Коллоквиум - БХ дыхательной, нервной систем и выделение

**1. Функции почек. Этапы образования мочи. Фильтрация. Механизм образования первичной мочи. Структура и функции почечного фильтра. Состав первичной мочи.**

**Выделительная функция почек** - Почки удаляют из организма избыток воды, неорганических и органических веществ, продукты азотистого обмена и чужеродные вещества: мочевину, мочевую кислоту, креатинин, аммиак, лекарственные препараты.

С экскреторной функцией тесно связана функция регуляции ионного и кислотно-основного равновесия внутренней среды организма (**гомеостатическая функция**). Обе функции контролируются гормонами.

Кроме того, почки выполняют эндокринную функцию, принимая непосредственное участие в **синтезе гормонов и БАВ**(ренин, эритропоэтин).

Наконец, почки участвуют в процессах промежуточного метаболизма, особенно в глюконеогенезе и расщеплении пептидов и аминокислот.

Через почки проходит очень большой объем крови: 1500 л в сутки. Из этого объема отфильтровывается 180-200 л первичной мочи. Затем объем первичной мочи существенно снижается за счет реабсорбции воды, в итоге суточный выход мочи составляет 1,1-1,6 л.

Функциональной и структурной единицей почек является нефрон, в почке человека содержится примерно 1 млн нефронов.

**Мочеобразование осуществляется за счет трех последовательных процессов**:

1) клубочковой (или гломерулярной) **фильтрации** (ультрафильтрации) воды и низкомолекулярных компонентов из плазмы крови в капсулу почечного клубочка с образованием первичной мочи - изоосмотична плазме крови;

Фильтрация в клубочках осуществляется через **почечный (клубочковый) фильтр**, который включает в себя эндотелий капилляров, базальную мембрану (поры 6 нм) и эпителий (подоциты) внутреннего листка капсулы.

2) канальцевой **реабсорбции** - процесса обратного всасывания профильтровавшихся веществ и воды из первичной мочи в кровь; Первичная моча концентрируется (примерно в 100 раз по сравнению с исходным объемом)

По механизму активного транспорта в канальцах реабсорбируются практически все низкомолекулярные вещества, особенно глюкоза, аминокислоты, а также большинство электролитов (неорганических и органических ионов). Реабсорбция аминокислот осуществляется с помощью группоспецифичных транпортных систем (переносчиков), с дефектом которых связан ряд генетически обусловленных наследственных заболеваний (цистиноз, глицинурия, синдром Хартнупа)

3) канальцевой **секреции** - процесса переноса из крови в просвет канальцев ионов и органических веществ.

Секреция. Большинство веществ, подлежащих выведению из организма, поступают в мочу за счет активного транспорта в почечных канальцах. К таким веществам относятся ионы H+ и К+, мочевая кислота и креатинин, лекарственные вещества, например пенициллин.

Процессы концентрирования и селективного транспорта требуют больших затрат энергии. Необходимый АТФ синтезируется за счет окисления жирных кислот, кетоновых тел и некоторых аминокислот и в меньшей степени лактата, глицерина, цитрата и глюкозы, которые содержатся в крови. В почках обнаружены ферменты расщепления пептидов и метаболизма аминокислот, обладающие высокой активностью (например, оксидазы аминокислот, аминооксидазы, глутаминаза).

**2. Клиренс креатинина как показатель скорости клубочковой фильтрации.**

Почечный клиренс (почечное очищение). Это наиболее используемый показатель, по которому определяют скорость почечной экскреции отдельных веществ из крови. Он определяется как объем плазмы крови, который в единицу времени может быть очищен от конкретного вещества.

**Проба Реберга - Клиренс эндогенного креатинина** относится к геморенальным пробам, оценивающим очистительную способность почек. Метод основан на расчёте клубочковой фильтрации по скорости очищения плазмы от креатинина, которую можно определить, если знать концентрацию креатинина в крови, моче и объём выделяемой мочи за определённое время (обычно сутки).

Очищение крови от продуктов метаболизма (депурация) обеспечивается, главным образом, почками (клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и реабсорбция). Креатинин же относится к веществам, которые поступают в мочу в норме только путём фильтрации и после прохождения через клубочки не реабсорбируются в канальцах. Поэтому снижение выведения креатинина с мочой и рост его концентрации в крови говорят о снижении фильтрации в почках. После 40 лет клубочковая фильтрация уменьшается на 1% ежегодно.

Проба используется для:

-Контроль функции почек.

-Эндокринные заболевания.

-Оценка влияния больших физических нагрузок.

Уровень выше верхней границы референтных значений:

-начальный период сахарного диабета;

-гипертоническая болезнь;

-нефротический синдром.

**3. Нарушения фильтрации - изменение состава фильтрата, уменьшение скорости клубочковой фильтрации: возможные причины, последствия, лабораторные показатели.**

Основной показатель нарушения клубочковой фильтрации - это снижение СКФ (скорости клуб.фильтрации) ниже 70 мл/мин.

**Причины снижения.**

**1) Почечные причины снижения СКФ:**

1. Диффузионные повреждения клубочкового аппарата. Приводят к:

а) сокращению массы функциональных нефронов;

б) уменьшению проницаемости почечного фильтра и уплотнению мембраны капилляров клубочка.

Ситуации:

- острые и хронические воспалительные процессы в клубочках (ГН, васкулиты и др.);

- токсическое повреждения эпителия капилляров клубочка;

- аутоиммунные атаки.

2. Повышение внутриканальцевого гидростатического давления. Установлено, что при возрастании внутриканальцевого давления до 40-50 мм.рт.ст. давление ультрафильтрации = 0

Увеличение Pt может быть при процессах, нарушающих отток мочи.

- структуры мочеточников;

- гипертрофия простаты;

- мочекаменная болезнь;

- обструкция канальцев продуктами распада клеток или цилиндров.

**2) Внепочечные причины снижения СКФ.**

1. Прекращение или уменьшение притока крови к паренхиме почек.

При этом СКФ может уменьшиться до10 мл/мин.

- стеноз почечной артерии;

- уменьшение объема крови при кровотечении;

- уменьшение МОК при СН.

2. Уменьшение почечного кровотока при снижении симпатической активности при резких болевых ощущениях:

- почечная и печеночная колика;

- оперативные вмешательства.

У здоровых людей умеренное уменьшение СКФ и почечного кровотока возможно при:

- физической нагрузке;

-вертикальном положении тела;

- перегревании;

- возрастной инволюции;

- испуге;

- травме.

**Последствия снижения СКФ:**

1. Олигоурия ( < 400,0 мл/сут) или анурия ( < 100,0 мл/сут).

2. Накопление в крови азотистых шлаков: мочевины и креатинина.

3. Задержка Nа+, Н2О, Н+, К+ с развитием гиперкалиемии.

**NB!**

Не всегда действие факторов почечных и внепочечных приводит к выраженному снижению СКФ и наоборот. Так, например при острых повреждениях почечного фильтра наблюдают заметное возрастание в крови азотистых шлаков без выраженного снижения СКФ.

Или при медленно прогрессирующих заболеваниях СКФ долгое время не уменьшается, а количество функционирующих нефронов уже резко сократилось.

**Причина**: индивидуальные особенности адаптационных возможностей почек.

Увеличение СКФ - беременность, снижение онкотического давления крови, введение солевых растворов, повышение тонуса выносящей артерии и снижение тонуса приносящего сосуда.

**Проба Реберга** (клиренс эндогенного креатинина, скорость клубочковой фильтрации)

Клубочковая фильтрация - один из важнейших суммарных показателей очищающей функции почек. Определение СКФ имеет большую практическую ценность, так как при ряде заболеваний почек (хронический гломерулонефрит, амилоидоз, волчаночный нефрит, диабетический гломерулосклероз и др.) снижение этого показателя является наиболее ранним признаком начинающейся хронической почечной недостаточности.

**4. Механизмы канальцевой реабсорбции и их регуляция. Реабсорбция глюкозы, аминокислот, белков, натрия, воды, бикарбонатов.**

**Канальцевая реабсорбция**

**- процесс обратного всасывания воды и ряда растворенных в ней веществ.**

вторичной мочи лишь 1-1,5 литра в сутки. Остальная часть реабсорбируется в канальцах и поступает в кровь. Такой объем реабсорбции обусловлен большой суммарной поверхностью канальцев. **Основной путь транспорта веществ и воды** – трансцеллюлярный (через клетку), часть воды - через межклеточные щели. Кроме того, этим путем за счет простой диффузии транспортируется незначительное количество веществ, растворенных в воде.

**Механизмы:**

Реабсорбция воды, некоторых ионов, мочевины осуществляется с помощью **пассивного** транспорта – по электрохимическому, концетрационному или осмотическому градиенту. При помощи пассивного транспорта в дистальном извитом канальце всасывается ион Сl по электрохимическому градиенту, который создается активным транспортом ионов Na

Для характеристики всасывания различных веществ в почечных канальцах большое значение имеет порог выведения. Непороговые вещества выделяются при любой их концентрации в плазме крови. Порог выведения для физиологически важных веществ организма различен, выделение глюкозы с мочой наступает в том случае, если ее концентрация в плазме крови и в клубочковом фильтрате превышает 10 ммоль/л.

Реабсорбция натрия и хлора представляет собой наиболее значительный по объему и энергетическим тратам процесс.

**Первично-активным** транспорт называется в том случае, когда происходит перенос вещества против электрохимического градиента за счет энергии клеточного метаболизма. Примером служит транспорт ионов Na+, который происходит при участии фермента Na+, К+-АТФазы, использующей энергию АТФ.

**Вторично-активным** называется перенос вещества против концентрационного градиента, но без затраты энергии клетки непосредственно на этот процесс; так реабсорбируются глюкоза, аминокислоты. Из просвета канальца эти органические вещества поступают в клетки проксимального канальца с помощью специального переносчика, который обязательно должен присоединить ион Na+. Этот комплекс (переносчик + органическое вещество + Na+ ) способствует перемещению вещества через мембрану щеточной каемки и его поступлению внутрь клетки. Движущей силой переноса этих веществ через апикальную плазматическую мембрану служит меньшая по сравнению с просветом канальца концентрация натрия в цитоплазме клетки.

**Реабсорбция АК в**

происходит также по механизму сопряженного с Na+ транспорта. Профильтровавшиеся в клубочках аминокислоты на 90% реабсорбируются клетками проксимального канальца почки. Этот процесс осуществляется с помощью вторично-активного транспорта, т.е. энергия идет на работу натриевого насоса. Выделяют не менее 4 транспортных систем для переноса различных аминокислот (нейтральных, двуосновных, дикарбоксильных и аминокислот).

