метаболітів на обмінні процеси в організмі людини є важливим у формуванні професійних навичок майбутніх фармацевтів. Слід розуміти, що медикаменти мають не лише позитивний терапевтичний, але й токсичний ефекти. Знання можливості розвитку останніх та їх попередження є однією із задач, що виникають перед лікарем та фармацевтом при підборі комплексу лікарських препаратів та дозуванні їх.

Тривалість заняття: 6 годин.

Основні компетенції: Знати: вплив основних груп препаратів на обмін речовин та зміни біохімічних показників крові та сечі. Вміти: передбачати негативний вплив лікарських засобів на обмін речовин у людини. Засвоїти практичні навички: розв'язування клініко-ситуаційних задач і тестових завдань із даної тематики.

Базові знання

<i>Дисципліна</i>	<i>Отримані навички</i>
Фармацевтична хімія	Структурні формули основних груп лікарських засобів та їх властивості

Контрольні питання:

1. Вплив лікарських засобів на метаболічні процеси та основні клініко-біохімічні показники крові та сечі.

Конспект теми:

ПРЕПАРАТИ ВІТАМІНІВ І ВІТАМІНОПОДІБНИХ СПОЛУК

Аскорбінова кислота. Великі дози аскорбінової кислоти можуть викликати неправдиве зростання вмісту білірубину у сироватці крові та впливати на результати аналізу сечі на присутність у ній глюкози (неправдива позитивна чи негативна залежність від методу визначення). Вживання великих доз аскорбінової кислоти може викликати неправдиве збільшення вмісту сечової кислоти у крові та сечі при її визначенні різними методами, крім ферментативних.

Вітамін А. Активує: синтез ферментів, необхідних для активування фосфоаденозилфосфосульфату (ФАФС), що входить до складу мукополісахаридів, сульфоцереброзидів, таурину; синтез соматомединів А₁, А₂, В та С; глікозилювання глікопротеїнів крові (альфа₁-макроглобуліну), фібронектину; синтез статевих гормонів, інтерферону, імуноглобуліну А, лізоциму. Інтоксикація вітаміном А може призвести до розвитку гепатотоксичності із зростанням вмісту білірубину, активності лужної фосфатази та амінотрансфераз у сироватці крові. Неможна призначати вітамін А вагітним та навіть за 6 місяців до можливої вагітності, оскільки є високий ризик виникнення тератогенного ефекту.

Нікотинова кислота (вітамін РР). Препарати вітаміну регулюють тканинне дихання, синтез білків, жирів та розпад глікогену; забезпечують перехід транс-форми ретинолу у цис-форму; підвищує активність фібринолітичної системи та знижує агрегацію тромбоцитів (за рахунок зниження утворення тромбоксану А₂); сприяє вивільненню гістаміну та активації системи кінінів; знижує синтез ліпопротеїнів дуже низької щільності та збільшує включення холестерину в ліпопротеїди високої щільності. Нікотинова кислота потенціює негативний вплив етанолу на печінку. У великих дозах може знижувати стійкість до глюкози, викликаючи суттєву гіперглікемію і глюкозурію.

Рибофлавін входить до складу коферментів ФМН та ФАД які є компонентами сукцинатдегідрогенази, цитохромредуктази, діафори, оксидази амінокислот, глутатіонредуктази, ксантиноксидази та піридоксалькінази. У великих дозах може викликати пожовтіння сечі.

ПРЕПАРАТИ МІКРО- ТА МАКРОЕЛЕМЕНТІВ

Йодиди неорганічні іноді при вживанні у великих дозах можуть викликати порушення вивільнення тиреоїдних гормонів, можливо, за рахунок пригнічення

протеолізу тиреоглобуліну. При гіпертиреозі помірний надлишок йодидів може навпаки стимулювати продукцію тироксину із збільшенням його вмісту у крові. Можуть вплинути на результати визначення 17-ОКС у сечі.

Йодвмісні контрастні речовини. Холангіографія *може* викликати транзиторне підвищення активності альфа-амілази у плазмі крові. Контрастні речовини для холецистографії викликають збільшення вмісту білірубину у сироватці крові.

ПРЕПАРАТИ ГОРМОНІВ

Адреналін та адреналіноподібні речовини, які використовуються у лікуванні бронхіальної астми. Можуть збільшити виділення з сечею катехоламінів та продуктів їх катаболізму, зокрема ванілілмигдалевої кислоти.

Анаболічні стероїди можуть знижувати вміст глюкози у крові хворих на цукровий діабет, збільшувати гіпотромбінемічний ефект непрямих антикоагулянтів, збільшувати активність амінотрансфераз у плазмі крові. Акрихін забарвлює сечу у жовтий колір.

Естрогени викликають суттєве зростання вмісту триацилгліцеролів та зменшують рівень холестерину у сироватці крові. Можуть викликати збільшення вмісту кортизонзв'язуючого білку у крові що викликає помірне зниження 17-КС і 17-ОКС. Препарати даної групи затримують в кістках кальцій та фосфор, подавляють їх резорбцію шляхом прямого впливу на остеобласти. Підвищують згортання крові (збільшують вміст в плазмі ІІА, VIIА, ІХА, ХА факторів та плазміногену, зменшує вміст анти тромбіну ІІІ). Активують в печінці синтез трансферину, транскортину, тироксинзв'язуючого глобуліну. Збільшують утилізацію глюкози (підвищують чутливість клітин до інсуліну).

Інсулін, викликаючи гіпоглікемію, призводить до зростання вивільнення катехоламінів та збільшення їх екскреції з сечею. Крім того інсулін впливає на жировий обмін (активує утворення та депонування тригліцеридів, гальмує перетворення жирних кислот в кетокислоти, гальмує активність внутрішньоклітинної ліпази) та обмін білків (посилює рибосомальний синтез білків, гальмує перетворення амінокислот в кетокислоти).

Оральні контрацептиви. У жінок з гіперліпідемією після початку прийому препаратів може зрости активність альфа-амілази у сироватці крові, іноді - холестерину. Може виникати посилення гіпотромбінемічної дії непрямих антикоагулянтів. Оральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм порфіринів у печінці, екскреція копропорфірину із сечею може зростати. Крім того в крові підвищується вміст білірубину та активність печінкової лужної фосфатази; в жовчі вміст холевої кислоти підвищується, а хенодезоксихолевої – знижується. Внаслідок порушення обміну триптофану виникає депресія, дратівливість, безсоння. Може виникати хорея, як наслідок порушення метаболізму катехоламінів, пригнічуються піридоксинзалежні реакції, порушується метаболізм гамма-аміномасляної кислоти та глутамату. Естрогенні складові оральних контрацептивів можуть збільшувати вміст кортизонзв'язуючих білків, внаслідок чого знижується виведення з сечею 17-КС і 17-ОКС.

Трийодтиронін посилює гіпотромбінемічну дію кумаринів, підвищується небезпека провокації цукрового діабету.

Глюкокортикоїди за допомогою білку ліпокортину знижують активність фосфоліпази А₂ (зменшується вивільнення арахідонової кислоти) та циклооксигенази 2 (за рахунок пригнічення експресії гена, що кодує даний

фермент). Препарати також гальмують синтез мукополісахаридів, пригнічують активність колагенази, можуть викликати розвиток панкреатиту із зростанням активності альфа-амілази у сироватці крові. Мають слабку урикозуричну дію, проте можуть викликати розвиток важкої гіперурикемії у хворих на гостру лейкемію. Сильні кортикостероїди знижують екскрецію з сечею 17-КС і 17-ОКС.

