**1. Основные компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей: коллагеновые волокна. Структура и роль.**

В межклеточном матриксе находятся 2 типа волокнистых структур: Коллагеновые и эластиновые волокна. Основным их компонентом является нерастворимый белок коллаген.

Коллаген- сложный белок, относится к группе гликопротеинов, имеет четвертичную структуру, его молекулярная масса составляет 300 kDa. Составляет 30 % от общего количества белка в организме человека. Его фибриллярная структура - это суперспираль, состоящая из 3-х -цепей. Нерастворим в воде, солевых растворах, в слабых растворах кислот и щелочей. Это связано с особенностями первичной структуры коллагена. В коллагене 70 % аминокислот являются гидрофобными. Аминокислоты по длине полипептидной цепи расположены группами (триадами), сходными друг с другом по строению, состоящими из трех аминокислот. Каждая третья аминокислота в первичной структуре коллагена - это глицин (триада (или группа): (гли-X-Y)n, где X - любая аминокислота или оксипролин, Y - любая аминокислота или оксипролин или оксилизин). Эти аминокислотные группы в полипептидной цепи многократно повторяются.

Необычна и вторичная структура коллагена:шаг одного витка спирали составляют только 3 аминокислоты (даже немного меньше, чем 3), а не 3.6 аминокислоты на 1 виток, как это наблюдается у других белков. Такая плотная упаковка спирали объясняется присутствием глицина. Эта особенность определяет высшие структуры коллагена. Молекула коллагена построена из 3-х цепей и представляет собой тройную спираль. Эта тройная спираль состоит из 2-х -1-цепей и одной -2-цепи. В каждой цепи 1000 аминокислотных остатков. Цепи параллельны и имеют необычную укладку в пространстве: снаружи расположены все радикалы гидрофобных аминокислот. Известно несколько типов коллагена, различающихся генетически.

Второй вид волокон - эластические.В основе строения - белок эластин. Эластин еще более гидрофобен, чем коллаген. В нем до 90 % гидрофобных аминокислот. Много лизина, есть участки со строго определенной последовательностью расположения аминокислот. Цепи укладываются в пространстве в виде глобул. Глобула из одной полипептидной цепи называется -эластин. За счет остатков лизина происходит взаимодействие между молекулами -эластина.

В образовании этой структуры принимают участие радикалы аминокислоты лизина. Это структура десмозина. Десмозин - это структура пиридина, которая образуется при взаимодействии лизина 4-х молекул –эластина

**2. Основные компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей: гликозаминогликаны и протеогликаны. Структура и роль этих компонентов.**

Гликозаминогликаны - линейные отрицательно заряженные гетерополисахариды. РаНbше их называли мукополисахаридами, так как они обнаруживались в слизистых секретах (мукоза) и придавали этим секретам вязкие, смазочные свойства. Эти свойства обусловлены тем, что гликозаминогликаны могут связывать большие количества воды, в результате чего межклеточное вещество приобретает желеобразный характер.

Протеогликаны - высокомолекулярные соединения, состоящие из белка (5-10%) и гликозаминогликанов (90-95%). Они образуют основное вещество межклеточного матрикса соединительной ткани и могут составлять до 30% сухой массы ткани.

 Белки в протеогликанах представлены одной полипептидной цепью разной молекулярной массы. Полисахаридные компоненты у разных протеогликанов разные. Протеогликаны отличаются от большой группы белков, которые называют гликопротеинами. Эти белки тоже содержат олигосахаридные цепи разной длины, ковалентно присоединённые к полипептидной основе. Углеводный компонент гликопротеинов гораздо меньше по массе, чем у протеогликанов, и составляет не более 40% от общей массы. Гликопротеины выполняют в организме человека разные функции и присутствуют во всех классах белков - ферментах, гормонах, транспортных, структурных белках и др. Представители гликопротеинов - коллаген и эластин, иммуноглобулины, ангиотензиноген, трансферрин, церулоплазмин, внутренний фактор Касла, тиреотропный гормон.

 Гликозаминогликаны и протеогликаны, являясь обязательными компонентами межклеточного матрикса, играют важную роль в межклеточных взаимодействиях, формировании и поддержании формы клеток и органов, образовании каркаса при формировании тканей.