**Реабсорбция белков и пептидов**

В норме небольшое количество белка попадает в фильтрат и реабсорбируется. Процесс реабсорбции белка осуществляется с помощью пиноцитоза. Эпителий почечного канальца активно захватывает белок. Войдя в клетку, белок подвергается гидролизу со стороны ферментов лизосом и превращается в аминокислоты. Не все белки подвергаются гидролизу, часть их переходит в кровь в неизмененном виде. Этот процесс активный и требует энергии. За сутки с конечной мочой уходит не более 20-75 мг белка. Появление белка в моче носит название протеинурии.

**Реабсорбция бикарбонатов**

для реабсорбции каждого иона бикарбоната в просвет канальца необходимо секретировать один протон.

Около 80-90% реабсорбции ионов бикарбоната (и канальцевой секреции протонов) приходится на проксимальный каналец, поэтому лишь небольшое их количество поступает в дистальные сегменты нефрона. В толстом восходящем отделе петли Генле реабсорбируются другие 10% бикарбоната, прошедшего через почечный фильтр, а остаток поглощается дистальным канальцем и собирательной трубочкой.

**5. Нарушения канальцевой реабсорбции: возможные причины и лабораторное выявление.**

Нарушения канальцевой реабсорбции

Снижение эффективности канальцевой реабсорбции происходит при различных ферментопатиях и дефектах систем трансэпителиального переноса веществ (например, аминокислот, альбуминов, глюкозы, лактата, бикарбонатов и др.), а также мембранопатиях эпителия и базальных мембран почечных канальцев.

Важно, что при преимущественном повреждении проксимальных отделов нефрона нарушается реабсорбция органических соединений (глюкозы, аминокислот, белка, мочевины, лактата), а также бикарбонатов, фосфатов, Сl-, К+, а при повреждениях дистальных отделов почечных канальцев расстраиваются процессы реабсорбции Na+, K+, Mg2+, Ca2+, воды.

**Протеинурия** может быть и в физиологических условиях, пример, после тяжелой мышечной работы. В основном протеинурия имеет место в патологии при нефритах, нефропатиях, при миеломной болезни.

**Нарушение реабсорбции глюкозы** проявляется в виде глюкозурии — выделения глюкозы с мочой. Глюкозурия внепочечного происхождения возникает во всех случаях гипергликемии, превышающей "почечный порог" - 10 ммоль/л. Почечная глюкозурия проявляется на фоне нормального или даже пониженного уровня глюкозы в крови. Наблюдается при хронических заболеваниях почек, интоксикации свинцом, ртутью, ураном, а также как наследственная аномалия, передающаяся по доминантному типу.

**Нарушение реабсорбции аминокислот** проявляется аминоацидурией — повышенным выделением свободных аминокислот с мочой (норма около 1,1 г/сут). Возможно нарушение транспортного механизма одной или нескольких аминокислот.

**Показатель канальцевой реабсорбции** рассчитывают по следующей формуле:

R = (F - V) / F x 100%,

где R — канальцевая реабсорбция; F — клубочковая фильтрация; V — минутный диурез.

В норме при обычном водном режиме канальцевая реабсорбция составляет 98–99%.

Ее снижение может происходить практически при любых заболеваниях почек. Однако если при тубулоинтерстициальных заболеваниях (пиелонефрит, гидронефроз, поликистоз почек и др.) это наблюдается на ранних стадиях, то при заболеваниях с преимущественным поражением клубочков (гломерулонефрит, диабетический гломерулосклероз и др.) канальцевая реабсорбция уменьшается позже, чем клубочковая фильтрация.

Это служит одним из лабораторных дифференциально-диагностических признаков этих групп заболеваний почек.

**6. Механизмы канальцевой секреции. Дезинтоксикационная функция почек.**

**Канальцевая секреция** - это транспорт веществ из крови в просвет канальцев. Канальцевая секреция позволяет быстро экскретировать некоторые ионы, например калия, органические кислоты (мочевая кислота) и основания (холин, гуанидин), включая ряд чужеродных организму веществ, таких как антибиотики (пенициллин), рентгеноконтрастные вещества (диодраст), красители (феноловый красный), парааминогиппуровую кислоту.

Канальцевая секреция представляет собой **преимущественно активный процесс**, происходящий с затратами энергии для транспорта веществ против концентрационного или электрохимического градиентов. В эпителии канальцев существуют разные системы транспорта (переносчики) для секреции органических кислот и органических оснований. Это доказывается тем, что при угнетении секреции органических кислот пробенецидом секреция оснований не нарушается.

Транспортные секретирующие механизмы обладают свойством адаптации, т.е. при длительном поступлении вещества в кровоток количество транспортных систем за счет белкового синтеза постепенно увеличивается. Данный факт необходимо учитывать, например, при лечении пенициллином. Так как очищение крови от него постепенно возрастает, требуется увеличение дозировки для поддержания необходимой терапевтической концентрации. Так как при невысоких концентрациях в крови ПАГ или диодраста они полностью удаляются из крови при однократном прохождении через почку путем секреции клетками проксимальных канальцев, это позволило, определяя клиренс этих веществ, получить значение объема плазмы крови, которое протекает по сосудам коркового вещества почки, т.е. эффективного почечного плазмотока. Зная гематокрит, можно рассчитать и величину коркового кровотока в почке.

Кроме того, канальцевый эпителий синтезирует и секретируют вещества, образующиеся в самих клетках эпителия, например, аммиак (путем дезаминирования некоторых аминокислот), гиппуровую кислоту (из бензойной кислоты и гликокола), которые выделяются с мочой, а также ренин, простагландины, глюкозу почек, поступающие в кровь.

**7. Роль почек в поддержании осмолярности плазмы крови. Механизм действия антидиуретического гормона. Химическая природа, место синтеза, механизм действия.**

**Осморегуляторная функция почек**

Суммарная концентрация ионов формирует осмотическое давление, определяет функциональное состояние возбудимых тканей; проницаемость биомембран и др. Так как синтез минеральных в-в в организме не идет, в организм они попадают только с пищей.

**Гиперосмия** вызывает:

1. Усиление выделения вазопрессина, что приводит к усилению реабсорбции воды в почках за счет создания дополнительных водных каналов вазопрессинзависимыми аквапоринами 2 (действие вазопрессина реализуется через V2-рецепторы канальцевого эндотелия).

2. Снижение выделения альдостерона, уменьшается его влияние на процессы реабсорбции натрия в почке, увеличивается выведение Na с мочой.

3. Увеличение выделение натрийуретического гормона, который тормозит реабсорбцию Na в почках и увеличивает его выделение с мочой.

4. Возникает жажда, которая способствует изменению питьевого поведения, направленного на увеличение ОЦК.

**Гипоосмия**. Все наоборот

**Вазопрессин** - антидиуретический гормон (АДГ)

- гормон гипоталамуса, который накапливается в задней доле гипофиза (в нейрогипофизе) и оттуда секретируется в кровь.

-Секреция увеличивается при повышении осмолярности плазмы крови и при уменьшении объёма внеклеточной жидкости.

-не влияет на клубочковую фильтрацию

-способен усиливать реабсорбцию воды, взаимодействуя с V2-рецепторами

-При недостаточной функции задней доли гипофиза, выделяющей АДГ, стенка дистального отдела нефрона становится непроницаемой для воды, и почка выводит ее до 25 литров в сутки - несахарное мочеизнурение.

**Заболевания, вызванные нарушением функций вазопрессина**

1) Несахарный диабет

- уменьшается реабсорбция воды в собирательных трубочках почек. Патогенез заболевания обусловлен неадекватной секрецией вазопрессина — АДГ (несахарный диабет центрального происхождения) или сниженной реакцией почек на действие гормона (нефрогенная форма, почечный несахарный диабет). Реже причиной несахарного диабета становится ускоренная инактивация вазопрессина вазопрессиназами циркулирующей крови. На фоне беременности течение несахарного диабета становится более тяжёлым из-за повышения активности вазопрессиназ или ослабления чувствительности собирательных трубочек.

Больные несахарным диабетом выделяют за сутки большое количество (>30мл/кг) слабоконцентрированной мочи, страдают от жажды и пьют много воды (полидипсия). Для диагностики центральной и нефрогенной форм несахарного диабета используют аналог вазопрессина десмопрессин — он оказывает лечебное действие только при центральной форме.

**8. Роль почек в поддержании объема циркулирующей крови. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Натрийуретические пептиды, место синтеза, механизм действия.**

**Волюморегуляторная функция почек**

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует в регуляции системного и почечного кровообращения, объема циркулирующей крови, водно-электролитного баланса организма.

Помимо нее принимают участие и другие механизмы:

**Гиперволемия** приводит к снижению выделения: вазопрессина; ренина; альдостерона.

Увеличивается секреция натрийуретического гормона. Следствие:

1. Снижается тонус микрососудов за счет уменьшения действия вазопрессина на V1-рецепторы и ангиотензина II на ГМК микрососудов.

2. Уменьшается влияние альдостерона на процессы реабсорбции Na в почке, увеличивается его выведение с мочой, что приводит к увеличению выделения воды из организма и, как следствие, к уменьшению ОЦК.

3. Ослабляется реабсорбция воды в почках, в связи с уменьшением действия вазопрессина на V2-рецепторы канальцевого эндотелия.

4. Изменяется питьевое поведение, направленное на уменьшение ОЦК.

В почках образуется ренин, являющийся частью **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы** (РААС), которая обеспечивает регуляцию тонуса кровеносных сосудов, поддержание баланса натрия в организме и объема циркулирующей крови, активацию адренергических механизмов регуляции насосной функции сердца и сосудистого тонуса.

Уменьшение уровня давления крови в приносящей артериоле клубочка, повышение симпатического тонуса и концентрации натрия в моче дистального канальца активирует секрецию ренина, что с помощью ангиотензина-II и альдостерона способствует нормализации сниженной величины артериального давления. Неадекватно избыточная секреция ренина и активация РААС может быть причиной повышенного АД.

**Натрийуретический гормон**

- вырабатывается в предсердии при раздражении волюморецепторов.

- рецепторы, которые расположены в дистальных канальцев почек, активируют мембранную гуанилатциклазу, что приводит к увеличению концентрации цГМФ и, как следствие, к активации протеинкиназы G.

Протеинкиназа G способна фосфорилировать мембранные белки:

-образующие лигандуправляемые К+ и Сl каналы, что увеличивает проницаемость этих каналов для соответствующих ионов;

-образующие лигандуправляемые Na+ и Са+ каналы, что приводит к уменьшению их проницаемости;

-образующие Na+, K+ насос в дистальных канальцах почек, и тем самым тормозит работу К+ Na+ насоса натрия, что приводит к увеличению выведения ионов натрия, а значит и воды из организма.