ПРЕПАРАТИ АНТИБІОТИКІВ

Аміноглікозидні антибіотики, які застосовуються перорально, можуть знижувати у плазмі (сироватці) крові вміст холестерину, амонію у пацієнтів з хворою печінкою, можуть викликати протеїнурію (неправдиву чи істинну), знижувати вміст уробіліногену у сечі та екскрецію естрогенів з сечею. Показана здатність гентаміцину знижувати вміст магнію у крові.

Ампіцилін, введений внутрішньом'язово, може збільшувати активність креатинфосфокінази у плазмі крові.

Еритроміцину властива антиоксидантна активність та здатність знижувати процеси окислювального метаболізму у фагоцитах, знижуючи утворення супероксидного іону, а також знижує активність циклооксигенази та ліпоксигенази. Він може викликати розвиток холестатичного гепатиту із зростанням вмісту білірубіну та активностей амінотрансфераз у сироватці крові за рахунок гепатотоксичності. Еритроміцин здатен суттєво інгібувати активність печінкових ферментів монооксигеназної системи за рахунок утворення стійких сполук з цитохромом Р-450. Може викликати неправдиве збільшення вмісту катехоламінів у сечі, визначених флюориметричним методом.

Карбеніцилін при внутрішньом'язовому введенні може викликати підвищення активності креатинфосфокінази у сироватці крові.

Кліндаміцин при внутрішньом'язовому введенні викликає підвищення активності креатинфосфокінази у сироватці крові. При швидкому внутрішньовенному введенні може викликати пригнічення дихання та колапс внаслідок зниження реакції постсинаптичних рецепторів на ацетилхолін.

Левоміцетин може викликати (у залежності від методу лікування) неправдиве збільшення чи зниження вмісту азоту сечовини у крові. У печінці може зв'язувати деякі цитохроми Р-450. Викликає зниження непрямого білірубіну, інгібує активність ферохелатази, але не впливає на активність трансаміназ печінки.

Новобіоцин може викликати розвиток *жовтяниці зі збільшенням у сироватці крові некон'югованого білірубіну*.

Оксацилін у високих дозах може викликати у дітей грудного віку азотемію та протеїнурію.

Пеніцилін (бензилпеніцилін). Великі дози внутрішньовенно введеної натрієвої солі можуть викликати гіпокаліємію. Калієва сіль бензилпеніциліну може викликати гіперкаліємію. Великі дози бензилпеніциліну можуть давати неправдивий позитивний результат аналізу на протеїнурію при використанні тестів із помутнінням сечі, зокрема з сульфосаліциловою кислотою. При внутрішньовенному введенні пеніцилін може викликати неправдиве зростання вмісту 17-КС (реакція Циммермана).

Нафцилін у великих дозах *може* призвести до виникнення позитивної реакції на білок у сечі (за методом з сульфосаліциловою кислотою) і *заважати* інтерпретації результатів методу з трихлороцтовою кислотою.

Рифампіцин гальмує гіпотромбінемічну дію непрямих антикоагулянтів. Може викликати розвиток гострої ниркової недостатності з підвищенням вмісту

сечовини у крові. При прийомі препарату виникає дисфункція печінки (підвищення активності печінкових трансаміназ, збільшення рівня білірубіну та сечової кислоти в крові). Може викликати червоно-оранжеве забарвлення сечі, мокроти, сліз.

Тетрацикліни. Тривале призначення високих доз у деяких пацієнтів викликає панкреатит із підвищенням активності альфа-амілази у сироватці крові. Пероральне вживання хлортетрацикліну може знижувати вміст холестерину у сироватці крові. Окситетрациклін викликає гіпоглікемічну дію у хворих на цукровий діабет, проте не впливає на вміст глюкози у крові людей з нормальним функціонування підшлункової залози із збереженою толерантністю до глюкози. Тетрацикліни, введені внутрішньовенно, можуть знижувати вміст протромбіну у крові; крім того, вони пригнічують життєдіяльність мікрофлори кишечника, яка синтезує вітамін К.

Фурадонін іноді може викликати холестатичну жовтяницю. Іноді спостерігається неправдиве чи правдиве (внаслідок розвитку гепатиту) зниження активності лужної фосфатази у сироватці крові. Може надавати сечі коричневого відтінку. Фуразолідон може забарвлювати сечу у коричневий колір.

Цефалоспорини у великих дозах можуть збільшувати вміст азоту сечовини у сироватці крові. Цефалоспорини (за виключенням моксалактаму) можуть змінювати забарвлення сечі і заважати визначенню глюкози методом відновлення міді (реакції Троммера та Фелінга). Великі дози **препаратів** можуть викликати неправдиве збільшення вмісту 17-КС у сечі (реакція Циммермана). Препарати можуть викликати нефротоксичність, нейротоксичність, гематотоксичність та гепатотоксичність (підвищується активність амінотрансферази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази).

ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ПРЕПАРАТИ

Ізоніазид. Препарат порушує обмін нікотинової кислоти та піридоксину, є антивітаміном вітамінів РР і В₆. При інтоксикації препаратом виникає ацетонурія, може зрости вміст лактату у крові. Для зменшення побічної дії призначають піридоксин, глютамінову кислоту, тіамін, седуксен.

ПРОТИВІРУСНІ ТА ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ

Гризеофульвін може знижувати ефективність непрямих антикоагулянтів, провокувати загострення порфірії.

СИНТЕТИЧНІ ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ

Метронідазол посилює гіпотромбінемічну дію **непрямих** антикоагулянтів. Може викликати потемніння сечі.

Налідиксова кислота у великих дозах чи *при передозуванні* може викликати неправдиве зростання вмісту глюкози у крові. Препарат може викликати неправдиве зростання вмісту 17-КС у сечі. Проявляє гепатотоксичну дію.

Сульфаніламід. Сульфаметаксозол та інші сульфаніламідні препарати у окремих пацієнтів мажуть викликати розвиток панкреатиту із зростанням активності альфа-амілази, а також - спричинити появу жовтяниці, як наслідок розвитку гострої гемолітичної анемії чи гепатотоксичності. Деякі сульфаніламідні препарати посилюють гіпотромбінемічний ефект непрямих антикоагулянтів. Можуть забарвлювати сечу у іржаво-жовтий колір. Сульфаніламідні препарати можуть реагувати з реактивом Ерліха при визначенні порфіринів чи уробіліногену, а також - прискорювати загострення гострої інтермітуючої порфірії. Сульфаметаксозол може викликати неправдиву позитивну реакцію на присутність білку в сечі. Більшість сульфаніламідів викликає розвиток кристалурії з істинною протеїнурією.

ПРОТИМАЛЯРІЙНІ ПРЕПАРАТИ

Примахін може викликати жовте забарвлення сечі. У людей із спадковою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази після вживання примахіну розвивається гострий внутрішньо судинний гемоліз з гемоглобінурією, підвищується рівень метгемоглобіну в крові.

Хлорохін може надавати сечі іржаво-жовте чи коричневе забарвлення. Вживання хлорохіну може провокувати загострення порфірії.

ЦИТОСТАТИКИ

Метотрексат. Описані випадки нефропатії *із* зростанням вмісту сечовини у сироватці крові. Внаслідок швидкого лізису клітин пухлини може розвинути гіперурикемія.

Циклофосфамід. Швидкий лізис клітин пухлини у хворих з лімфомами чи лейкомією **може** призвести до гіперкаліємії.

НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ

Кодеїн може підвищувати активність альфа-амілази ТА ЛПАЗИ сироватки крові, проте меншою мірою, ніж інші опіоїди. У окремих пацієнтів внаслідок вживання кодеїну підвищується активність амінотрансфераз у сироватці крові.

Меперидин може підвищувати активність амінотрансфераз у сироватці крові окремих пацієнтів.

Морфін може збільшувати вміст уропорфіринів при порфірії, провокуючи загострення; у деяких пацієнтів підвищує активність амінотрансфераз, амілази та ліпази сироватки крові. Посилюють виділення гістаміну.