 Благодаря особенностям своей структуры и физико-химическим свойствам, протеогликаны и гликозаминогликаны могут выполнять в организме человека следующие функции:

-они являются структурными компонентами межклеточного матрикса;

-протеогликаны и гликозаминогликаны специфически взаимодействуют с коллагеном, эластином, фибронектином, ламинином и другими белками межклеточного матрикса;

-все протеогликаны и гликозаминогликаны, являясь полианионами, могут присоединять, кроме воды, большие количества катионов (Na+, K+, Са2+) и таким образом участвовать в формировании тургора различных тканей;

-протеогликаны и гликозаминогликаны играют роль молекулярного сита в межклеточном матриксе, они препятствуют распространению патогенных микроорганизмов;

-гиалуроновая кислота и протеогликаны выполняют рессорную функцию в суставных хрящах;

-гепарансульфатсодержащие протеогликаны способствуют созданию фильтрационного барьера в почках;

-кератансульфаты и дерматансульфаты обеспечивают прозрачность роговицы;

-гепарин - антикоагулянт;

-гепарансульфаты - компоненты плазматических мембран клеток, где они могут функционировать как рецепторы и участвовать в клеточной адгезии и межклеточных взаимодействиях. Они также выступают компонентами синаптических и других пузырьков.

Гиалуроновая кислота 1. D-глюкуроновая кислота

 2. К-ацетил-D-глюкозамин

Хондроитин-4-сульфат (хондроитинсульфат А) 1. D-глюкуроновая кислота

 2. К-ацетил-В-галактозамин-4- сульфат

Хондроитин-6-сульфат (хондроитинсульфат С) 1 . D-глюкуроновая кислота

 2. М-ацетил-D-галактозамин-6-сульфат

Дерматансульфат 1 . L-идуроновая кислота

 2. N-ацетил-D-галактозамин-4-сульфат

Кератансульфат 1. D-галактоза

2. N-ацетил-В-галактозамин-6-сульфат

 Гепарансульфат 1. D-глюкуронат-2-сульфат

2. К-ацетил-0-галактозамин-6-сульфат

**3. Механизм биосинтеза коллагена. Маркеры образования костной ткани.**

Синтез коллагена.

Существуют 8 этапов биосинтеза коллагена: 5 внутриклеточных и 3 внеклеточных.

1-й этап: Протекает на рибосомах, синтезируется молекула-предшественник: препроколлаген.

2-й этап: С помощью сигнального пептида "пре" транспорт молекулы в канальцы эндоплазматической сети. Здесь отщепляется "пре" - образуется "проколлаген".

3-й этап: Аминокислотные остатки лизина и пролина в составе молекулы коллагена подвергаются окислению под действием ферментов пролилгидроксилазы и лизилгидроксилазы (эти окислительные ферменты относятся к подподклассу монооксигеназ).

При недостатке витамина "С"- аскорбиновой кислоты наблюдается цинга, - заболевание, вызванное синтезом дефектного коллагена с пониженной механической прочностью, что вызывает, в частности, разрыхление сосудистой стенки и другие неблагоприятные явления.

4-й этап: Посттрасляционная модификация- гликозилирование проколлагена под действием фермента гликозил трансферазы. Этот фермент переносит глюкозу или галактозу на гидроксильные группы оксилизина.

5-й этап: Заключительный внутриклеточный этап- идет формирование тройной спирали - тропоколлагена (растворимый коллаген). В составе про-последовательности - аминокислота цистеин, который образует дисульфидные связи между цепями. Идет процесс спирализации.

6-й этап: Секретируется тропоколлаген во внеклеточную среду, где амино- и карбоксипротеиназы отщепляют (про-)-последовательность.(N- и C-терминальные пептиды)

7-й этап: Ковалентное "сшивание" молекулы тропоколлагена по принципу "конец-в-конец" с образованием нерастворимого коллагена. В этом процессе принимает участие фермент лизилоксидаза (флавометаллопротеин, содержит ФАД и Cu). Происходит окисление и дезаминирование радикала лизина с образованием альдегидной группы. Затем между двумя радикалами лизина возникает альдегидная связь.

Только после многократного сшивания фибрилл коллаген приобретает свою уникальную прочность, становится нерастяжимым волокном.

Лизилоксидаза является Cu-зависимым ферментом, поэтому при недостатке меди в организме происходит уменьшение прочности соединительной ткани из-за значительного повышения количества растворимого коллагена (тропоколлагена).

8-й этап:Ассоциация молекул нерастворимого коллагена по принципу "бок-в-бок". Ассоциация фибрилл происходит таким образом, что каждая последующая цепочка сдвинута на 1/4 своей длины относительно предыдущей цепи.