**9. Роль почек в регуляции кислотно-щелочного равновесия. Механизм ресинтеза бикарбонатных анионов и секреции протонов. Пути утилизации протонов.**

**Почки обеспечивают** активное выведение из организма с мочой ряда веществ с кислыми или основными свойствами, а также поддерживают концентрацию бикарбонатов крови. К главным механизмам уменьшения или устранения сдвигов КЩР крови, реализуемых нефронами почек, относят ацидогенез, аммониогенез, секрецию фосфатов и К+,Ка+-обменный механизм.

В клинической практике для оценки функции почек по регуляции КЩР используются методы определения рН мочи, секреции аммиака (экскреции аммония), экскреции титруемых кислот, суммарной экскреции водородных ионов, аммонийного коэффициента. Эти методы легко выполнимы, необременительны для больных, достаточно информативны и заслуживают широкого применения в нефрологической практике. Исследование должно проводиться в условиях нагрузки аммонием хлорида в целях образования метаболического ацидоза, при котором лучше выявляются нарушения экскреции (секреции) водородных ионов и аммония.

В таких условиях (стандартизованный метаболический ацидоз) функция почек по регуляции КЩР направлена на противодействие развитию ацидоза, т. е. на сохранение постоянства рН крови за счет снижения рН мочи, которое достигается путем повышения экскреции аммония и водородных ионов.

• **Ацидогенез (ацидоз)**. Этот энергозависимый процесс, протекающий в эпителии дистальных отделов нефрона и собирательных трубочек, обеспечивает секрецию в просвет канальцев Н+ в обмен на реабсорбируемый Na+.

Количество секретируемого Н+ эквивалентно его количеству, попадающему в кровь с нелетучими кислотами и Н2С03. Реабсорбированный из просвета канальцев в плазму крови Na+ участвует в регенерации плазменной гидрокарбонатной буферной системы).

• **Аммониогенез (алкалоз)**, как и ацидогенез, реализует эпителий канальцев нефрона и собирательных трубочек. Аммониогенез осуществляется путём окислительного дезаминирования аминокислот, преимущественно (примерно 2/3) — глутаминовой, в меньшей мере — аланина, аспарагина, лейцина, гистидина. Образующийся при этом аммиак диффундирует в просвет канальцев. Там NH3+ присоединяет ион Н+ с образованием иона аммония (NH4+).

Ионы NH4+ замещают Na+ в солях и выделяются преимущественно в виде NH4C1 и (NH4)2S04. В кровь при этом поступает эквивалентное количество гидрокарбоната натрия, обеспечивающего регенерацию гидрокарбонатной буферной системы.

Основным механизмом поддержания концентрации водородных ионов в организме, реализуемым в клетках почечных канальцев, являются процессы реабсорбции натрия и секреции ионов водорода.

**Первый** из них – реабсорбция натрия при превращении двузамещенных фосфатов в однозамещенные. Это объясняется избирательным всасыванием канальцевыми клетками ионов натрия. Вместо них из канальцевых клеток в просвет почечного канальца выделяются ионы водорода. Таким образом, двузамещенный фосфат Na2HPO4превращается в однозамещенный NaH2PO4и в таком виде выделяется с мочой. В клетках канальцев из угольной кислоты образуется бикарбонат, увеличивая тем самым щелочной резерв крови.

**Второй** химический процесс, который обеспечивает задержку натрия в организме и выведение излишка водородных ионов,– это превращение в просвете канальцев бикарбонатов в угольную кислоту. В клетках канальцев при взаимодействии воды с углекислым газом под влиянием карбоангидразы образуется угольная кислота. Образовавшаяся в просвете канальца Н2СО3 легко распадается на СО2 и Н2О и в таком виде покидает организм.

**Третьим** процессом, который также способствует сохранению натрия в организме, является образование в почках аммиака, который используется вместо других катионов для нейтрализации и выведения кислых эквивалентов с мочой. Основным источником этого служат процессы дезаминирования глутамина, а также окислительного дезаминирования аминокислот, главным образом глутаминовой кислоты.

**10. Биохимические процессы, влияющие на количество, прозрачность, цвет, относительную плотность, рН мочи. Нарушения, ведущие к отклонениям от нормы этих** **показателей.**

**Когда цвет мочи может измениться?**

- При заболеваниях печени и желчного пузыря - цвет крепкого чая.

- При гломерулонефрите - красноватый оттенок, цвет "мясных помоев". Правда, если вы не ели накануне моркови или свеклы — эти овощи придают моче красноватый оттенок. Также такая картина может возникать после приема некоторых лекарственных препаратов (это свойство указывается в их инструкции).

- После обильного питья - бесцветная. Ничего страшного в этом нет, если только это не постоянный признак. Если моча постоянно бесцветная или слабо-желтая, это симптом запущенной почечной болезни.

- О склонности к образованию камней в почках говорит песочный осадок, если налить мочу в банку.

- При воспалении мочевыводящих путей (уретрите, цистите, пиелонефрите) - с хлопьями, мутная.

- Пенистая - такое встречается только у мужчин, ничего страшного в этом нет. Пенистая моча говорит о том, что в мочевые пути попала сперма. Такое бывает после секса, поллюций и при избытке семенной жидкости.

**Прозрачность.**

Нормальная свежевыпущенная моча прозрачна. Небольшое облако мути может появляться и в нормальной моче за счет эпителиальных клеток и слизи. Выраженное помутнение мочи может быть вызвано присутствием в ней эритроцитов, лейкоцитов, жира, эпителия, бактерий, значительного количества различных солей (уратов, фосфатов, оксалатов). Причины помутнения мочи выясняются при микроскопии осадка и с помощью химического анализа.

Слегка мутная моча нередко наблюдается у пожилых людей (преимущественно из уретры). Возникающее помутнение мочи при стоянии на холоде обычно зависит от выпадения уратов, в тепле — фосфатов. Однако прозрачная моча еще не свидетельствует об отсутствии заболеваний мочеполовой системы.

**Удельный вес (относительная плотность).**

Измерение удельного веса мочи - это простой тест, позволяющий судить о способности почек концентрировать и разводить мочу. Снижение концентрационной способности почек происходит одновременно со снижением других почечных функций.

Для нормально функционирующих почек характерны широкие колебания удельного веса мочи в течение суток, что связано с периодическим приемом пищи, воды и потерей жидкости организмом (потоотделение, дыхание). Почки в различных условиях могут выделять мочу с относительной плотностью от 1,001 до 1,040.

Различают:

- гипостенурию (колебания удельного веса мочи ниже 1,010);

- изостенурию (появление монотонного характера удельного веса мочи, соответствующее таковому первичной мочи (1,010);

- гиперстенурию (высокие значения удельного веса).

Максимальная верхняя граница удельного веса мочи у здоровых людей - 1,028, у детей до 3 - 4 лет - 1,025. Более низкий максимальный удельный вес мочи является признаком нарушения концентрационной способности почек.

**Когда удельный вес может быть повышен?**

- Олигурия.

- Токсикоз беременных.

- Большая потеря жидкости (длительная рвота, диарея).

- Малое употребление жидкости.

- Внутривенное вливание маннитола, декстрана, рентгеноконтрастных средств.

- Лекарства или их метаболиты в моче.

- Гломерулонефрит, нефротический синдром.

- Неконтролируемый сахарный диабет (при выделении глюкозы с мочой).

- Сердечная недостаточность, сопровождающаяся отеками.

- Заболевания печени.

- Адреналовая недостаточность.

**Когда удельный вес может быть понижен?**

- Несахарный диабет (нефрогенный, центральный, идиопатический).

- Хроническая почечная недостаточность.

- Острое поражение почечных канальцев.

- Полиурия (прием мочегонных, обильное питье).

**pH (кислотность).**

Почки выделяют из организма "ненужные" и задерживают необходимые вещества для обеспечения обмена воды, электролитов, глюкозы, аминокислот и поддержания кислотно-основного баланса. Реакция мочи - рН - в значительной мере определяет эффективность и особенности этих механизмов. В норме чаще всего реакция мочи слабокислая (рН 5,0 - 7,0).

Она зависит от многих факторов: возраста, диеты, температуры тела, физической нагрузки, состояния почек и др. Наиболее низкие значения рН - утром натощак и наиболее высокие - после еды. При употреблении преимущественно мясной пищи - реакция более кислая, при употреблении растительной - щелочная. Изменения рН мочи зависит от рН крови: при ацидозах моча имеет кислую реакцию; при алкалозах - щелочную. Расхождение этих показателей происходит при хронических поражениях канальцев почек: в крови наблюдается гиперхлорный ацидоз, а реакция мочи щелочная.

**Когда повышается рН (рН > 7):**

- Метаболический и респираторный алкалоз.

- Почечный канальцевый ацидоз.

- Бактериальное расщепление мочевины при инфекциях мочевыделительной системы.

- После приема пищи, при вегетарианской диете.

- Гиперкалиемия.

- Хроническая почечная недостаточность.

- В результате действия цитрата натрия, бикарбонатов, адреналина, альдостерона.

- Гиперфункция паращитовидной железы.

- Длительная рвота.

- Новообразование органов мочеполовой системы.

**Когда снижается рН (рН < 5):**

- Метаболический и респираторный ацидоз.

- Диета с высоким содержанием мясного белка, клюквы.

- Голодание.

- Гипокалиемия.

- Обезвоживание.

- Лихорадка.

- Сахарный диабет.

- В результате действия аскорбиновой кислоты, кортикотропина, хлорида аммония, метионина.

- Туберкулез.

- Выраженная диарея.

**11. Возможные причины увеличения экскреции с мочой глюкозы, кетоновых тел, аминокислот.**

**Выделение глюкозы** с мочой называется глюкозурией.

Считается, что уровень физиологической экскреции глюкозы с мочой составляет 200 мг в сутки. Значительное (определяемое качественными лабораторными методами диагностики) выделение глюкозы с мочой наступает в том случае, если уровень глюкозы в крови повышается до 8,9-10,0 ммоль/л (160-180 мг%). Канальцевая реабсорбция происходит во всех отделах нефрона, но основная масса молекул реабсорбируется в проксимальном отделе нефрона. Здесь практически полностью абсорбируются аминокислоты, глюкоза, витамины, белки, микроэлементы, значительное количество ионов Na+, C1-, HCO3- и многие другие вещества.