Пентазоцим викликає спазм сфінктера Одді, внаслідок чого у сироватці крові зростає активність альфа-амілази.

МІСЦЕВІ АНЕСТЕТИКИ

Лідокаїн при внутрішньом'язовому введенні може викликати підвищення креатинкінази у сироватці крові. Препарат зв'язується з альбумінами та кислими альфа1-глікопротеїнами сироватки крові. У печінці препарат перетворюється на токсичні метаболіти моноетилгліцинксиламід та гліцинксиламід. Фенелзин може знижувати активність холінестерази у сироватці крові.

Новокаїн знижує проникність аксональних мембран для іонів натрію, калію та кальцію внаслідок впливу препарату на поверхневий натяг фосфоліпідів мембрани. Може вступати у реакцію з реактивом Ерліха у тестах на порфірини чи уробіліноген.

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ

Індометацин при тривалому застосуванні у великих дозах може викликати розвиток панкреатиту із зростанням активності альфа-амілази у сироватці крові. У деяких пацієнтів викликає гіперкаліємію. Внаслідок відкладання індометацину в сітківці та рогівці ока може викликати ретинопатію та кератопатію. Крім того препарат здатний гальмувати вільнорадикальні реакції чим знижує рівень утворення активних форм кисню. Гальмує вироблення макроергічних фосфатів в процесах окислювального та гліколітичного фосфорилування.

Бутадіон. Зрідка викликає розвиток гепатиту з гіпербілірубінемією, паротиту із збільшенням активності альфа-амілази у сироватці крові. Є слабким урикозуричним засобом. Має антикоагулянтний ефект: пригнічуючи активність циклооксигенази, зменшує утворення тромбосану A₂; істотно збільшує гіпотромбінемічний ефект непрямих антикоагулянтів.

Парацетамол при передозуванні викликає пошкодження печінки з гіпербілірубінемією. Великі дози викликають гіперглікемію. Описані випадки неправдивого зниження вмісту глюкози у сироватці крові при її визначенні за допомогою оксидазно-пероксидазного методу. Вживання парацетамолу може бути

причиною неправдивого збільшення вмісту 5-оксіндолоцтової кислоти у сечі (метод з нітрозонафтоловим реагентом).

Мефенамова кислота при тривалому застосуванні призводить до автоімунної гемолітичної анемії, посилює гіпотромбінемічну дію непрямих антикоагулянтів.

Саліцилати. При тривалому призначенні великих доз можливий розвиток панкреатиту і підвищення активності альфа-амілази. Великі дози можуть знижувати вміст холестерину у крові. Передозування призводить до зростання активності креатинфосфокінази у сироватці крові. Саліцилати можуть викликати гіпоглікемічну дію, особливо у пацієнтів хворих на цукровий діабет. При інтоксикації саліцилатами може виникати як гіпо-, так і гіперглікемія. Великі дози (3-5 г/добу) можуть спричинити урикозурію: менші дози сприяють затримці уратів. Ацетилсаліцилова кислота заважає визначенню вмісту 5-оксіндолоцтової кислоти у сечі флюорисцентним методом, а також неправдиве збільшення у сечі вмісту ванілілмигдалевої кислоти, при визначенні різними методами.

СИНТЕТИЧНІ АНТИДІАБЕТИЧНІ ЗАСОБИ

Хлорпропамід. Холестерин сироватки крові під дією препарату може зростати внаслідок холестази або знижуватися внаслідок порушення синтезу. Хлорпропамід може провокувати загострення порфірії.

ГПОЛІПІДЕМІЙНІ ЗАСОБИ

Клофібрат знижує синтез тригліцеридів, що входять до складу ЛПДНЩ; підвищують активність ліпопротеїнази, що руйнує ЛПДНЩ; має "статиноподібну" дію по пригніченню ферменту ГМГ-КоА-редуктази. Підвищують активність трансаміназ та лужної фосфатази в крові. Підвищує стійкість до глюкози у хворих на цукровий діабет, може посилювати гіпотромбінемічну дію непрямих антикоагулянтів. посилює ефекти кумаринів, інсуліну та пероральних антидіабетичних засобів (їх витіснення зі зв'язку з альбумінами плазми крові).

Холестирамін викликає гіперхлоремічний ацидоз у дітей, знижує всмоктування тиреоїдних гормонів при призначенні їх у межах кількох годин після них. Посилюється синтез вищих жирних кислот з ендогенного холестерину. Оскільки препарат зв'язується з жовчними кислотами, то можливий розвиток гіповітамінозу жиророзчинних вітамінів.

АНТИГІПОТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

Кофеїн може викликати неправдиве зростання вмісту сечової кислоти у крові оскільки він є похідним ксантину. Блокує аденозинові рецептори, пригнічує фосфодіестерази, що інактивують циклічні аденозин- та гуанозинмонофосфати. В крові препарат зв'язується з альбумінами.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЛКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Апрессин. Іноді спостерігається гепатотоксична дія із збільшенням вмісту білірубіну, активностей лужної фосфатази та амінотрансфераз у сироватці крові.

Анаприлін. У хворих з уремією, які вживають анаприлін, може виникнути неправдиве збільшення вмісту білірубіну у сироватці крові. При призначенні анаприліну дорослим у дозах 160 мг/добу і більше може виявлятися збільшення вмісту вільного та загального тироксину у плазмі крові, у той час як вміст трийодтироніну має тенденцію до зниження. В плазмі крові підвищує рівень ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, можливе виникнення транзиторної гіперглікемії.

Верапаміл може збільшувати стійкість до глюкози хворих з інсуліннезалежним цукровим діабетом, не порушує ліпідного та уратного обмінів,

не порушує концентрацію калію та магнію в плазмі крові (розширюють приводну клубочкову артерію).

Глікозиди дигіталісу при внутрішньом'язовому введенні підвищують активність креатинфосфокінази у сироватці крові. Вони взаємодіють із сарколемною Na^+ , K^+ -АТФазою, пригнічуючи її. При цьому збільшується рівень внутрішньоклітинного натрію та кальцію поряд із збільшенням концентрації калію позаклітинно (гіпокалігестія, гіперкаліємія). Також серцеві глікозиди знижують рівень альдостерону в сироватці крові.

Дізопірамід може викликати гіпоглікемію, гепатотоксичний (підвищується активність АЛТ, АСТ, ЛФ сироватки крові).

Хінідин заважає визначенню 17-ОКС у сечі.

Клонідин. Є селективним центральним альфа₂-адреноміметиком, знижує виділення норадреналіну, ацетилхоліну, дофаміну, глютамінової та аспарагінової кислот в синапсах симпатичної нервової системи. При тривалому лікуванні препаратом може знижуватися вміст катехоламінів у сечі, а раптова відміна клонідину викликає підвищення їх вмісту.

Метилдофа може викликати підвищення активності альфа-амілази у сироватці крові. Сеча при стоянні темніє.

Октадин витісняє катехоламіни із везикул в цитоплазму клітин де вони інактивуються моноамінооксидазами. Препарат також має протидіабетичну активність і знижує потребу у інсуліні.

Резерпін може викликати значне зростання екскреції 5-оксиіндолоцтової кислоти. При тривалому призначенні резерпін знижує у сечі вміст катехоламінів і ванілілмигдалевої кислоти, а у перші дні застосування – підвищує. Стимулює синтез та вивільнення пролактину гіпофізом. Зниження рівня біогенних амінів у нирках знижує вивільнення реніну та підвищує – гістаміну.

ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ НА НЕРВОВУ СИСТЕМУ

Барбітурати. Є індукторами мікросомальних ферментів печінки, підвищують біотрансформацію ендогенних (вітаміни, гормони, білірубін та ін.) та екзогенних, що призначаються з ними, лікарських препаратів. Барбітурати посилюють спазмолітичний ефект препаратів красавки (атропіну), папаверину та ін. Фенобарбітал стимулює синтез ферментів печінки (цитохромів Р-450, глюкоронілтрансфераз), що приймають участь у знешкодженні білірубину (при значних ураженнях печінки вміст білірубину у сироватці крові може підвищуватися). Тривале застосування фенобарбіталу, як протиепілептичного засобу, призводить до остеомалії та підвищення активності лужної фосфатази у сироватці крові, барбітурати можуть знижувати гіпотромбінемічний ефект непрямих антикоагулянтів. Барбітурати можуть провокувати загострення порфірії і підвищену екскрецію порфіринів з сечею. При отруєнні барбітуратами може знижуватися активність альфа-амілази сироватки крові.

Глютемід може прискорювати біотрансформацію непрямих антикоагулянтів. при повторному застосуванні препарат індукує активність мікросомальних ферментів печінки. Тривале вживання глютеміду іноді призводить до остеомалії із збільшенням активності лужної фосфатази і зниженням рівня кальцію у плазмі крові. Цьому препарату властивий сильний тератогенний ефект (гідантоїновий синдром плоду – вади серця, розщілина піднебіння або губи, порушення формування скелету, мікроцефалія).

Дифенін. Є тенденція до зниження вмісту білірубіну у сироватці крові за рахунок індукції мікросомальних ферментів печінки, проте іноді препарат викликає гіпербілірубінемію за рахунок прямої гепатотоксичної дії.

Карбамазепін може викликати гіпербілірубінемію, знижувати гіпотромбінемічний ефект непрямих антикоагулянтів. Є індуктором мікросомальних ферментів печінки. Посилює секрецію антидіуретичного гормону, що супроводжується виникненням набряків.

Леводопа може викликати неправдиве підвищення у сироватці крові вмісту білірубіну і правдиве чи неправдиве підвищення вмісту сечової кислоти, визначеної колориметричним методом. Сеча пацієнтів при стоянні може темнішати. Може спостерігатися неправдива позитивна реакція на окислення глюкози, особливо при призначенні великих доз. Леводопа може вплинути на результат визначення кетонів у сечі за допомогою хлориду заліза (III) – реакція Герхарда. Під впливом леводопи може незначно зрости екскреція ванілілмигдалевої та дегідроксифенілоцтової кислот.

Інгібітори МАО можуть бути небезпечними для пацієнтів з порушеною функцією печінки, оскільки підвищують вміст аміаку у крові. Препарати можуть підвищувати в крові активність трансаміназ печінки.

Мепротан змінює результати визначення 17-ОКС. Активує синтез печінкових мікросомальних ферментів.

Фенотіазини. Внутрішньом'язове введення аміназину може призвести до зростання активності креатинфосфокінази у сироватці крові. Хлорпротиксен може спричинити стійку урикозурію. Фенотіазини можуть змінювати забарвлення сечі від рожевого до червоно-коричневого, а також заважати визначенню диоцтової кислоти у сечі і викликати несправжнє зростання екскреції 17-КС (реакція Циммермана). Аміназин може викликати помірне зниження екскреції ванілілмигдалевої кислоти.

Хлоралгідрат може тимчасово ↑ гіпотромбінемічну дію непрямих антикоагулянтів. Великі дози можуть викликати неправдиве ↑ сечовини у крові, провокувати загострення порфірії, заважати визначенню 17-ОКС у сечі. Один із метаболітів – трихлороцтова кислота – має виражену кардіо- та гепатотоксичність.

Циметидин може посилювати гіпотромбінемічну дію непрямих антикоагулянтів. Фенол, який додають до розчинів циметидину для внутрішньовенного введення, може забарвлювати сечу у зелений колір.

ПРОТИПОДАГРИЧНІ ЗАСОБИ

Колхіцин має антитиреоїдну дію. Препарат стабілізує мембрани лізосом, пригнічує їх здатність до хемотаксису та фагоцитозу, що сприяє зменшенню виділення пошкоджуючих ферментів. Він зменшує утворення лактату, що попереджає зсув рН та обмежує кристалізацію сечової кислоти.

СЕЧОГІННІ ЗАСОБИ

Етакринова кислота може викликати розвиток панкреатиту із зростанням активності амілази. При внутрішньовенному введенні може викликати урикозурію, при нейтральному застосуванні затримку уратів. Може незначно знижувати екскрецію кортизону з сечею.

Етиловий спирт при гострих отруєннях викликає розвиток міопатії із зростанням активностей альдолази, креатинфосфокінази та аланінамінотрансферази сироватки крові. Гострі інтоксикації викликають

посилення гіпотромбінемічної дії непрямих антикоагулянтів. Сеча після вживання етанолу має низьку густину.

Тіазидні діуретики можуть викликати розвиток гіперглікемії і глюкозурії у хворих із схильністю до цукрового діабету. Можуть незначно знижувати екскрецію кортизону з сечею. До небажаних ефектів відносять гіпокаліємію, гіперкальціємію, гіперліпідемію, гіперурикемію та розвиток гіпохлоремічного алкалозу.

Фуросемід може незначно підвищувати активність альфа-амілази у сироватці крові. З побічних проявів можна виділити гіпонатріємію, гіпокаліємію, гіпомагніємію, гіпокальціємію, гіпохлоремічний алкалоз, гіперурикемію, гіперглікемію (внаслідок пригнічення секреції інсуліну).

Хлорталідон викликає підвищення альфа-амілази у сироватці крові. Тривале застосування великих доз викликає гіпокаліємічну міопатію із зростанням активності креатинфосфокінази у сироватці крові.

Алопуринол може збільшувати гіпотромбінемічний ефект непрямих антикоагулянтів та посилює протипухлинну активність меркаптопурину, тіогуаніну через зниження їх ферментативного окислення. Викликає накопичення заліза в печінці при поєднаному введенні алопуринолу з препаратами заліза.

Пробенецид може знижувати екскрецію 17-ОКС. Препарат пригнічує транспорт сечової кислоти через епітелій печінкових каналців

ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛКОГОЛІЗМУ

Тетурам (антабус) гальмує зниження вмісту холестерину у сироватці крові, яке виникає при алкогольній абстиненції. Посилює гіпотромбінемічну дію непрямих антикоагулянтів.

Матеріали для самоконтролю:

1. Чоловікові, хворому на туберкульоз легенів призначено ізоніазид. Дефіцит якого вітаміну може розвинути внаслідок тривалого вживання даного препарату?

A. Піридоксину; **B.** Тіаміну; **C.** Кобаламіну; **D.** Біотину; **E.** Рибофлавіну

2. Активність циклооксигенази може бути інгібована при використанні деяких лікарських препаратів. Який з них незворотно інгібує дію цього ферменту?

A. Аспірин; **B.** Алопуринол; **C.** Інсулін; **D.** Олігоміцин; **E.** Аміналон

3. Аналіз артеріальної крові хворого чоловіка з діагнозом отруєння барбітуратами показав зниження рН крові до 7,18. Які метаболічні порушення при передозуванні цього препарату могли призвести до ацидозу?

A. Блокування електронного транспорту через НАДН-KoQ -редуктазу;

B. Роз'єднання тканинного дихання та окисного фосфорилування;

C. Стимуляція поглинання кисню;

D. Інгібування функції АТФ-синтетази;

E. Гальмування цитохромоксидази дихального ланцюга

4. Антиміцин блокує перенесення електронів у дихальному ланцюзі, діючи:

A. Між цитохромами b і c1; **B.** Між нуклеотидами НАДН і ФАД;

C. Між нуклеотидами ФАДН і KoQ; **D.** Між цитохромами c1 і c;

Е. Між КоQ і цитохромом b.