Лабораторные маркеры синтеза коллагена: N- и C-терминальные пептиды

**4.** **Механизм распада коллагена. Продукты распада коллагена I типа как маркеры резорбции костной ткани.**

Как и любой белок, коллаген функционирует в организме определённое время. Его относят к медленно обменивающимся белкам; Т1/2 составляет недели или месяцы. Разрушение коллагеновых волокон осуществляется активными формами кислорода и/или ферментативно (гидролитически).

Нативный коллаген не гидролизуется обычными пептидгидролазами. Основной фермент его катаболизма - коллагеназа, которая расщепляет пептидные связи в определённых участках спирализованных областей коллагена.

Лаборатоные маркеры распада коллагена: гидроксипролин в моче, пиридонолин и дезоксипиридинолин (альдегидные мостики), ß-CrossLaps (C-конец с кусочком белка)

**5.** **Костная ткань как твердая разновидность соединительной ткани, ее основные функции.**

**Костная ткань** - это особый вид соединительной ткани. Костная ткань имеет особенности строения, которые не встречаются в других видах соединительной ткани. В ней преобладает межклеточное вещество, содержащее большое количество минеральных компонентов, главным образом - солей кальция. Основные особенности кости - твердость, упругость, механическая прочность.

В компактном веществе кости большая часть минеральных веществ представлена гидроксилапатитом и аморфным фосфатом кальция. Кроме них встречаются карбонаты, фториды, гидроксиды и значительное количество цитрата. Химический состав костной ткани (в%%): 20% - органический компонент, 70% - минеральные вещества, 10% - вода. Губчатое вещество: 35-40% - минеральных веществ, до 50% - органические соединения, содержание воды - 10%.

Особенность минерального компонента в том, что фактическое соотношение кальций/фосфор равно 1,5, хотя расчетное соотношение должно быть 1,67. Это позволяет кости легко связывать или отдавать ионы фосфата, поэтому кость - это депо для минералов, особенно для кальция.

**6. Ремоделирование костной ткани. Фазы ремоделирования. Понятие о костной ремоделирующей единице. Лабораторные маркеры резорбции и формирования костной ткани.**

Ремоделирование — это сопряженные во времени процессы локальной резорбции и формирования кости в небольших блоках посредством базисной мультиклеточной единицы, функцией которой является поддержание скелетного баланса.

Ремоделирование компактного и губчатого вещества кости рассматривается с позиции функционирования базисных многоклеточных единиц (БМЕ, Basic Multicellular Unit (BMU)) или костных ремоделирующих единиц (Bone Remodeling Unit (BRU)). БМЕ формируются в локусе перестройки костной ткани и представляют собой группу из согласованно функционирующих клеток, которые называют также "преобразующими блоками" или "обособленными ремоделирующими пакетами".

Процесс ремоделирования костной ткани происходит в несколько фаз [активации, резорбции, реверсии, формирования (остеогенеза)], в каждую из которых ведущую роль выполняют те или иные клетки. Остеокласты и остеобласты вовлечены в процесс ремоделирования кости, остеоциты и покровные клетки участвуют в обменных процессах, обеспечивая питание кости и сохранение кальциевого гомеостаза.

Ремоделирование кости начинается с активации покровных клеток покоящейся зоны (рис.1) при помощи специфических цитокинов. На костном матриксе происходит разрушение протективного слоя, к оголенной поверхности мигрируют предщественники остеокластов, сливаются в многоядерную структуру - зрелый остеокласт, который деминерализует костный матрикс (резорбция, катализируемая при помощи ферментов карбоангидразы и тартрат-резистентной кислой фосфатазы) с образованием резорбционных лакун, после чего уступает место макрофагам. Макрофаги завершают разрушение органической матрицы межклеточного вещества кости и подготавливают поверхность к адгезии остеобластов (реверсия).

В последующем наступает реверсионная фаза, когда возникшие лакуны заполняются предшественниками, дифференцирующимися в остеобласты ("клетки-строители"). Начинается синтез костных протеинов, формирование органического матрикса кости, после чего минерализация, в соответствии с новыми условиями статической и динамической нагрузки на кость, завершает цикл ремоделирования. Остеобласты остаются внутри костного матрикса, превращаясь в остеоциты. Остеобласты, оставшиеся на поверхности вновь сформированной кости, дифференцируются в покровные клетки.

Лабораторные маркеры ремоделирования костной ткани: Имеются общие маркеры формирования новой костной ткани, такие как костно-специфическая щелочная фосфатаза, остеокальцин плазмы, проколлаген I, пептиды плазмы. К биохимическим маркерам резорбции кости относятся кальций в моче и гидроксипролин, пиридинолин мочи и дезоксипиридинолин, являющиеся производными поперечных волокон коллагена.