В норме глюкоза в общем анализе мочи отсутствует. Хотя на самом деле в моче содержатся следы сахара, но они не обнаруживаются обычными качественными пробами. Поэтому считается, что в норме в общем анализе мочи не должно быть глюкозы.

Иногда в моче обнаруживают и другие углеводы, в частности фруктозу, галактозу, пентозу. Фруктозурия наблюдается при врожденной недостаточности ферментов, превращающих фруктозу в глюкозу; встречаются также и врожденная пентозурия, и врожденная галактозурия.

**Кетоновые (ацетоновые) тела**.

В нормальной моче эти соединения встречаются лишь в самых ничтожных количествах (не более 0,01 г в сутки). Они не обнаруживаются обычными качественными пробами (нитропруссидные пробы Легаля, Ланге и др.). При выделении больших количеств кетоновых тел качественные пробы становятся положительными. Кетонурия - явление патологическое. Например, при сахарном диабете ежедневно может выделяться до 150 г кетоновых тел.

С мочой никогда не выделяется ацетон без ацетоуксусной кислоты, и наоборот. Обычные нитропруссидные пробы позволяют определить не только присутствие ацетона, но также и ацетоуксусной кислоты; бета-оксимасляная кислота появляется в моче лишь при сильном увеличении количества кетоновых тел (сахарный диабет и др.).

Кетоновые тела выделяются с мочой не только **при сахарном диабете, но и при голодании, исключении углеводов из пищи**. Кетонурия наблюдается при заболеваниях, связанных с усиленным расходом углеводов: например, при **тиреотоксикозе**, кровоизлияниях в подпаутинные пространства, черепно-мозговых травмах. В раннем детском возрасте - продолжительные заболевания пищеварительного тракта (дизентерия, токсикозы) могут вызвать кетонемию и кетонурию в результате голода и истощения. Кетонурия нередко наблюдается **при инфекционных заболеваниях: скарлатине, гриппе, туберкулезе, менингите**. В этих случаях кетонурия не имеет диагностического значения и является вторичной.

**Увеличение экскреции аминокислот** с мочой (аминоацидурия) наблюдается при ускоренной их фильтрации или дефиците ферментов, участвующих в метаболизме и реабсорбции отдельных аминокислот.

**12. Возможные причины увеличения экскреции с мочой гемоглобина, белка, эритроцитов, лейкоцитов.**

**Кровь**. В моче кровь может быть обнаружена либо в форме красных кровяных клеток (гематурия), либо в виде растворенного кровяного пигмента (гемоглобинурия). Гематурии бывают почечные и внепочечные.

Почечная гематурия – основной симптом острого нефрита.

Внепочечная гематурия наблюдается при воспалительных процессах или травмах мочевых путей.

Гемоглобинурии обычно связаны с гемолизом и гемоглобинемией. Принято считать, что гемоглобин появляется в моче после того, как содержание его в плазме превысит 1 г на 1 л. Гематурию диагностируют, как правило, с помощью цитологического исследования (исследование осадка мочи под микроскопом), а гемоглобинурию – химическим путем.

**Белок**. В нормальной моче человека содержится минимальное количество белка, присутствие которого не может быть доказано обыкновенными качественными пробами на наличие белка. При ряде заболеваний, особенно при болезнях почек, содержание белка в моче может резко возрасти (протеинурия). **Источником белка мочи являются белки сыворотки крови, а также в какой-то степени белки почечной ткани.**

Протеинурии делятся на две большие группы: почечные и внепочечные.

При **почечных** протеинуриях белки (в основном белки плазмы крови) попадают в мочу вследствие органического повреждения нефрона, увеличения размеров пор почечного фильтра, а также в результате замедления тока крови в клубочках.

**Внепочечные** протеинурии обусловлены поражением мочевых путей или предстательной железы.

Часто употребляемое в клинической практике название «альбуминурия» (при обнаружении в моче белка) неправильно, так как с мочой выделяются не только альбумины, но и глобулины.

В моче человека можно обнаружить активность ряда ферментов: липазы, рибонуклеазы, ЛДГ, аминотрансфераз, урокиназы, фосфатаз, альфа-амилазы, лейцинаминопептидазы и др. Основные трудности при определении активности ферментов мочи, кроме альфа-амилазы и некоторых других, заключаются в необходимости сгущения (концентрирования) мочи и предотвращении ингибирования ферментов в процессе этого сгущения.

**Лейкоциты в моче**

Лейкоциты в моче определяются при изучении пробы мочи под микроскопом. Содержание лейкоцитов в моче измеряется в количестве лейкоцитов видимых в 1 поле зрения под микроскопом.

В норме в мочевом осадке у здоровой женщины обнаруживается до 5, а у здорового мужчины — до 3 лейкоцитов в поле зрения. У детей и беременных женщин сохраняются эти же нормы лейкоцитов в моче. При анализе мочи по Нечипоренко в 1 мл может содержаться до 4000 лейкоцитов - это нормальный показатель.

Повышенное содержание лейкоцитов в моче называется **лейкоцитурией**. Слишком высокое содержание лейкоцитов в моче (когда количество этих клеток превышает 60 в поле зрения), называется **пиурией**, обычно она видна невооруженным глазом – моча приобретает мутный оттенок, в ней видны хлопья и нити.

**Основными причинами** присутствия в моче большого количества лейкоцитов у детей и взрослых являются **воспалительные заболевания почек** (острые и хронические пиелонефриты, при которых может наблюдаться болезненность в поясничной области с одной или двух сторон, изменение окраски мочи, подъем температуры тела) и мочевыводящих путей (циститы, уретриты, простатиты – они характеризуются болезненностью при мочеиспускании, болями в надлобковой области). В более редких случаях к увеличению числа лейкоцитов в моче может приводить **поражение почек при туберкулезе, остром и хроническом гломерулонефрите, амилоидозе**.

Очень часто повышение количества лейкоцитов в моче является следствием неправильного забора мочи для анализа.

**Эритроциты в моче**

В норме в эритроциты в общем анализе мочи находятся в количестве 0-2 в поле зрения. При исследовании мочевого осадка по методу Нечипоренко в может быть до 1000 эритроцитов. Единичные эритроциты в моче могут появиться после тяжелой физической нагрузки, при длительном стоянии. Наличие эритроцитов в моче у детей, беременных или у взрослых людей всегда свидетельствует о патологии и требует обращения к специалисту.

Эритроциты в моче могут присутствовать в виде небольшой примеси, которая не заметна невооруженным глазом, и выявляется только при микроскопическом исследовании мочи (**микрогематурия**).

При **макрогематурии** эритроциты присутствуют в моче в больших количествах. В таких случаях примесь крови в моче определяется визуально, то есть моча приобретает красный цвет или красноватый оттенок (для этого достаточно всего 5 капель крови на 0.5 л мочи).Непосредственной причиной присутствия эритроцитов в моче могут быть:

Чаще всего

-Заболевания почек: гломерулонефрит, пиелонефрит (в подобных случаях кроме наличия в моче эритроцитов наблюдается повышение температуры, боли в пояснице)

-Мочекаменная болезнь (для мочекаменной болезни характерны приступы почечной колики и эпизоды макрогематурии во время выхода крупных камней).

-Заболевания мочевого пузыря и мочеиспускательного канала: цистит, уретрит (кроме видимой примеси крови в моче для этих болезней характерно повышение температуры, боли в низу живота, которые усиливаются при мочеиспускании).

-У детей основными причинами появления эритроцитов в моче являются пиелонефрит, гломерулонефрит и цистит.

Реже

-Опухоли почки (эритроциты присутствую в моче в течение длительного времени без симптомов воспаления),

-Заболевания предстательной железы: аденома предстательной железы, при котором наличие эритроцитов в моче сопровождается длительным и прогрессирующим затруднением мочеиспускания.

**13. Функции и связанные с эти биохимические особенности эпителия воздухоносных путей.**

Главная функция дыхательной системы — снабжение организма кислородом и выведение углекислого газа. При этом дыхательные пути обеспечивают проведение, согревание, увлажнение и очистку вдыхаемого воздуха, а газообмен происходит в респираторном отделе легких.

Внутренняя поверхность дыхательных путей покрыта тонким слоем слизи. Слизь имеет в своем составе растворенные в воде ионы Na+, Cl-, K+, Ca2+, муцины, сульфатированные протеогликаны, сурфактант, лизоцим, лактоферрин и секреторный IgA. Разные компоненты слизи синтезируются в разных отделах дыхательных путей и даже в респираторном отделе легких (вода, ионы, сурфактант), источником муцинов являются подслизистые железы.

**14. Факторы, влияющие на мукоцилиарный клиренс. Неспецифические факторы защиты дыхательных путей: лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулины, интерферон. Участие эпителия в неспецифической противовирусной защите дыхательных путей**

а. **Клиренс ингалируемых частиц**

На него влияют: 1) реология слизи; 2) адгезивность слизи; 3) биение ресничек реснитчатого эпителия.

б. **Реология слизи**

Реологические свойства (текучесть) слизи определяются соотношением между сульфатированных протеогликанов и концентрацией ионов Ca2+. Повышение [Ca2+] в слизи нарушает текучесть слизи. Синтез сульфатируемых протеогликанов регулируется витамином ретиноевой кислотой, поэтому предшественника ретиноевой кислоты (ретинола) приводит к нарушению клиренса слизи, размножению бактерий и воспалению.

в. **Адгезивность слизи**

прямо пропорциональна содержанию Cl- и сурфактанта.

Поверхностный эпителий тонко регулирует реологические и адгезивные свойство слизи благодаря избирательной реабсорбции ионов, секрецией сурфактанта и паракринной регуляции подслизистых желез.

г. **Биение ресничек**

Слизь постоянно перемешивается благодаря биению ресничек реснитчатого эпителия.

Дыхательные пути следует рассматривать как реабсорбирующий участок (с максимумом реабсорбции в носоглотке), а респираторный отдел легких — как секретирующий. Поэтому направленный ток жидкости из нижних отделов в верхние обусловлен исключительно распределением секретирующих и реабсорбирующих элементов.

д. **Подслизистые железы**

Подслизистые железы обнаруживаются в дыхательных путях содержащих хрящ. Они содержат клетки 4 типов: серозные клетки, мукоциты, поверхностные эпителиоциты и камбиальные клетки.

**Серозные клетки**

Фундальная часть железы представлена серозными клетками секретирующими ионы Cl- и Na+, воду, лизоцим, лактоферрин и секреторный IgA. Секреция начинается с открытия Cl--канала дефектного при муковисцидозе (CFTR). Поступающий в просвет железы ионы Cl- обеспечивают трансэпителиальную разность потенциалов для парацеллюлярного транспорта ионов Na+. Вода поступает в просвет железы трансцеллюлярно.