5. Багато гормонів чинять стимулюючий вплив на біосинтез білка. Який з наведених гормонів виявляє виражену анаболічну дію?

А. Андрогени; **В.** Гестагени; **С.** Тиреоїдні; **Д.** Простагландини; **Е.** Катехоламіни

6. У результаті введення однакової дози препаратів, хворим на інфекційне захворювання людям, було з'ясовано, що концентрація препарату у плазмі одного з хворих значно вища, ніж у другого. Це можна пояснити:

А. Зниженням активності перетворюючих ферментів;

В. Збільшенням активності перетворюючих ферментів;

С. Неоднаковою температурою тіла цих людей;

Д. Зменшенням кількості ферментів;

Е. Збільшенням кількості перетворюючих ферментів

7. Як препарат, що зв'язує аміак у мозку використовується наступна кислота:

А. Глутамінова; **В.** Янтарна; **С.** Бензойна; **Д.** Гіпурова; **Е.** Сульфосаліцилова

8. Введення в організм адреналіну призводить до підвищення рівня глюкози у крові. Який процес при цьому активується?

А. Розпад глікогену; **В.** Спиртове бродіння; **С.** Пентозофосфатний цикл;

Д. Цикл Кребса; **Е.** Синтез глікогену

9. Введення в організм препарату дикумаролу викликає різке зниження в крові вмісту факторів зсідання крові. Антивітаміном якого вітаміну є дикумарол?

А. Вітаміну К; **В.** Вітаміну С; **С.** Вітаміну В₂; **Д.** Вітаміну Е; **Е.** Вітаміну Р.

10. Велика група антибіотиків, що використовується в медицині, інгібує синтез нуклеїнових кислот і білків. Який конкретний процес чи реакцію із нижче перерахованих гальмує еритроміцин?

А. Транслокацію рибосом на мРНК у прокаріотів і еукаріотів;

В. Ініціацію транскрипції у прокаріотів;

С. Пептидилтрансферазну реакцію процесу трансляції у прокаріотів;

Д. Зв'язування аміноацил-т-РНК в А-центрі рибосоми прокаріотів;

Е. Транскрипцію у прокаріотів і еукаріотів

11. Вітаміни при їх одночасному застосуванні можуть підсилювати дію один одного. Який з вітамінів потенціює антигіалуронідазну активність вітаміну Р?

A. Вітамін С; В. Вітамін А; С. Вітамін В₁; D. Вітамін D₃; E. Вітамін В₂.

12. Дитині з метою профілактики рахіту призначено вітамін D₃ в дозі 50 мг/добу, що призвело до появи ознак вітамінної інтоксикації. Виберіть ознаки гіпервітамінозу вітаміну D₃:

A. Демінералізація кісток; В. Порушення згортання крові; С. "Куряча сліпота"; D. Анемія; E. Подагра/

13. Для зменшення депресивного стану хворому призначили препарат, який пригнічує фермент, що знешкоджує біогенні аміни. Назвіть цей фермент.

A. MAO; В. КФК; С. ЛДГ; D. АсАТ; E. АлАТ.

14. Для зниження активності системи згортання крові призначають природний антикоагулянт. Назвіть його.

A. Гепарин; В. Вікасол; С. Вітамін С; D. Вітамін В₁₂; E. Алопуринол.

15. Для лікування захворювань серця застосовують препарат кокарбоксилазу. Коферментною формою якого вітаміну є цей препарат?

A. Вітаміну В₁; В. Вітаміну С; С. Вітаміну В₁₂; D. Вітаміну В₆; E. Вітаміну Р.

16. Для лікування подагри застосовують аллопуринол. Його лікувальна дія ґрунтується на здатності:

A. Інгібувати ксантиноксидазу;

B. Розчиняти урати

C. Прискорювати виведення уратів із сечею;

D. Пригнічувати розпад піримідинових нуклеотидів;

E. Пригнічувати всмоктування пуринів

17. Для покращення спортивних результатів спортсмену рекомендовано вживати карнітин. Який процес активується карнітином?

A. Транспорт жирних кислот; В. Транспорт глюкози; С. Транспорт вітаміну К;

D. Транспорт іонів кальцію; E. Транспорт амінокислот

18. Для профілактики і терапії променевої хвороби застосовують нітрит натрію, який зумовлює розвиток гіпоксії. Який механізм його гіпоксичної дії:

A. Стимулює утворення метгемоглобіну; В. Стимулює розщеплення гемоглобіну; С. Інгібує дисоціацію оксигемоглобіну; D. Активує перекисне окислення ліпідів;

E. Інгібує активність ферментів тканинного дихання.

19. Для посилення активності системи згортання крові застосовують вітамін К. Його дія ґрунтується на участі в процесі:

- A.** Карбоксилювання залишків глутамату факторів згортання крові - II VII, IX і X;
- B.** Глікозилювання залишків глутамату факторів згортання крові - II VII, IX і X;
- C.** Фосфорилювання залишків глутамату факторів згортання крові - II VII, IX і X;
- D.** Дезамінування залишків глутамату факторів згортання крові - II VII, IX і X;
- E.** Протеолізу залишків глутамату факторів згортання крові - II VII, IX і X

20. До педіатра звернулася жінка з приводу поганого самопочуття дитини 8 місяців: пітливість, збільшення розмірів джерельця, відставання у прорізанні зубів. Який з препаратів необхідно призначити у першу чергу?

- A.** Холекальциферол; **B.** Ціанокобаламін; **C.** Глюконат кальцію;
- D.** Тіаміну бромід; **E.** Пангамат кальцію

21. Жінка скаржиться на постійну спрагу, підвищений діурез. Внаслідок обстеження встановлено діагноз – цукровий діабет II типу. Лікар призначив бігуанідинметформін. Який біохімічний процес пригнічує вищезазначений препарат?

- A.** Глюконеогенез; **B.** Гліколіз; **C.** Глікогеноліз; **D.** ПФШ; **E.** Глікогенез.

22. Інгібітори моноамінооксидази широко застосовуються як психофармакологічні засоби. Вони впливають на вміст у головному мозку всіх нижче перелічених нейромедіаторів, за винятком:

- A.** Ацетилхоліну; **B.** Дофаміну; **C.** Норадреналіну; **D.** Адреналіну; **E.** Серотоніну

23. Онкохворому призначили фторурацил, який є конкурентним інгібітором тимідинсинтети. З пригніченням якого процесу пов'язана його дія?

- A.** Синтезу піримідинових нуклотидів; **B.** Синтезу ліпідів;
- C.** Розпаду вуглеводів; **D.** Синтезу пуринових нуклеотидів;
- E.** Розпаду пуринових нуклеотидів

24. Пацієнт помилково прийняв велику дозу снодійного препарату ряду барбітуратів (амітал), який є інгібітором НАД-залежної дегідрогенази дихального ланцюга. Який процес порушиться в організмі?

- A.** Синтез АТФ; **B.** Синтез меланіну; **C.** Синтез аміаку;
- D.** Синтез ліпідів; **E.** Синтез амінокислот

25. Після введення пацієнту гормону в його нирках збільшилася реабсорбція води, підвищився тонус судин та системний артеріальний тиск. Який гормон було введено?

- A.** Вазопресин; **B.** Адреналін; **C.** Альдостерон; **D.** Тироксин; **E.** Норадреналін

26. При лікуванні інсуліннезалежного цукрового діабету широко використовуються похідні сульфонілсечовини (наприклад, бутамід). Який біохімічний механізм їх гіпоглікемічної дії?