**7. Костный баланс. Гормональная регуляция ремоделирования костной ткани. Роль кальцитриола, паратгормона, кальцитонина, половых гормонов.**

Костный баланс – конечная разница между количеством разрушенной и вновь образованной костной ткани.

Факторы, влияющие на костный баланс: физическая нагрузка, гормональный фон, кальций-регулирующие гормоны,, цитокины (факторы роста), половые гормоны.

Гормональная регуляция:

-Паратгормон (паратиреоидный гормон, ПТГ) - врабатывается клетками околощитовидных (паратиреоидных) желез.

Основное воздействие на костную ткань - стимуляция костной резорбции путем активации остеокластов (остеокластическая костная резорбция) и остеоцитов - покоящихся остеобластов (остеоцитарный остеолизис). Для реализации резорбтивного действия необходимо присутствие остеобластов. ПТГ может, как стимулировать, так и замедлять синтез коллагена и костного матрикса. Непрерывное продолжительное лечение ПТГ приводит к замедлению образования новой кости, а прерывистое лечение короткими курсами стимулирует синтез коллагена и костеобразование.

 -Кальцитонин (гипокальциемический гормон) - вырабатывается парафолликулярными клетками щитовидной железы. Тормозит спонтанную костную резорбцию за счет первичного угнетения остеокластической активности и уменьшения количества остеокластов, и остеолизис, стимулированный ПТГ, витамином D и другими факторами. Подавляет распад коллагена, положительно влияет на костеобразование. Является функциональным антагонистом ПТГ, но прямого влияния друг на дргуа эти гормоны не оказывают. Непрямое взаимодействие сводится к их противоположному влиянию на уровень кальция в данный момент времени.

 -1,25-гидроксихолекальциферол (1,25 (ОН)2D3) - кальцитриол, быстродействующее активное соединение, которое играет основную роль в усилении всасывания кальция в кишечнике и в его доставке к органам и тканям. Кальцитриол участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена за счет стимуляции кишечной абсорбции кальция и фосфора, и усиления реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах; поддерживает гомеостаз кальция. Вместе с ПТГ, через остеобласты, стимулирует костную резорбцию (остеоцитарный остеолизис и остеокластическую резорбцию).

 -Эстрогены - женские половые гормоны Участвуют в созревании костей скелета, формировании диморфизма скелета, наборе пика костной массы, предотвращении потерь костной массы, поддержании минерального гомеостаза и костного баланса у взрослых в течение репродуктивного периода. Предотвращают резорбцию костной ткани путем подавления активности остеокластов в стадии ранней дифференцировки, интерлейкинов -1, -6, фактора некроза опухоли, гранулоцито - макрофагально - колиниеобразующего фактора. Дефицит эстрогенов при гипогонадизме у женщин репродуктивного возраста и в период менопаузы является решающим фактором в развитии остеопении.

-Прогестагены - женские половые гормоны Оказывают прямое и опосредованное (блокада рецепторов к глюкокортикоидам и снижение их ингибирующего эффекта на кость) защитное влияние на кость. In vitro показано, что прогестерон стимулирует пролиферацию остеобластов, повышая выделение ИПФР-2.

-Андрогены - мужские половые гормоны Стимулируют пролиферацию остеобластов и выработку ими щелочной фосфотазы в дозозависимом режиме, усиливают синтез коллагена III типа, продукцию СТГ и ИПФР-1, тем самым оказывая дополнительное влияние на величину костной массы. Влияние на кость опосредовано ростовыми факторами.

**8. Понятие об остеомаляции и остеопорозе, возможных причинах их развития.**

Остеомаля́ция — системное заболевание, характеризующееся недостаточной минерализацией костной ткани. Может быть обусловлено недостатком витамина D, нарушением его обмена, а также дефицитом макро- и микроэлементов, вызванным их повышенной фильтрацией в почках или нарушением всасывания в кишечнике. При остеомаляции увеличивается общий объём костного вещества, но уменьшается его минерализация.

Ведущими клиническими симптомами являются боль в костях, гипотония и гипотрофия мышц, патологические переломы и деформации костей скелета. При остеомалации, развивающейся во время беременности (встречается редко), наблюдается размягчение костей таза с возможной значительной их деформацией, пояснично-крестцового отдела позвоночника, верхних отделов бедренных костей. При рентгенологическом исследовании выявляют остеопороз.