Структура, механизм секреции ионов Cl- изучается. Установлено, что функция CFTR не ограничивается транспортом ионов. CFTR регулирует синтез и секрецию серозными клетками сульфатированных протеогликанов. Степень сульфатирования регулируется CFTR и ретиноевой кислотой.

Серозные клетки секретируют фермент лизоцим, расщепляющий клеточную стенку бактерий, и гликопротеин лактоферрин, связывающий ионы железа. Ионы железа появляются в слизи при разрушении эпителиоцитов и бактерий, а поскольку свободное железо токсично для клеток, то лактоферрин необходим для его нейтрализации.

**Мукоциты**

Мукоциты синтезируют муцины конденсированные с ионами Ca2+. Секреция муцинов регулируется CFTR.

Таким образом, Cl--канал CFTR сочетает в себе свойства анионного канала и внутриклеточного регулятора. CFTR активируется в ответ на внутриклеточный синтез цАМФ и повышение [Ca2+]i.

**Поверхностные эпителиоциты**

Фенотипически сходны с альвеоцитами II типа. Поверхностные эпителиоциты экспрессируют ENaC, 3Na+/2K+-АТФазу и ферменты синтеза сурфактанта. Поверхностный эпителий регулирует ионный состав слизи, паракринно регулирует секрецию подслизистыми железами и выполняет иммуномодулирующую функцию.

е. **Неспецифические элементы противовирусной защиты**

Помимо бактерий, против которых направлены выше перечисленные факторы защиты, дыхательная система вообще и эпителий дыхательных путей в частности из-за своего стратегического положения постоянно контактирует с вирусами. Поэтому эволюцией выработались универсальные механизмы противовирусной защиты, к которым относятся система цитокинов RANTES и интерферона-y.

**RANTES**

(пер. с англ. — цитокин синтезируемый нормальными T-лимфоцитами) секретируется многими эпителиоцитами (в том числе и поверхностным эпителием бронхов) при инфицировании вирусом. В норме эпителиоцит постоянно синтезирует мРНК RANTES и RANTES РНКазу, поэтому синтеза белка RANTES не происходит. При инфицировании эпителиоцита вирусные белки блокируют РНКазы и мРНК RANTES транслируется в секретируемый гликопротеин RANTES, привлекающий Т-лимфоциты.

Таким образом, регулируемый на посттранскрипционном уровне белок RANTES сообщает иммунной системе о внедрении вируса еще до начала его репликации. Синтез и секрецию RANTES блокируют глюкокортикоиды.

**Интерферон-гамма** (IFNy)

Гликопротеин IFNy секретируется многими иммунными клетками, а также эпителием бронхов, инфицированным вирусом. Синтез IFNy регулируется на уровне транскрипции, а его секреция начинается одновременно с началом репликации вируса. IFNy индуцирует синтез и экспрессию на клеточной мембране соседних неинфицированных эпителиоцитов молекул клеточной адгезии (ICAM-1), синтез iNOS, а также множества интерлейкинов (IL-1, IL-10 и др.) и белков теплового шока. Эта реакция обеспечивает защиту неинфицированных эпителиоцитов и адгезию Т-лимфоцитов.

Некоторые парамиксовирусы для обхождения системы IFNy синтезируют белки сходные с IFNy. Такой вирусный белок (при соответствующей генетической предрасположенности у человека) чрезмерно активирует сигнальный каскад IFNy, нарушает адаптацию эпителиоцитов и неправильную дифференцировку стволовых эпителиальных клеток с формированием провоспалительного фенотипа, при котором доля реабсорбирующих/иммуномодулирующих поверхностных эпителиоцитов снижается, а доля секретирующих/провоспалительных слизистных и серозных клеток — возрастает. Такое перепрограммирование фенотипа эпителия способно вызвать гиперреактивность бронхов и бронхиальную астму.

**15. Альвеоциты I типа. Особенности строения, функции. Особенности энергетического обмена. Механизм секреции воды.**

**Альвеоциты I** типа имеют уплощенную форму и покрывают 95 % площади альвеол.

- типа осуществляют газообмен, не требующий затрат энергии, поэтому источником АТФ для этих клеток является анаэробный гликолиз.

- экспрессируют AQP1, облегчающий диффузию CO2. Плотные межклеточные соединения между альвеоцитами I типа обеспечивает асимметричное распределение мембранных протеинов и содержит ионоселективные каналы и регулируют перенос ионов Na+ и Cl-. Проницаемость плотных соединений регулируется цитоскелетом и [Ca2+]i. Вслед за ионами трансцеллюлярно диффундирует вода.

**16. Альвеоциты II типа. Особенности строения, функции. Особенности энергетического обмена. Механизм реабсорбции воды, его регуляция адреналином и глюкокортикоидами.**

Главной функцией **альвеоцитов II** типа является реабсорбция ионов Na+. Такая работа требует больших затрат энергии, поэтому альвеоциты II типа получают энергию в процессе окисления глюкозы до CO2 и H2O. Вслед на ионами Na+ парацеллюлярно транспортируются ионы Cl-, а трансцеллюлярно — вода. Альвеоциты II типа имеют кубическую форму и апикальную щеточную каемку. В щеточной каемке экспрессируется эпителиальный Na+-канал (ENaC), а в базолатеральной мембране — 3Na+/2K+-АТФаза. Кроме того, альвеоциты II типа синтезируют и секретируют сурфактант.

**ENaC**

— Na+-канал состоит из субъединиц α, β и γ. α-Субъединица синтезируются конститутивно. Синтез β- и γ-субъединиц регулируется на уровне транскрипции альдостероном. ENaC обеспечивает пассивное проведение ионов Na+ в альвеоцит по градиенту концентрации.

**3Na+/2K+-АТФаза**

- осуществляет энергозависимое удаление Na+ через базолатеральную мембрану против градиента концентрации из цитоплазмы в интерстиций. 3Na+/2K+-АТФаза состоит из α и β-субъединиц. α-Субъединица конститутивна, а β-субъединица — регулируется на уровне транскрипции.

**Скорость транспорта ионов через альвеоциты II** типа определяется количеством ENaC и активностью 3Na+/2K+-АТФазы. Регуляция осуществляется на транскрипционном и посттранскрипционном уровне. Основными регуляторами транспорта ионов являются: адреналин, кортизол, альдостерон, супероксид (O2?−) и предсердный (атриальный) натрийуретический пептид (ANP).

**Адреналин**

Адреналин через β-адренорецепторы (вторичный посредник — цАМФ) обеспечивает быструю интернализацию ENaC в апикальную мембрану и 3Na+/2K+-АТФазы в базолатеральную мембрану, тем самым быстро увеличивая реабсорбцию Na+.

**Кортизол и альдостерон**

Кортизол и альдостерон через рецепторы минералокортикоидов регулируют скорость транскрипции мРНК α-субъединицы ENaC и β-субъединицы 3Na+/2K+-АТФазы.

**ANP (натриурет.пептид)**

ANP синтезируется и секретируется при растяжении кардиомиоцитов левого предсердия (перегрузка сердца объемом или давлением). Через свой рецептор ANP увеличивает производство цГМФ и ингибирует интернализацию ENaC и 3Na+/2K+-АТФазы. Поэтому ANP может быть важным фактором патогенеза отека легких и «застойной пневмонии» при болезнях сердца и сосудов.

**Супероксид и гипоксия**

Поскольку альвеоциты II типа содержат митохондрии, то в ответ на гипоксию в клетках продуцируется O2-, который через активацию фактора транскрипции NF-κB ингибирует транскрипцию мРНК α-субъединицы ENaC и β-субъединицы 3Na+/2K+-АТФазы. Таким образом, O2- является функциональным антагонистом кортизола и альдостерона.

**17. Состав и функции слизи, механизм ее секреции эпителием дыхательных путей. Роль хлорного канала (муковисцидозного трансмембранного регулятора - CFTR). Понятие о муковисцидозе. Лабораторная диагностика муковисцидоза.**

**Сурфактант**

Альвеоциты II типа синтезируют и секретируют поверхностно-активное вещество сурфактант. Молекулы сурфактанта содержат неполярную «головку» и полярные «хвосты». «Головки» молекулы сурфактанта направлены в сторону клеток, а «хвосты» — в просвет альвеолы. Сурфактант разрушает ассоциаты воды, снижает поверхностное натяжение и препятствует спадению стенок альвеол. Синтез сурфактанта индуцируется кортизолом.

**Компонентами сурфактанта** также являются особые белки — SP-A, SP-B, SP-C, SP-D.

Протеины SP-A и SP-D

относятся к особой группе белков коллектинов, распознающих поверхносные углеводы бактерий — останки маннозы и N-ацетилглюкозамина. Бактерии «помеченные» протеинами SP-A и SP-D фагоцитируются альвеолярными макрофагами. Таким образом, протеины сурфактанта SP-A и SP-D обеспечивают неспецифическую антимикробную защиту.

Протеины SP-B и SP-C

стабилизируют фосфолипидную пленку.

Синтез сурфактанта, субъединиц ENaC и 3Na+/2K+-АТФазы начинаются с 28 недели беременности, поэтому преждевременные роды для новорожденного грозят развитием синдрома дыхательной недостаточности.

**18. Нейрон: строение, функциональные отделы, локализация синтетических процессов. Миелин: функции, химический состав, функции липидов и протеинов миелина.**

**Нейрон** является морфологической и функциональной единицей нервной ткани. Он состоит из тела, отростков (дендриты и аксоны) и концевых пластинок. Дендриты передают возбуждение к нейрону, а аксоны — к периферии. Отростки представляют собой полые трубки, образованные мембраной и наполненные цитоплазмой, которая течет внутри аксона по направлению к концевым пластинкам и обратно к ядру. Цитоплазма увлекает за собой ферменты, образовавшиеся в грЭПС и катализирующие синтез медиаторов в концевых пластинках. Медиаторы запасаются в синаптических пузырьках. Будучи окруженными мембраной, медиаторы биологически инертны.

**Миелин**

Аксоны некоторых нейронов защищены с поверхности миелиновой оболочкой, образованной шванновскими клетками, обвивающими аксон. Места, в которых он не покрыт миелиновой оболочкой, называются перехватами Ранвье.

Миелин — фосфолипид-диэлектрик, окружающий аксоны многих нейронов. Миелин является продуктом глиальных клеток Шванна (в периферической нервной системе) и олигодендроцитов (в центральной нервной системе).

**Состав миелина**

Миелин, синтезируемый разными клетками характеризуется различным химическим составом.