- A.** Посилення гіпоглікемічної дії інсуліну;
- B.** Послаблення гіперглікемічної дії глюкокортикоїдів;
- C.** Послаблення гіпоглікемічної дії інсуліну;
- D.** Посилення гіперглікемічної дії глюкокортикоїдів;
- E.** Виявляють діуретичну дію

27. Тривале використання преднізолону, як протизапального засобу призвело до розвитку набряків. Це пояснюється тим, що преднізолон:

- A.** Є аналогом кортизолу, який має слабку мінералокортикоїдну активність;
- B.** Є аналогом альдостерону, який збільшує реабсорбцію йонів натрію в нирках;
- C.** Є аналогом вазопресину, який підвищує реабсорбцію води в нирках;
- D.** Є аналогом кортикотропіну, який стимулює функцію кори наднирникових залоз;
- E.** Пригнічує функції серцево-судинної системи.

28. У пацієнта після введення йому великих доз тироксину підвищилася температура тіла. Гіпертермія в даному випадку зумовлена роз'єднанням процесів біологічного окиснення та:

- A.** Окиснювального фосфорилування; **B.** Пероксидного окиснення ліпідів;
- C.** Окиснювального декарбоксилювання пірувату; **D.** Бета-окиснення ВЖК;
- E.** Окиснювального дезамінування амінокислот

29. Хворий на цукровий діабет, який тривало приймає інсулін, скаржиться на збільшення ваги. Вкажіть можливий механізм розвитку побічного ефекту інсуліну.

- A.** Пригнічує мобілізацію жиру з депо; **B.** Пригнічує гліколіз;
- C.** Пригнічує всмоктування ліпідів; **D.** Активує розпад білків;
- E.** Сприяє перетворенню білків на жири.

30. Хворий скаржиться на кровоточивість ясен, крапкові крововиливи. Дефіцитом яких вітамінів обумовлені ці симптоми та застосування яких вітамінних препаратів показано в цьому випадку?

- A.** Аскорутин; **B.** Тіаміну гідрохлорид; **C.** Ціанокобаламін;
- D.** Нікотинова кислота; **E.** Піридоксину гідрохлорид

Рекомендована література:

1.Біохімія: підручник/ за загальною редакцією проф. А.Л. Загайка, проф. К.В.Александрової. –Х.: Вид-во «Форт», 2014. – С.694-714.

6. Геруш І.В., Яремій І.М., Кушнір О.Ю. Основи функціональної біохімії.-2018. –С.66-73.

7. Біологічна хімія. Тестові завдання для студентів фармацевтичного факультету (українською й англійською мовами)/І.М. Яремій, І.В. Геруш.-2018. –С. 110-128.

Інформаційні ресурси

1. Біологічна хімія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів/За ред. проф. Л.М.Вороніної: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/vor_sav_krav_1.pdf

2. Навчально-методичні матеріали на сервері дистанційного навчання БДМУ. Режим доступу:<http://moodle.bsmu.edu.ua/course/category.php?id=315>.

НОРМИ ЛАБОРАТОРНИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ

Показник	Норма в одиницях, які належить замінити	Коефіцієнт перерахунку	Норма в одиницях СІ
1	2	3	4

Біохімічні дослідження крові (плазма, сироватка)

Адреналін	0,35-0,45 мкг/л	5,458	1,91-2,46 нмоль/л
Азот залишковий	0,2-0,4 г/л	0,700	14-28 ммоль/л
Аланінамінотрансфераза	0,10-0,68 мкмоль/(год мл)	1,000	0,10-0,68 ммоль/ (год л)
Аспаратаміно-трансфераза	0,1-0,45 мкмоль/ (год мл)	1,000	0,1-0,45 мкмоль/ (год мл)
Альбуміни	3,5-5,5 г/100 мл	10,000	35-55 г/л
α-Амілаза	16-30 мг/ (год мл)	1,000	16-30 мг/ (год мл)
Аміак	30-132 мкг/100 мл	0,600	17-78 мкмоль/л
α ₁ -Антитрипсин	0,2-0,4 г/100 мл	10,000	2-4 г/л
Білок загальний	6,5-8,5 г/100 мл	10,000	65-85 г/л
Білкові фракції (розподілення у загальний білок	відносних одиницях) 100%	1,000	100%

		0,01	1,0
альбуміни	56,5-66,8%	1,000	56,5-66,8%
		0,01	0,56-0,67
глобуліни:	33,2-43,5%	1,000	33,2-43,5%
		0,01	0,33-0,43
α_1 -глобуліни	3,5-6,0%	1,000	3,5-6,0%
		0,01	0,035-0,06
α_2 -глобуліни	6,9-10,5%	1,000	6,9-10,5%
		0,01	0,069-0,105
β -глобуліни	7,3-12,5%	1,000	7,3-12,5%
		0,01	0,073-0,125
γ -глобуліни	12,8-19,0%	1,000	12,8-19,0%
		0,01	0,128-0,190
Білкові фракції (розподілення в абсолютних одиницях)			
альбуміни	3,8-5,1 г/100 мл	10,000	38-51 г/л
α_1 -глобуліни	0,2-0,5 г/100 мл	10,000	2-5 г/
α_2 -глобуліни	0,4-0,7 г/100 мл	10,000	4-7 г/л
β -глобуліни	0,5-0,9 г/100 мл	10,000	5-9 г/л
γ -глобуліни	0,8-1,7 г/100 мл	10,000	8-17 г/л
Білірубін (загальний)	0,5-16 мг/100 мл	17,104	8,55-20,52 мкмоль/л
-вільний	0,10-1,10 мг/100 мл	17,104	1,7-17,1 мкмоль/л
-зв'язаний	0,05-0,25 мг/100 мл	17,104	0,86-5,3 мкмоль/л
Вітаміни			
А (сироватка крові)	15-60 мкг/100 мл		0,52-2,1 мкмоль/л
β -каротин(сироватка крові)	50-300 мкг/100 мл		0,9-5,58 мкмоль/л
В ₁ (плазма крові)	1,0-1,5 мкг/100 мл		0,03-0,045 мкмоль/л
В ₂ (кров)	12 мкг/100 мл		0,033 мкмоль/л
В ₆ (сироватка крові)	1,0-18 мкг/100 мл		0,059-1,06 мкмоль/л

В ₁₂ (кров)	0,06-0,14мкг/100мл		0,44-1,03 нмоль/л
Біотин (сироватка крові)	0,9-1,8 мкг/100 мл		36,8-65,5 нмоль/л
Вітамін D (сироватка крові):			
25-гідроксиколекальціферол	8-55 нг/мл		19,4-157 нмоль/л
1,25-дигідроксиколе- кальціферол	26-65 пг/мл		62-155 пмоль/л
24,25-дигідроксиколе- кальціферол	1-5 нг/мл		2,4-12 нмоль/л
Вітамін С (плазма крові)	0,6-1,6 мг/100 мл		34,1-90,8 мкмоль/л
Фолієва к-та (сироватка)	2,0-20 нг/мл		4,5-45 нмоль/л
Галактоза	До 4,3 мг/100 мл	0,055	До 0,24 ммоль/л
Гаптоглобін	28-190 мг/100 мл	0,010	0,28-1,90 г/л
Гексози (білковозв'язані)	105-115 мг/100 мл	0,010	1,05-1,15 г/
		0,055	5,8-6,4 ммоль/л
Гістамін (у цільній крові)	2-8 мкг/100 мл	0,090	0,18-0,72 мкмоль/л
Глобуліни	2-1-3,4 г/100 мл	10,000	21-34 г/л
Цукри (за Хагедорном)	80-120 мг/100 мл	0,055	4,4-6,6 ммоль/л
Глюкоза (глюкозооксидазним методом) у плазмі крові	55-94 мг/100 мл	0,055	3,1-5,2 ммоль/л
Гамаглутамілтранспептидаза			
у чоловіків			0,9-6,36 ммоль/(год л)
у жінок			0,6-3,96 ммоль/(год л)
Глікопротеїди загальні (за рів- нем гексозв'язаних з білками)	105-115 мг/100 мл	0,010	1,05-1,15 г/л
у чоловіків	80-140 мкг/100 мл	0,179	14,32-25,06 мкмоль/л
Залізо сироватки крові			
у жінок	60-120 мкг/100 мл	0,179	10,74-21,48 мкмоль/л
Загальна залізовв'язуюча здат- ність сироватки крові (ЗЗЗС)	300-400 мкг/л	0,179	53,70-71,60 мкмоль/л