**Остеопоро́з** — заболевание, связанное с повреждением (истончением) [костной](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C) ткани, ведущее к [переломам](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%BC%D1%8B_%D0%BA%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B9) и деформации костей.

Кости с возрастом истончаются, становятся менее прочными и упругими. Частично это объясняется тем, что примерно после 35 лет вымывание из костей [кальция](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D1%86%D0%B8%D0%B9) идёт более интенсивно, нежели его отложение в костной ткани. Это свойственно всем, но у некоторых людей выражено особенно сильно и ведёт к остеопорозу. Среди всех факторов, обеспечивающих прочность скелета, центральное место занимает соотношение кальция и [магния](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%B8%D0%B9). Когда количество магния в крови падает, почки восстанавливают равновесие, удерживая меньше кальция. Когда концентрация магния возрастает, почки выводят меньше кальция. По этой причине организму в первую очередь необходимы магний и [витамин В6](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B8%D1%80%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BD), который способствует удержанию магния в клетке.

Остеопороз поражает весь [скелет](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BA%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D1%82), но особенно кости бедра, предплечья и позвонки. Даже слабый удар (например при падении на улице) может привести к перелому. Более того, в случае позвонков компрессионные переломы могут иметь место даже в отсутствие внешнего воздействия — в результате нагрузки, создаваемой собственной тяжестью тела. Такого рода повреждения, а также уплощение хрящевых межпозвонковых дисков из-за утраты ими упругости служат причиной того, что в старости человек «растёт вниз», а его осанка портится. Остеопороз особенно распространён у пожилых женщин: после 60 лет им страдает каждая четвёртая. У мужчин он возникает вчетверо реже. Дело в том, что до [менопаузы](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%83%D0%B7%D0%B0) (возрастного прекращения менструаций) прочность костей поддерживают [эстрогены](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD), а после неё их уровень в организме падает. Эстрогены являются антагонистами (агентами с противоположным эффектом) [гормона](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BE%D0%BD) паращитовидной железы, или [паратгормона](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BE%D0%BD), который стимулирует повышение концентрации кальция в крови. Это происходит за счёт «вымывания» кальция из костей, следовательно дефицит женских половых гормонов приводит к уменьшению их прочности, то есть вероятность перелома у женщин преклонного возраста увеличивается.

Остеопороз поражает также [суставы](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%83%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B2), несущие тяжесть тела (особенно тазобедренный и коленный), но и все прочие обычно становятся туго подвижными и болезненными.

**9. Костная ткань как депо ионов кальция для организма. Обмен кальция и фосфора в организме. Гормональная регуляция обмена.**

В организме взрослого человека содержится в среднем 1000 г кальция. Основным депо кальция в организме (99% всего кальция от общей массы) являются кости. В костях около 99% кальция присутствует в малорастворимой форме кристаллов гидроксиапатита [Са10(РО4)6(ОН)2Н2О]. В виде фосфатных солей в костях находится лишь 1% кальция, который может легко обмениваться и играть роль буфера при изменениях концентрации кальция в плазме крови.

Основными регуляторами обмена Са2+ в крови являются паратгормон, кальцитриол и кальцитонин.

**Органы-мишени** для ПТГ - кости и почки. В клетках почек и костной ткани локализованы специфические рецепторы, которые взаимодействуют с паратгормоном, в результате чего инициируется каскад событий, приводящий к активации аденилатциклазы. Внутри клетки возрастает концентрация молекул цАМФ, действие которых стимулирует мобилизацию ионов кальция из внутриклеточных запасов. Ионы кальция активируют киназы, которые фосфорилируют особые белки, индуцирующие транскрипцию специфических генов.

В костной ткани рецепторы ПТГ локализованы на остеобластах и остеоцитах, но не обнаружены на остеокластах. При связывании паратгормона с рецепторами клеток-мишеней остеобласты начинают усиленно секретировать инсулиноподобный фактор роста 1 и цитокины. Эти вещества стимулируют метаболическую активность остеокластов. В частности, ускоряется образование ферментов, таких как щелочная фосфатаза и коллагеназа, которые воздействуют на компоненты костного матрикса, вызывают его распад, в результате чего происходит мобилизация Са2+ и фосфатов из кости во внеклеточную жидкость (рис. 11-37).

В почках ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах и тем самым снижает экскрецию кальция с мочой, уменьшает реабсорбцию фосфатов.

Кроме того, паратгормон индуцирует синтез кальцитриола (1,25(OH)2D3), который усиливает всасывание кальция в кишечнике.