Липиды составляют 80 % массы миелина. Основными липидами миелина являются галактоцереброзид — тип цереброзида, содержащий церамид и галактозу. Галактоцереброзид играет важную роль в индукции апоптоза.

Протеины включают Основной белок миелина (MBP), миелиновый гликопротеин олигодендроцитов (MOG) и протеолипидный протеин (PLP). Белки миелина регулируют процесс миелинизации нервных волокон, поэтому их дефект обусловливает нарушения проведения нервных импульсов по нервным волокнам.

**Функции миелина**

Миелин обеспечивает высокую скорость передачи нервного импульса в миелиновых волокнах, поскольку нервный импульс перемещается скачкообразно. Вдоль безмиелиновых нервных волокон скорость передачи нервного импульса существенно ниже, поскольку потенциал действия распространяется последовательно вдоль мембраны нейрона. Миелиновая оболочка предотвращает перенос электрического импульса на соседние нейроны и формирует канал для роста аксона при его повреждении.

Повреждение миелина (демиелинизация) и нарушение синтеза миелина (дисмиелинизация) снижает скорость передачи нервных импульсов вдоль аксона, что вызывает нарушение чувствительности, мышечную слабость и нарушение зрения.

Повышение текучести миелиновой оболочки используется для общей анестезии (ингаляционный наркоз) при проведении хирургических операций.

**19. Химический синапс: структура, локализация процесса синтеза нейромедиаторов. Протеины активной зоны (AZ), постсинаптической плотности (PSD). Механизм высвобождения нейромедиатора. Пресинаптический терминал. Протеины SNARE.**

**Химические синапсы** — специализированные соединения между нейронами и другими клетками (мышцы, железы). Синапсы обеспечивают связь с другими нейронами и регуляцию нейронами других клеток. Количество синапсов снижается с возрастом.

Термин «синапс» происходит от слова «синаптеин», предложенного Чарльзом Скоттом Шеррингтоном от греч. «syn» — «вместе» и «haptein» — «скреплять».

**Структура синапса**

Химические синапсы функционально ассиметричны, т. е. передают информацию от пресинаптических клеток к постсинаптическим мембранам. Пресинаптические терминалы (синаптические расширения) — специализированные области аксона, содержащие нейротрансмиттеры в мембранных пузырьках (везикулах). В пресинаптических терминалах синаптические везикулы прикрепляются к пресинаптической плазматической мембране, называемых активной зоной (AZ).

На постсинаптической мембране расположены рецепторы нейротрансмиттеров. В случае синапсов между двумя нейронами постсинаптическая мембрана расположена на мембране дендрита. На постсинаптической мембране расположены белки постсинаптической плотности (PSD). Протеины PSD обеспечивают заякоривание и перемещение рецепторов нейротрансмиттера и модуляцию активности этих рецепторов.

Между пре- и постсинаптическими мембранами располагается щель шириной 20 нм. Небольшие размеры синаптической щели позволяют быстро повышать или снижать концентрацию нейромедиатора. Мембраны обеих клеток фиксированы белками клеточной адгезии, что позволяет ограничивать зону действия нейромедиатора областью синапса.

**Высвобождение нейромедиатора**

Высвобождение нейромедиатора включается при достижении нервного импульса пресинаптической мембраны (потенциал действия). Секреция нейромедиатора обеспечивается экзоцитозом. Потенциал действия вызывает вход в нейрон ионов кальция через Ca2+-селективные ионные каналы. Ионы кальция включают биохимический каскад, вызывающий слияние везикулы с нейромедиатором с пресинаптической мембраной и выход нейромедиатора в синаптическую щель. Слияние везикул с пресинаптической мембраной обеспечивается протеинами SNARE. Пустые везикулы путем эндоцитоза возвращаются в пресинаптический терминал для повторного наполнения нейромедиатором.

**20. Связывание нейромедиаторов с рецептором. Протеины постсинаптической плотности.** **Терминация синаптической передачи. Разрушение нейромедиатора: ферменты, обеспечивающие деградацию. Повторный захват нейромедиатора (reuptake). Значение повторного захвата нейромедиатора для физиологии и фармакологии.**

**Связывание с рецептором**

Рецепторы на противоположной стороне синаптической щели взаимодействуют с нейромедиатором и вызывают открытие ионных каналов постсинаптической мембраны, меняя локальный трансмембранный постсинаптический потенциал — возбуждающий потенциал (деполяризующий ток) и ингибиторный потенциал (гиперполяризующий ток). Результат зависит от нейромедиатора и типа ионных каналов, сопряженных с постсинаптическим рецептором.

**Терминация**

Завершение передачи сигнала обеспечивается разрушением нейромедиатора, или его повторным захватом.

**Повторный захват**

После высвобождения нейромедиатора в синаптическую щель некоторая его часть захватывается специализированными белками пре- и постсинаптической мембраны.

**Разрушение нейромедиатора**

Некоторые нейромедиаторы, например ацетилхолин и пептиды, разрушаются без повторного захвата. Часть ацетилхолина — холин может использоваться повторно для синтеза ацетилхолина. Пептидные нейромедиаторы полностью расщепляются до аминокислот, которые используются для построения новых молекул нейромедиатора.

**21. Модуляция синаптической нейротрансмиссии: десеситизация, гомотропная и гетеротропная модуляция. Значения для фармакологии и функционирования нейрона.**

Модуляция синаптической нейротрансмиссии

Синаптическая нейротрансмиссия регулируется десенситизация, гомотропная и гетеротропная модуляция.

**а. Десенситизация**

Десенситизация постсинаптических рецепторов — снижение ответа на нейротрансмиттер. Основной механизм десенситизации обусловлен фосфорилированием рецептора нейротрансмиттера с последующим его эндоцитозом. В случае высокой стимуляции рецептор убиквитинируется и распадается.

**б. Гомотропная модуляция**

Гомотропная модуляция — это модуляция пресинаптического нейрона собственным нейротрансмиттером, т. е. форма аутокринной сигнализации. Модуляции подвергаются размер, число и скорость наполнения везикул. Гомотропная модуляция направлена на ингибирование сигнализации.

Примером гомотропной модуляции могут служить нейроны симпатической нервной системы (СНС), которые высвобождают норадреналин, стимулирующий пресинаптические α2-адренорецепторы и снижающий высвобождение норадреналина.

**в. Гетеротропная модуляция**

Гетеротропная модуляция — это модуляция пресинаптической мембраны соседних нейронов. Аналогично модуляции подвергаются число, размер и наполнение везикул соседних нейронов.

Примером гетеротропной модуляции могут служить нейроны СНС, где высвобождение норадреналина одним нейроном ингибирует высвобождение норадреналина соседними нейронами.

Одним из вариантов гетеротропной модуляции может служить механизм регуляции тонуса сосудов головного мозга. При этом источником медиаторов (пуриновых оснований и глутамата) служит активный нейрон, а клеткой мишенью — астроцит, контактирующий с гладкими миоцитами кровеносных сосудов. Выделение возбуждающих медиаторов из активного нейрона стимулирует рецепторы астроцита и повышение концентрации в нем Ca2+, что в свою очередь через активацию фосфолипаз высвобождает арахидоновую кислоту (AA). AA служит предшественником простагландинов (PGs), синтезируемых циклооксигеназой. Полученные PGs вызывают вазодилятацию и усиление кровотока рядом с активным нейроном.

**22. Регуляция кровотока в нервной ткани. Значение синаптического взаимодействия нейронов и астроцитов. Взаимодействие астроцитов с эндотелием сосудов головного мозга.**

Регуляция кровотока.

Кровоток через любой орган в значительной степени определяется его сосудистым сопротивлением, которое главным образом зависит от диаметра его артериол. Соответственно, органный кровоток регулируется факторами, влияющими на тонус гладкой мускулатуры артериол.

Артериолы пребывают в состоянии частичного сужения даже при устранении всех внешних воздействий на них; следовательно, считается, что они обладают определенным базальным тонусом.

**Модуляция кровотока и диаметра кровеносных сосудов**

В ответ на активацию нейронов астроциты способны выделять вазоактивные вещества (вещества способные расширять либо сокращать кровеносные сосуды) простагландины, оксид азота (NO), циклооксигеназу COX1 и другие. Механизм выделения этих веществ различен.

Основным фактором выделения этих веществ служит поглощение глутамата из синаптической щели. Глутамат может быть доставлен к астроцитам специальными переносчиками глутамата, он также может воздействовать на метаботропные рецепторы астроцитов. Воздействие на рецепторы астроцитов приводит к повышению в них концентрации ионов кальция Са2+, что впоследствии приводит к выделению вазоактивных веществ COX1. Механизм регуляции диаметра сосудов при транспорте глутамата переносчиками глутамата пока неизвестен.

Кроме рецепторов глутамата астроциты также обладают рецепторами АТФ. Активация рецепторов АТФ приводит также к увеличению концентрации ионов кальция в астроцитах и выделению вазоактивных веществ.

Поглощение астроцитами ионов калия из синаптической щели также приводит к выделению ими веществ, воздействующих на кровеносные сосуды.

**Регуляция активности нейронов**

В течение длительного времени астроциты считались опорными клетками нейронов, обеспечивающими их питание и физическую поддержку. Последние исследования привели к созданию модели трехстороннего синапса (пресинаптический нейрон, астроцит, постсинаптический нейрон). Астроциты способны выделять нейромедиаторы АТФ, ГАМК, серин и другие. Это позволяет им напрямую участвовать в процессе передачи и обработке информации в нервной ткани.

**23. Интеграция синаптических входов. Взаимодействие между различными нейромедиаторами: их суммарный эффект. Возбуждающий постсинаптический потенциал. Возбуждающие нейромедиаторы. Ингибиторный постсинаптический потенциал. Тормозные нейромедиаторы.**

**Интеграция синаптических входов**

Если возбуждающий синапс «силен», то потенциал действия пресинаптического нейрона вызывает потенциал действия постсинаптического нейрона. Однако если возбуждающий синапс «слаб», то возбуждающий постстинаптический потенциал (EPSP) не достигает границы инициации потенциала действия.

В головном мозге каждый нейрон получает множество сигналов от различных нейронов и если к нейрону одновременно приходят несколько возбуждающих сигналов, то нейрон суммирует эти сигналы, что обеспечивает усиление пресинаптического потенциала действия, которого достаточно для инициации постсинаптического потенциала (суммирование).

С другой стороны, пресинаптический нейрон, высвобождающий ингибиторный нейромедиатор такой как ГАМК, может вызывать ингибиторный постсинаптический потенциал в постсинаптическом нейроне, снижая его возбудимость.