або загальний трансферин

Ненасичена залізов'язуюча здатність сироватки крові (НЗЗС) або вільний трансферин	150-230 мкг/100 мл	0,179	26,85-41,17 мкмоль/л
---	--------------------	-------	----------------------

Жовчні кислоти сироватки крові			0-76,4 мкмоль/л
--------------------------------	--	--	-----------------

Імуноглобуліни

G	800-1800 мг/100 мл	0,082	65,6-147,6 мкмоль/л
---	--------------------	-------	---------------------

		0,01	8-18 г/л
--	--	------	----------

A	90-450 мг/100 мл	0,062	5,6-27,9 мкмоль/л
---	------------------	-------	-------------------

		0,01	0,9-4,5 г/л
--	--	------	-------------

M	60-250 мг/100 мл	0,01	0,6-2,5 г/л
---	------------------	------	-------------

D	5-15 мг/100 мл	0,052	0,26-0,78 мкмоль/л
---	----------------	-------	--------------------

E	0,006-0,6 мг/100 мл	50	0,3-30,0 нмоль/л
---	---------------------	----	------------------

Індикан	22-80 мкг/100 мл	0,040	0,87-3,13 мкмоль/л
---------	------------------	-------	--------------------

Калій

у сироватці крові	3,6-5,4 мекв/л	1,000	3,6-5,4 ммоль/л
-------------------	----------------	-------	-----------------

	14,1-21,2 мг/100 мл	0,256	3,6-5,4 ммоль/л
--	---------------------	-------	-----------------

у плазмі крові	3,4-5,3 мекв/л	1,000	3,4-5,3 ммоль/л
----------------	----------------	-------	-----------------

	13,3-20,7 мг/100 мл	0,256	3,4-5,3 ммоль/л
--	---------------------	-------	-----------------

в еритроцитах	79,4-112,6 мекв/л	1,000	79,4-112,6 ммоль/л
---------------	-------------------	-------	--------------------

	310,1-439,8мг/100мл	0,256	79,4-112,6 ммоль/л
--	---------------------	-------	--------------------

Кальцій (у сироватці крові)

загальний	8,0-10,0 мг/100 мл	0,249	2,0-2,5 ммоль/л
-----------	--------------------	-------	-----------------

іонізований	4,0-5,2 мг/100 мл		1,0-1,3 ммоль/л
-------------	-------------------	--	-----------------

Кетонові тіла в крові			30 мг/л
-----------------------	--	--	---------

Кисотно-основний стан
рН (активна реакція)

артеріальної крові	7,36-7,46 од	1,000	7,36-7,46 од
--------------------	--------------	-------	--------------

венозної крові	7,26-7,36 од.	1,000	7,26-7,36 од.
----------------	---------------	-------	---------------

Концентрація іонів H^+ у плазмі крові істинний гідрокарбонат крові (AB)	19,0-25,0 мекв/л	1,000	19,0-25,0 мекв/л
стандартний гідрокарбонат крові (SB)	21,3-24,8 мекв/л	1,000	21,3-24,8 мекв/л
сума буферних основ крові (BB)			40,0-60,0 ммоль/л
надлишок (або дефіцит) буферних основ (BD, BE)	+2,3-(-2,3) мекв/л	1,000	+2,3-(-2,3) мекв/л
pCO_2 в крові			
артеріальний	35-45 мм.рт.ст.	0,133	4,65-5,98 кПа
венозний	46-57,9 мм рт.ст.	0,133	6,1-7,7 кПа
pO_2 у крові			
артеріальний	90-95 мм рт.ст.	0,133	12,0-12,6 кПа
венозний	35-45 мм рт.ст.	0,133	4,6-6,0 кПа
Загальна вугільна кислота (TCO_2)			23-33 ммоль/л
Кислоти жирні			
загальні	9,0-15,0 мекв/л	1,000	9,0-15,0 мекв/л
вільні (натще)	0,64-0,88 мекв/л	1,000	0,64-0,88 мекв/л
вільні (після приймання їжі)	0,78-1,18 мекв/л	1,000	0,78-1,18 мекв/л
Кортикостероїди (11-ОКС)	13-23 мкг/100 мл	0,027	0,358-0,635 мкмоль/л
Кортикостероїди (17-ОКС)	5-20,0 мкг/100 мл	0,028	0,14-0,56 мкмоль/л
Креатинін			
у чоловіків	0,5-1,30 мк/100 мл	88	44,0-115,0 мкмоль/л
у жінок	0,5-1,10 мг/100 мл	88	44,0-97,0 мкмоль/л
Креатиніну кліренс-тест:			
у чоловіків	97-13 мл/(хв.1,78)	0,00963	0,93-1,32 мл/(с.м)
у жінок	88-128 мл/(хв.1,73)	0,00963	0,85-1,23 мл/(с.м)
Креатинкіназа (КК)	0-20 МО/л	0,060	0-1,2 ммоль/(год.л)
Лактатдегідрогеназа	0,8-4,0 мкмоль/(год.мл)	1,00	0,8-4,0 мкмоль/(год.мл)

Ліпіди загальні	350,0-800,0 мг/100 мл	0,010	3,5-8,0 г/л
α_2 -Макроглобулін			1,83-4,47 мкмоль/л
Літій	0,35-1,4 мг/100 мл	1,44	0,49-2,02 ммоль/л
Магній (за реакцією з титановим жовтим)	1,7-2,6 мг/100 мл	0,411	0,7-1,07 ммоль/л
Магній (за реакцією з магоном)	1,5-2,0 мекв/л	0,5	0,75-1,00 ммоль/л
Магній ліквору	2,5-3,5 мг/100 мл	0,411	1,03-1,44 ммоль/л
Мідь	70,0-140,0 мкг/100 мл	0,157	11,0-22,0 мкмоль/л
Молочна кислота у крові			
венозній	5,0-15,0 мг/100 мл	0,111	0,56-1,67 ммоль/л
артеріальний	3,0-7,0 мг/100 мл	0,111	0,33-0,78 ммоль/л
Сечова кислота			
у чоловіків	4,0-8,5 мг/100 мл	0,059	0,24-0,50 ммоль/л
у жінок	2,8-7,5 мг/100 мл	0,059	0,16-0,44 ммоль/л
Сечовина	15-50 мг/100 мл	0,166	2,5-8,3 ммоль/л
Натрій сироватки крові	300-360 мг/100 мл	0,435	130-157 ммоль/л
	130-157 мекв/л	1,000	130-157 мекв/л
Натрій еритроцитів	13,5-22,0 мекв/л	1,000	13,5-22,0 мекв/л
Норадреналін	0,65-0,90 мкг/л	5,911	3,84-5,31 ммоль/л
11-ОКС у плазмі крові (за флуоресценцією в сірчано-спиртовому розчині)	13,0-23,0 мкг/100 мл	10,000	130-230,0 мкг/л
17-ОКС в плазмі крові	5,0-20,0 мкг/100 мл	0,027	0,14-0,55 мкмоль/л
Піровиноградна кислота	0,4-1,0 мг/100 мл	114,0	45,6-114,0 мкмоль/л
Плазміноген			1,4-2,8 ммоль/л
Преальбумін			2,64-6,50 мкмоль/л
Протромбін	10,0-15,0 мг/100 мл	0,140	1,4-2,1 мкмоль/л
Серомукоїд	22,0-28,0 мг/100 мл	0,010	0,22-0,28 г/л
Серотонін:			