Таким образом, паратгормон восстанавливает нормальный уровень ионов кальция во внеклеточной жидкости как путём прямого воздействия на кости и почки, так и действуя опосредованно (через стимуляцию синтеза кальцитриола) на слизистую оболочку кишечника, увеличивая в этом случае эффективность всасывания Са2+ в кишечнике. Снижая реабсорбцию фосфатов из почек, паратгормон способствует уменьшению концентрации фосфатов во внеклеточной жидкости.

Кальцитриол оказывает воздействие на тонкий кишечник, почки и кости. Подобно другим стероидным гормонам, кальцитриол связывается с внутриклеточным рецептором клетки-мишени. Образуется комплекс гормон-рецептор, который взаимодействует с хроматином и индуцирует транскрипцию структурных генов, в результате чего синтезируются белки, опосредующие действие кальцитриола. Так, например, в клетках кишечника кальцитриол индуцирует синтез Са2+-переносящих белков, которые обеспечивают всасывание ионов кальция и фосфатов из полости кишечника в эпителиальную клетку кишечника и далее транспорт из клетки в кровь, благодаря чему концентрация ионов кальция во внеклеточной жидкости поддерживается на уровне, необходимом для минерализации органического матрикса костной ткани. В почках кальцитриол стимулирует реабсорбцию ионов кальция и фосфатов. При недостатке кальцитриола нарушается образование аморфного фосфата кальция и кристаллов гидроксиапатитов в органическом матриксе костной ткани, что приводит к развитию рахита и остеомаляции. Обнаружено также, что при низкой концентрации ионов кальция кальцитриол способствует мобилизации кальция из костной ткани.

Кальцитонин - полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков с одной дисульфидной связью. Гормон секретируется парафолликулярными К-клетками щитовидной железы или С-клетками паращитовидных желёз в виде высокомолекулярного белка-предшественника. Секреция кальцитонина возрастает при увеличении концентрации Са2+ и уменьшается при понижении концентрации Са2+ в крови. Кальцитонин - антагонист паратгормона. Он ингибирует высвобождение Са2+ из кости, снижая активность остеокластов. Кроме того, кальцитонин подавляет канальцевую реабсорбцию ионов кальция в почках, тем самым стимулируя их экскрецию почками с мочой. Скорость секреции кальцитонина у женщин сильно зависит от уровня эстрогенов. При недостатке эстрогенов секреция кальцитонина снижается. Это вызывает ускорение мобилизации кальция из костной ткани, что приводит к развитию остеопороза.

**10.** **Возможные причины рахита. Биохимические нарушения при рахите. Понятие о лабораторных и биохимических проявлениях рахита.**

Рахит - заболевание детского возраста, связанное с недостаточной минерализацией костной ткани. Нарушение минерализации кости - следствие дефицита кальция. Рахит может быть обусловлен следующими причинами: недостатком витамина D3 в пищевом рационе, нарушением всасывания витамина D3 в тонком кишечнике, снижением синтеза предшественников кальцитриГола из-за недостаточного времени пребывания на солнце, дефектом 1α-гидроксилазы, дефектом рецепторов кальцитриола в клетках-мишенях. Всё это вызывает снижение всасывания кальция в кишечнике и снижение его концентрации в крови, стимуляцию секреции паратгормона и вследствие этого мобилизацию ионов кальция из кости. При рахите поражаются кости черепа; грудная клетка вместе с грудиной выступает вперёд; деформируются трубчатые кости и суставы рук и ног; увеличивается и выпячивается живот; задерживается моторное развитие. Основные способы предупреждения рахита - правильное питание и достаточная инсоляция.

Биохимические проявления рахита заключаются в падении уровня кальция и фосфатов в крови, т. е. проявляются в результате биохимических анализов.

Лабораторные проявления рахита заключаются в проведении рентгенологического обследования, в результате которого выявляются признаки деформации костей.

**11.** **Участие печени в обмене белков.**

Печень использует АК, поступающие из пищеварительного тракта для синтеза собственных белков, но большая их часть идет на синтез белков плазмы крови. В печени синтезируются фибриноген, альбумины, a- и b-глобулины и липопротеиды. В печени синтезируется также т.н. лабильный резервный белок, который является как бы запасом АК, которые затем могут использоваться различными органами и тканями по мере необходимости. **Аминокислоты** подвергаются катаболическим реакциям с трансаминированием и дезаминированием, декарбоксилированию с образованием биогенных аминов. Происходят реакции синтеза **холина** и **креатина** благодаря переносу метильной группы от аденозилметионина.