Сила синапса определяется как изменение трансмембранного потенциала в результате активации постсинаптических рецепторов нейромедиаторов. Это изменение вольтажа известно как постсинаптический потенциал и прямое действие ионных токов через постсинаптические ионные каналы. Изменение синаптической силы кратковременным (без структурных изменений) и долговременным (с изменением синтеза белков). Обучение и память связана с долговременными изменениями структуры синапсов механизмом синаптической пластичности.

**1) Возбуждающий постсинаптический потенциал**

Возбуждающий постсинаптический потенциал (EPSP) — изменение мембранного потенциала постсинаптических нейронов вследствие стимуляции рецепторов возбуждающих нейротрансмиттеров. Наиболее изучены норадреналин и ацетилхолин.

**а. Норадреналин**

Норадреналин — главный симпатический нейромедиатор центральной и симпатической нервной системы.

**Функции норадреналина**

Норадреналин выделяется адренергическими нейронами центральной и симпатической нервной системы. Действие норадреналина осуществляется через адренергические рецепторы нейронов и периферических тканей.

**Синтез**

Норадреналин синтезируется из предшественников в несколько этапов: 1) окисление тирозина (образуется диоксифенилаланин — ДОФА); 2) декарбоксилирование ДОФА (образуется дофамин); 3) гидроксилирование дофамина (образуется норадреналин).

**Деградация**

У млекопитающих норадреналин разрушается до различных метаболитов: 1) норметанефрин посредством катехол-O-метилтрансферазы (COMT); 2) 3,4-дигидроксиминдальная кислота посредством моноаминоксидазы (MAO); 3) 3-метокси-4-гидроксиминдальная кислота посредством MAO; 4) 3-метокси-4-гидроксифенилгликол посредством MAO.

**Везикулярный транспорт**

Между этапами декарбоксилирования и гидроксилирования норадреналин переносится в везикулы посредством везикулярных транспортеров моноаминов (VMAT).

**Высвобождение**

Высвобождение норадреналина из везикул модулируется α2-адренорецепторами — отрицательная обратная связь.

**Рецепторы**

Адренергические рецепторы — класс G-протеин-ассоциированных рецепторов. Функционально выделяют 2 главные группы рецепторов: α-адренорецепторы (α1 и α2-адренорецепторы) и β-адренорецепторы.

**α1-Адренорецепторы** сопряжены с Gq-протеином, активирующим фосфолипазу C (PLC). В свою очередь PLC высвобождает инозитолтрифосфат, который стимулирует выход Ca2+ из эндоплазматического ретикулума. Поэтому стимуляция α1-адренорецепторов вызывает высвобождение нейромедиаторов и сокращение гладких миоцитов.

**α2-Адренорецепторы** сопряжены с Gi-протеином, поэтому их стимуляция ингибирует аденилатциклазу, что приводит к снижению продукции цАМФ. Поэтому стимуляция α2-адренорецепторов вызывает сокращение гладких миоцитов и ингибирование высвобождения нейротрансмиттера.

**β-Адренорецепторы** сопряжены с Gs-протеином, поэтому их стимуляция активирует аденилатциклазу, продуцирующую цАМФ.

**б. Ацетилхолин**

Ацетилхолин — нейротрансмиттер периферической и центральной нервной системы.

**Функция**

В периферической нервной системе ацетилхолин стимулирует сокращение мышц. Ацетилхолин вызывает открытие лиганд-открываемых натриевых каналов клеточной мембраны. Вход Na+ вызывает сокращение мышц. В то же время, сократимость кардиомиоцитов снижается. Эти различия обусловлены разными типами рецепторов ацетилхолина. В автономной нервной системе ацетилхолин высвобождается во всех пре- и постганглионарных парасимпатических нейронах, во всех преганглионарных симпатических нейронах, некоторых постганглионарных симпатических нейронах (например, в потовых железах).

В центральной нервной системе ацетилхолин выполняет функцию нейромодулятора.

**Синтез и деградация**

Ацетилхолин синтезируется посредством холинацетилтрансферазы из холина и ацетил-КоА. Ацетилхолинэстераза (холинэстераза) превращает ацетилхолин в неактивные метаболиты холин и ацетат.

**Рецепторы**

Существуют два основных класса рецепторов ацетилхолина: никотиновые рецепторы ацетилхолина (nAChR) и мускариновые рецепторы ацетилхолина (mAChR).

Никотиновые рецепторы ацетилхолина являются ионотропными каналами, проницаемых для ионов Na+ и K+. Стимуляция Н-холинорецепторов вызывает деполяризацию мембраны клетки-мишени. Десенситизация Н-холинорецепторов обусловлена фосфорилированием их субъединиц посредством PKA и PKC.

Мускариновые рецепторы являются метаботропными G-протеин-ассоциированными рецепторами. Стимуляция М-холинорецепторов вызывает биохимические каскады, сопряженные с продукцией вторичных посредников и открытием ионных каналов.

**2) Ингибиторный постсинаптический потенциал**

Ингибиторный постсинаптический потенциал (IPSP) — изменение мембранного потенциала постсинаптических нейронов вследствие стимуляции рецепторов ингибиторных нейротрансмиттеров.

**а. ГАМК**

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, GABA) — главный ингибиторный нейротрансмиттер ГАМКергических центральной нервной системы и сетчатки. ГАМК является непротеиногенной аминокислотой.

**Функции ГАМК**

ГАМК в синапсах головного мозга через стимуляцию специфических трансмембранных рецепторов пре- и постсинаптических нейронов. Стимуляция ГАМК-рецепторов вызывает открытие ионных каналов, обеспечивая вход ионов Cl− в нейрон или выход из нейрона ионов K+. Это вызывает гиперполяризацию мембраны клетки. Известны 3 вида рецепторов ГАМК — ионотропные ГАМКA- и ГАМКC-рецепторы, сопряженные с ионными каналами и метаботропные ГАМКB-рецепторы, сопряженные с G-протеинами.

**Синтез**

ГАМК синтезируется из глутамата посредством глутаматдекарбоксилазы, использующей пиридоксальфосфат (витамин B6) в качестве кофермента.

**Распад**

ГАМК подвергается трансаминированию, а затем окислению с образованием сукцината (янтарной кислоты), которая вступает в цикл Кребса.

**ГАМКA- и ГАМКC-рецепторы**

- являются ионотропными рецепторами, стимуляция которых вызывает открытие Cl−-каналов.

**ГАМКB-рецепторы**

- являются метаботропными трансмембранными рецепторами, стимуляция которых вызывает активацию G-протеина и аденилатциклазы с продукцией цАМФ и открытием K+-каналов.

Общим эффектом стимуляции ГАМКергических рецепторов является гиперполяризация постсинаптической мембраны нейронов с предотвращением развития потенциала действия.

**б. Глицин**

**Функции глицина**

Глицин — протеиногенная аминокислота и ингибиторный нейротрансмиттер в центральной нервной системе, особенно в спинном мозге, стволе и сетчатке.

**Синтез**

Глицин синтезируется из аминокислоты серина с участием тетрагидрофолата и фермента серингидроксиметилтрансферазы.

Из CO2 + NH4 с участием тетрагидрофолата и NAD+ посредством глицинсинтазы.

**Деградация**

Глицин разрушается глицин-расщепляющим ферментом с образованием CO2 + NH4 с участием тетрагидрофолата и NADH+.

Превращение глицина в серин посредством серингидроксиметилтрансферазы. Затем серин посредством сериндегидратазы превращается в пируват.

**Рецепторы**

Стимуляция ионотропных рецепторов глицина GlyR вызывает открытие Cl−-каналов, что вызывает развитие ингибиторного постсинаптического потенциала (IPSP), гиперполяризацию.

**24. Норадреналин. Функции. Ферменты, участвующие в синтезе норадреналина. Типы рецепторов норадреналина. Высвобождение и деградация норадреналина. Механизм нейрональной трансдукции с вовлечением рецепторов норадреналина.**

**а. Норадреналин**

Норадреналин — главный симпатический нейромедиатор центральной и симпатической нервной системы.

**Функции норадреналина**

Норадреналин выделяется адренергическими нейронами центральной и симпатической нервной системы. Действие норадреналина осуществляется через адренергические рецепторы нейронов и периферических тканей.

**Синтез**

Норадреналин синтезируется из предшественников в несколько этапов: 1) окисление тирозина (образуется диоксифенилаланин — ДОФА); 2) декарбоксилирование ДОФА (образуется дофамин); 3) гидроксилирование дофамина (образуется норадреналин).

**Деградация**

У млекопитающих норадреналин разрушается до различных метаболитов: 1) норметанефрин посредством катехол-O-метилтрансферазы (COMT); 2) 3,4-дигидроксиминдальная кислота посредством моноаминоксидазы (MAO); 3) 3-метокси-4-гидроксиминдальная кислота посредством MAO; 4) 3-метокси-4-гидроксифенилгликол посредством MAO.

**Везикулярный транспорт**

Между этапами декарбоксилирования и гидроксилирования норадреналин переносится в везикулы посредством везикулярных транспортеров моноаминов (VMAT).

**Высвобождение**

Высвобождение норадреналина из везикул модулируется α2-адренорецепторами — отрицательная обратная связь.

**Рецепторы**

Адренергические рецепторы — класс G-протеин-ассоциированных рецепторов. Функционально выделяют 2 главные группы рецепторов: α-адренорецепторы (α1 и α2-адренорецепторы) и β-адренорецепторы.

**α1-Адренорецепторы** сопряжены с Gq-протеином, активирующим фосфолипазу C (PLC). В свою очередь PLC высвобождает инозитолтрифосфат, который стимулирует выход Ca2+ из эндоплазматического ретикулума. Поэтому стимуляция α1-адренорецепторов вызывает высвобождение нейромедиаторов и сокращение гладких миоцитов.

**α2-Адренорецепторы** сопряжены с Gi-протеином, поэтому их стимуляция ингибирует аденилатциклазу, что приводит к снижению продукции цАМФ. Поэтому стимуляция α2-адренорецепторов вызывает сокращение гладких миоцитов и ингибирование высвобождения нейротрансмиттера.

**β-Адренорецепторы** сопряжены с Gs-протеином, поэтому их стимуляция активирует аденилатциклазу, продуцирующую цАМФ.

**25. Ацетилхолин. Функции. Ферменты, участвующие в синтезе и инактивации ацетилхолина. Типы рецепторов ацетилхолина. Механизм нейрональной трансдукции с вовлечением рецепторов ацетилхолина.**

**б. Ацетилхолин**

Ацетилхолин — нейротрансмиттер периферической и центральной нервной системы.