у плазмі крові	4,4±0,9 мкг/100 мл	0,057	0,25±0,05 мкмоль/л
в цільній крові	9,0-18,0 мкг/100 мл	0,057	0,51-1,02 мкмоль/л
Сіалові кислоти	62,0-73,0 мг/100 мл	0,032	2,00-2,36 ммоль/л
Сорбітолдегідрогеназа	0,00-0,02 мкмоль/(год.мл)	1,000	0,00-0,02 ммоль/(год.л)
Тимолова проба	0 - 4 од. S - Н	1,000	0 - 4 од. S - Н
Трансферин	200,0-320,0 мг/100 мл	0,179	35,80-57,28 ммоль/л
	200,0-320,0 мг/100 мл	0,010	2,0-3,2 г/л
Триацилгліцериди	50,0-150,0 мг/100 мл	0,011	0,55-1,65 ммоль/л
Трипсин	1,0-4,0 нмоль/(хв.мл)	60,000	60,0-240,0 мкмоль/(год.л)
Фібриноген	200,0-400,0 мг/100 мл	0,010	2,00-4,00 г/л
	200,0-400,0 мг/100 мл	0,029	5,80-11,60 мкмоль/л
Фосфатаза			
кисла	0,05-0,13 мкмоль/(год.мл)	1,000	0,05-0,13 ммоль/(год.л)
лужна	0,50-1,30 мкмоль/(год.мл)	1,000	0,50-1,30 ммоль/(год.л)
Фосфоліпіди загальні	152,5-362,5 мг/100 мл	0,013	1,98-4,71 ммоль/л
Фосфор			
ліпідний	6,10-14,5 мг/100 мл	0,323	1,97-4,68 ммоль/л
неорганічний	2,0-4,0 мг/100 мл	0,323	0,65-1,29 ммоль/л
Фруктоза (кров)	0,5-5,0 мг/100 мл	5,551	2,77-27,75 мкмоль/л
Хлорид-іони (хлор)	95,0-110,0 мекв/л	1,000	95,0-110,0 мекв/л
Холестерин (загальний):			
за Ліbermanом-Бурхардом	116,0-242,0 мг/100 мл	0,026	3,0-6,2 мкмоль/л
за Златкісом-Заком	120,0--:%,0 мг/100 мл	0,026	3,1-6,5 ммоль/л
Холестерин в α-ЛП (α-ХС)	35,0-75,0 мг/100 мл	0,026	0,9-1,9 ммоль/л
Холінестераза	160,0-340,0 мкмоль/ (год.мл)	1,000	160,0-340,0 мкмоль/ (год.мл)
Церулоплазмін	15,0-60,0 мг/100 мл	10,000	150,0-600,0 мг/л

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СЕЧІ ЛЮДИНИ

Показник	Традиційні одиниці	В одиницях СІ
1	2	3
Густина сечі	1,016-1,022 г/см ³	1,016-1,022 г/см ³
Амінокислоти	біля 1 г/добу	біля 1 г/добу
Азот загальний	6-17 г/добу	423,4-1213,7 ммоль/добу
амінний	0,1-0,42 г/добу	7,139-29,99 ммоль/добу
аміаку	0,5-1 г/добу	35,7-71,4 ммоль/добу
Індикан	10-12 мг/добу	46,99-56,39 мкмоль/добу
Креатинін		
- у чоловіків	1-2 г/добу	8,8-17,7 ммоль/добу
- у жінок	0,8-1,8 г/добу	7,1-15,9 ммоль/добу
Сечова кислота	270-600 мг/добу	1,6-3,54 ммоль/добу
Сечовина	20-35 г/добу	333-583 ммоль/добу
Кетонові тіла	50 мг/добу	861 мкмоль/добу
Піровиноградна кислота	10-25 мг/добу	113,7-283,9 мкмоль/добу
Вітамін С	20-30 мг/добу	113,6-170,3 мкмоль/добу
Адреналін	3-15 мкг/добу	16,4-81,9 нмоль/добу
Норадреналін	10-40 мкг/добу	59,1-256,4 нмоль/добу
Альдостерон	2-26 мкг/добу	5:5-72 нмоль/добу
17-Кетостероїди		
- у чоловіків	8-15 мг/добу	27,7-52,01 мкмоль/добу
- у жінок	6-11,5 мг/добу	20,8-39,9 мкмоль/добу
- у дітей	5-12 мг/добу	17,3-41,6 мкмоль/добу
Кортизол	20-100 мкг/добу	0,55-2,76 мкмоль/добу
Порфірини:		
Дельта-амінолевулінова кислота	1,5-7,5 мг/добу	11-57 мкмоль/добу
Копропорфірин	230 мкг/добу	350 нмоль/добу

Уропорфірин	50 мкг/добу	60 нмоль/добу
Порфобіліноген	2 мг/добу	88 мкмоль/добу
Уробіліноген	0-2,5 мг/добу	4,2 мкмоль/добу
Калій	1,5-3,2 г/добу	38,4-81-8 мкмоль/добу
Кальцій	0,1-0,25 г/добу	2,5-6,25 ммоль/добу
Магній	6-8,5 мг-екв/добу	3-4,25 ммоль/добу
Мідь	6-100 мкг/добу	94,4-1573,3 нмоль/добу
Натрій	130,5-261 мг-екв/добу	130,5-261 ммоль/добу
Свинець	100 мкг/добу	0,48 мкмоль/добу
Фосфор неорганічний	0,9-1,3 г/добу	10-30 ммоль/добу

Основні показники секреції шлунка у нормі

Показники секреції шлунка	натще	базальна секреція	субмаксималь на секреція	максималь на секреція
Об'єм соку, мл/год	50	50-100	100-140	120-180
загальна кислотність, Од	40	40-60	80-100	100-120
вільна HCl, Од	20	20-40	65-85	90-110
зв'язана HCl, Од	10	10-15	12-15	14-16
кислотна продукція (дебіт HCl), ммоль/год	2,0	1,5-5,5	8-14	18-26
об'єм кислого секрету компонента, мл	21	21-51	68-90	90,5-112
внутрішній фактор Кастла, г/л	0-0,2	0,2-0,5	0,2-0,5	0,2-0,5
пепсин (по Туголукову), г/л	0-21	0-21	0-21	0-21

ЗМІСТ

ТЕМИ СЕМІНАРСЬКИХ ЗАНЯТЬ	сторінки
1.Біохімія травлення. Біохімічні показники шлункового соку	3-8
2.Біохімія ендокринної системи	8-21
3.Біохімія крові	22-31
4.Функціональна біохімія нирок. Біохімічні показники сечі.	31-36
5.Тестовий контроль знань із функціональної біохімії	36-37
6.Підсумкове заняття «Основи функціональної біохімії»	37-44
МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ ПОЗААУДИТОРНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ	сторінки
1.Вітаміноподібні речовини. Антивітаміни	44-50
2.Гормони шлунково-кишкового тракту	51-59
3.Фізіологічно активні ейкозаноїди	59-65
4.Функціональна біохімія сполучної та кісткової тканин	66-77
5.Біохімічні аспекти старіння	77-81
6.Біохімія легенів. Сурфактант	81-86
7.Біохімія неоплазії. Біохімічні аспекти канцерогенезу	86-96
8.Біохімія імунної системи	96-107
9.Згортальна та протизгортальна системи крові. Фібриноліз	107-115
10.Обмін води і мінеральних речовин	115-123
11.Вплив окремих лікарських засобів на біохімічні показники біорідин організму людини	123-137
Норми лабораторних біохімічних показників	137-145
Зміст	146