Печень занимает центральное место в обмене АК, т.к. в ней активно протекают процессы их химической модификации. Кроме того, именно в печени происходит синтез мочевины.

**12.** **Роль печени в обмене жиров. Липогенез и метаболизм липопротеинов в печени.**

В печени синтезируются желчные кислоты, при дефиците которых переваривания жиров практически не происходит. В регуляции метаболизма липидов печени принадлежит ведущая роль. Так, при дефиците основного энергетического материала - глюкозы, в печени активируется окисление жирных кислот. В условиях избытка глюкозы в гепатоцитах происходит синтез триглицеридов и фосфолипидов из жирных кислот, которые поступают в печень из кишечника.

Печени принадлежит ведущая роль в регуляции обмена холестерола. Исходное вещество в его синтезе - ацетил-КоА. Т. е. Избыточное питание стимулирует образование холестерола.

В печени синтезируются транспортные формы липопротеинов (ЛПОНПи ЛПНП)

В печени, кроме того, синтезируются кетоновые тела, в частности [ацетоацетат](http://www.kirensky.ru/books/Databank/036.hin) и [гидрооксимаслянная кислота](http://www.kirensky.ru/books/Databank/081.hin), которые разносятся кровью по организму. Сердечная мышца и корковый слой надпочечников предпочитают в качестве источника энергии использовать именно эти соединения, а не глюкозу.

**13.** **Жировая инфильтрация печени. Причины развития. Понятие о липотропных факторах и механизмах их действия.**

Жировая инфильтрация печени – это хроническое заболевание печени, с замещением нормальных клеток на жировые(накопление большого количества жира в клетках печени(гепатоцитах), с изменением обмена веществ. Часто является реакцией на разного рода интоксикации и приводит к усиленному накоплению жиров в печени(в случае перегрузки печени пищевыми жирами) или к нарушению их выведения из организма человека.

Сущность этого патологического процесса состоит в том, что в гепатоцитах — функциональных клетках печени, накапливаются липиды (жирные кислоты), причем, преимущественно триглицериды (смесь жирных кислот и глицерина). - Доля триглицеридов в тяжелых случаях может составлять до 50% от массы печени. Гепатоциты, переполненные триглицеридами, погибают и замещаются фиброзной соединительной тканью.

Причинами развития этой патологии являются: употребление алкоголя, нарушение обмена веществ как следствие ожирения или сахарного диабета, а также регулярное употребление с продуктами питания различных консервантов, красителей, усилителей вкуса и аромата, и продуктов, содержащих большое количество жиров. Возможно развитие жирового гепатоза вследствие постоянного приема некоторых лекарственных препаратов (кортикостероидов, тетрацеклина). Иногда патологический процесс печени может возникать, как осложнение при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта(холецистопанкреатит, гастроэнтерит, генетически обусловленных заболеваниях пищеварительной системы).

**14.** **Участие печени в обмене углеводов.**

Печень играет ведущую роль в поддержании физиологической концентрации глюкозы в крови. Из общего количества поступающей из кишечника глюкозы печень извлекает ее большую часть и тратит: 10-15 % от этого количества на синтез гликогена, 60 % на окислительный распад, 30 % на синтез жирных кислот.

При физиологической гипогликемии в печени активируется распад гликогена. Первая стадия этого процесса заключается в отщеплении молекулы глюкозы и ее фосфорилировании (фермент фосфорилаза). Далее Глю-5-Ф может расходоваться по трем направлениям:

1.      по пути глтколиза с образованием пировиноградной кислоты и лактата;

2.      по пентозофосфатному пути;

3.      расщепляться под действием фосфотазы на глюкозу и фосфор.

Преобладает последний путь, который приводит к выбросу в общий кровоток свободной глюкозы.

В печени активно протекает глюконеогенез, при котором предшественниками глюкозы являются пируват и аланин (поступающий из мышц), глицерол - из жировой ткани и с пищей ряд глюкогенных АК. Избыточное поступление глюкозы с пищей увеличивает в гепатоците интенсивность всех путей ее превращения. Так активируется ее окисление с образованием большого количества пирувата.  Для его дальнейшего окисления необходимо также большое количество КоА, который также используется и для окисления жирных кислот. В результате окисление жирных кислот и распад липидов в жировых депо замедляется.