**Функция**

В периферической нервной системе ацетилхолин стимулирует сокращение мышц. Ацетилхолин вызывает открытие лиганд-открываемых натриевых каналов клеточной мембраны. Вход Na+ вызывает сокращение мышц. В то же время, сократимость кардиомиоцитов снижается. Эти различия обусловлены разными типами рецепторов ацетилхолина. В автономной нервной системе ацетилхолин высвобождается во всех пре- и постганглионарных парасимпатических нейронах, во всех преганглионарных симпатических нейронах, некоторых постганглионарных симпатических нейронах (например, в потовых железах).

В центральной нервной системе ацетилхолин выполняет функцию нейромодулятора.

**Синтез и деградация**

Ацетилхолин синтезируется посредством холинацетилтрансферазы из холина и ацетил-КоА. Ацетилхолинэстераза (холинэстераза) превращает ацетилхолин в неактивные метаболиты холин и ацетат.

**Рецепторы**

Существуют два основных класса рецепторов ацетилхолина: никотиновые рецепторы ацетилхолина (nAChR) и мускариновые рецепторы ацетилхолина (mAChR).

Никотиновые рецепторы ацетилхолина являются ионотропными каналами, проницаемых для ионов Na+ и K+. Стимуляция Н-холинорецепторов вызывает деполяризацию мембраны клетки-мишени. Десенситизация Н-холинорецепторов обусловлена фосфорилированием их субъединиц посредством PKA и PKC.

Мускариновые рецепторы являются метаботропными G-протеин-ассоциированными рецепторами. Стимуляция М-холинорецепторов вызывает биохимические каскады, сопряженные с продукцией вторичных посредников и открытием ионных каналов.

**26. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Функции ГАМК. Типы рецепторов. Синтез и распад ГАМК. Глицин. Функции глицина. Синтез и распад глицина. Рецепторы глицина.**

**а. ГАМК**

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, GABA) — главный ингибиторный нейротрансмиттер ГАМКергических центральной нервной системы и сетчатки. ГАМК является непротеиногенной аминокислотой.

**Функции ГАМК**

ГАМК в синапсах головного мозга через стимуляцию специфических трансмембранных рецепторов пре- и постсинаптических нейронов. Стимуляция ГАМК-рецепторов вызывает открытие ионных каналов, обеспечивая вход ионов Cl− в нейрон или выход из нейрона ионов K+. Это вызывает гиперполяризацию мембраны клетки. Известны 3 вида рецепторов ГАМК — ионотропные ГАМКA- и ГАМКC-рецепторы, сопряженные с ионными каналами и метаботропные ГАМКB-рецепторы, сопряженные с G-протеинами.

**Синтез**

ГАМК синтезируется из глутамата посредством глутаматдекарбоксилазы, использующей пиридоксальфосфат (витамин B6) в качестве кофермента.

**Распад**

ГАМК подвергается трансаминированию, а затем окислению с образованием сукцината (янтарной кислоты), которая вступает в цикл Кребса.

**ГАМКA- и ГАМКC-рецепторы**

- являются ионотропными рецепторами, стимуляция которых вызывает открытие Cl−-каналов.

**ГАМКB-рецепторы**

- являются метаботропными трансмембранными рецепторами, стимуляция которых вызывает активацию G-протеина и аденилатциклазы с продукцией цАМФ и открытием K+-каналов.

Общим эффектом стимуляции ГАМКергических рецепторов является гиперполяризация постсинаптической мембраны нейронов с предотвращением развития потенциала действия.

**б. Глицин**

**Функции глицина**

Глицин — протеиногенная аминокислота и ингибиторный нейротрансмиттер в центральной нервной системе, особенно в спинном мозге, стволе и сетчатке.

**Синтез**

Глицин синтезируется из аминокислоты серина с участием тетрагидрофолата и фермента серингидроксиметилтрансферазы.

Из CO2 + NH4 с участием тетрагидрофолата и NAD+ посредством глицинсинтазы.

**Деградация**

Глицин разрушается глицин-расщепляющим ферментом с образованием CO2 + NH4 с участием тетрагидрофолата и NADH+.

Превращение глицина в серин посредством серингидроксиметилтрансферазы. Затем серин посредством сериндегидратазы превращается в пируват.

**Рецепторы**

Стимуляция ионотропных рецепторов глицина GlyR вызывает открытие Cl−-каналов, что вызывает развитие ингибиторного постсинаптического потенциала (IPSP), гиперполяризацию.

**27. Особенности энергетического и углеводного обмена в тканях центральной нервной системы.**

ПОТРЕБЛЕНИЕ ГОЛОВНЫМ МОЗГОМ КИСЛОРОДА

Одним из важнейших показателей, характеризующих интенсивность энергетического обмена, служит скорость дыхания. При определении артериовенозной разницы по кислороду, выполненном на интактных животных или людях, было установлено, что потребление кислорода мозгом человека составляет в среднем 1,5-1,7 мкмоль-г/мин», а мозгом крыс - 4,6-4,9 мкмоль-г/мин.

С помощью различных методических приемов показано, что по интенсивности дыхания головной мозг занимает ведущее место среди крупных органов и тканей.

ПОТРЕБЛЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ ГОЛОВНЫМ МОЗГОМ

Наряду с высокой скоростью дыхания для мозга характерно интенсивное потребление глюкозы крови. Ни один орган не поглощает глюкозу крови с такой скоростью и в таких количествах, как мозг, и ни для одной ткани организма не отмечено такой острой потребности в этом субстрате окисления для поддержания нормального функционального состояния. Головным мозгом потребляется до 70% глюкозы, образующейся в печени и выделяющейся из нее в кровь.

Эти данные позволяют считать, что глюкоза является основным субстратом окисления в головном мозге.

При уменьшении уровня глюкозы в крови печень, почки, скелетные и сердечная мышцы для - поддержания энергетического баланса и сохранения функциональной активности способны окислять целый ряд других субстратов. Головной же мозг в этих условиях продолжает потреблять по-прежнему высокие количества глюкозы и кислорода. И лишь при снижении концентрации глюкозы крови ниже критических величин значительно падает потребление мозговой тканью, как глюкозы, так и кислорода и развивается коматозное состояние с потерей сознания.

Транспорт глюкозы в мозг осуществляется преимущественно с помощью специальной системы переносчиков

ГЛЮТ-1 обеспечивает стабильный поток глюкозы в мозг;

ГЛЮТ-2 обнаружен в клетках органов, выделяющих глюкозу в кровь. Именно при участии ГЛЮТ-2 глюкоза переходит в кровь из энтероцитов и печени. ГЛЮТ-2 участвует в транспорте глюкозы в β-клетки поджелудочной железы;

ГЛЮТ-3 обладает большим, чем ГЛЮТ-1, сродством к глюкозе. Он также обеспечивает постоянный приток глюкозы к клеткам нервной и других тканей;

ГЛЮТ-4 - главный переносчик глюкозы в клетки мышц и жировой ткани;

ГЛЮТ-5 встречается, главным образом, в клетках тонкого кишечника. Его функции известны недостаточно.

**28. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ): анатомические особенности, функция, механизм функционирования. Проницаемость ГЭБ для компонентов плазмы крови в норме и при повреждении.**

**Гематоэнцефалический барьер**

- (BBB, blood-brain barrier) открыт в конце XIX века Эрлихом. Позже было обнаружено, что BBB образован церебральными эндотелиоцитами (CEC) и глией. BBB обеспечивает гомеостаз центральной нервной системы (ЦНС), которая отделена от системного кровотока.

**а. Морфология и функция BBB**

BBB образован сложной клеточной системой эндотелиоцитов, астроглии, перицитов, периваскулярных макрофагов и базальной пластинки. Отростки астроцитов контактируют с CEC и погружены в базальную пластинку в месте с перицитами и периваскулярными макрофагами. Перициты являются сократительными клетками и окружают церебральные капилляры отростками. Перициты могут влиять на целостность капилляров и подавлять фагоцитоз эндотелиоциами, ограничивая проницаемость BBB для некоторых веществ.

CEC содержит узкие межклеточные плотные структуры, образуемые пояски типа zonula occludens. Межклеточные структуры могут парацеллюлярно транспортировать гидрофильные вещества через церебральный эндотелий.

В эндотелии BBB экспрессируется P-гликопротеина (Pgp) и протеины множественной лекарственной резистентности (MDR). MDR1 и Pgp локализуются на люминальной поверхности церебрального эндотелия и удаляют в кровь ксенобиотики.

Помимо анатомического барьера, CEC формируют метаболический барьер посредством моноаминооксидазы A и B, катехол-O-метилтрансферазы и псевдохолинэстеразы. Эти энзимы осуществляют деградацию нейромедиаторов.

Дополнительным барьером служит система нейтрализации лекарств в микрососудах, сосудистого сплетения, лептоменингеальной оболочке и околожелудочковом органе (circumventricular organ). К этой системе относятся гемопротеины P450, P450-зависимые монооксигеназы, NADPH-цитохром P450-редуктазы, UDP-глюкуронозилтрансферазы, щелочные фосфатазы, глутатионпероксидазы (GPx), эпоксидгидролазы, моноаминооксидазы A и B, катехол-O-метилтрансферазы и псевдохолинэстеразы. Продукты деградации или биотрансформации удаляются из мозга специфическими транспортными системами BBB или пассивно из паренхимы в цереброспинальную жидкость.

BBB имеется в 99 % церебральных капиллярах за исключением областей гематоцереброспинального барьера. К этим областям относятся срединная возвышенность, гипофиз, паутинное сплетение, сосудистое тело, субфорникальный орган и терминальная пластинка.

**б. Механизмы транспорта веществ** через гематоэнцефалический барьер

Крупные гидрофильные питательные вещества пересекают BBB посредством селективных транспортеров с затратой энергии.

Диффузия веществ через плазматическую мембрану эндотелиоцитов BBB зависит от их гидрофобности, молекулярной массы и заряда. Липофильные вещества быстро диффундируют в нервную ткань.

Специфичный транспортер глюкозы GLUT-1 переносит галактозу и глюкозу и асимметрично экспрессируется в люминальной и базальной мембранах CEC. Идентифицированы транспортеры нейтральных аминокислот (LNAA-система), основных кислот, пуринов, нуклеозидов, тиамина, монокарбоновых кислот и тироидных гормонов.

**в. Повреждение гематоэнцефалического барьера** при заболеваниях ЦНС

При многих заболеваниях, сопровождающихся нарушением целостности BBB, развивается периваскулярное воспаление, усиливается продукция провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул в эндотелии, что усиливает привлечение миграции воспалительных клеток в ЦНС и нарушает транспорт питательных веществ.