**15. Участие печени в обмене витаминов.**

Печень участвует в обмене почти всех витаминов, главным образом в роли органа, депонирующего большинство витаминов и разрушающего часть их. Обмен витамина А находится в прямой зависимости от функции печени па всех этапах. Всасывание поступающего с пищей жирорастворимого витамина А в кишечнике становится возможным вместе с другими веществами липидной природы только благодаря эмульгирующему действию желчи. Основная масса витамина А (около 95%) накапливается печенью в мельчайших жировых капельках в цитоплазме печеночных и купферовских клеток. Печень регулирует поступление витамина А в кровь. Так же как и в кишечнике, в ткани печени происходит превращение каротина в витамин А. При поражениях паренхимы печени нарушается его всасывание из кишечника, накопление в печеночной ткани и падает концентрация витамина в плазме крови.

Обмен большинства витаминов комплекса В непосредственно связан с функцией печени. Многие из них входят в состав элементов дыхательных ферментов. Концентрация большинства витаминов этой группы в печени выше, чем в других органах. Функция окислительных дыхательных ферментов связаны, в частности, с присутствием в ткани витамина В| (тиамина), депонируемого в форме кокарбоксилазы и участвующего в декарбоксилировании и-кетокислот, витамина Вг (рибофлавина) — активного участника окислительного дезаминпроваппя амино кислот, витамина В5 (пантотеиовой кислоты), входящего в состав ацетилкозпзима А и непосредственно связи и иого, таким образом, с последними этапами никла Кребса в образовании конечных продуктов метаболизма белков, жиров, углеводов и с ацетилированием ряда токсических веществ, а также витамина В6 (пиридоксина), участвующего в качестве коэизпма в транс-ампнировании и карбоксилнровапии аминокислот, в катализе основных жирных кислот и др.

Присутствие желчи в кишечнике - необходимое условие всасывания также и других жирорастворимых витаминов I). Е, К. Участие печени в обмене витамина D изучено недостаточно. Известно, что печень является главным органом, депонирующим витамин D. и что нарушение витамина D при поражениях печени связано главным образом с длительной ахолией. Витамин Е (токоферол) депонируется, кроме печени, также и в жировой клетчатке н выделяется с желчью. Нначение печени в обмене витамина Е изучено недостаточно. Вследствие значительных .....ибирующих процессы окисления свойств токоферола недостаток его в организме ведет к повреждению паренхимы печени. Витамин К участвует в осуществляемом печенью синтезе факторов протромбпнового комплекса, и недостаточное всасывание его из кишечника при ахолии является одной из причин гипопротро.мбинемпн и геморрагического диатеза при заболеваниях печени.

**16.** **Желчеобразующая функция печени. Состав и функции желчи. Гепатоэнтеральная циркуляция желчных кислот. Биосинтез желчных кислот и их роль.**

Желчеобразование и желчевыделение – одна из сложных, интегративных метаболических функций печени. Желчь представляет собой одновременно и экскреторный, и секреторный продукт печени, в состав которого входят вещества, являющиеся одновременно и балластными, и даже токсичными для организма метаболитами, подлежащими удалению из организма, и веществами, активно участвующими в ряде физиологических процессов пищеварения в кишечнике, которые способствуют расщеплению и всасыванию пищевых веществ.

Вещества, входящие в состав желчи, частично синтезируются в печени, что требует значительных энергетических тракт (секреция). Желчь состоит из желчных кислот, холестерина, фосфолиппдов, билирубина, белков, минеральных ионов, воды. Таким образом, в желчеооразующей функции печени объединено участие печени в пигментном обмене, липидиом, белковом, минеральном обмене, клиренсе крови от излишних метаболитов, в процессах кишечного пищеварения.

Функции желчи: эмульгирование жиров, экскреторная, пищеварительная и др.

**Кише́чно-печёночная циркуля́ция же́лчных кисло́т** — циклическое обращение [желчных кислот](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%B5%D0%BB%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D1%8B) в [пищеварительном тракте](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%B5%D0%BB%D1%83%D0%B4%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%BE-%D0%BA%D0%B8%D1%88%D0%B5%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%82_%D1%87%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B5%D0%BA%D0%B0), при котором они синтезируются [печенью](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D1%8C), выводятся в составе [желчи](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%B5%D0%BB%D1%87%D1%8C) в [двенадцатиперстную кишку](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%B0%D0%B4%D1%86%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%82%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%B8%D1%88%D0%BA%D0%B0_%D1%87%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B5%D0%BA%D0%B0), реабсорбируются в [кишечнике](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B8%D1%88%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA), транспортируются кровотоком к печени и повторно используются при секреции желчи.

Желчные кислоты всасываются в кишечнике кровь, через [воротную вену](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%BE%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%B0) с кровью вновь попадают в печень и опять секретируются в составе желчи, поэтому 85—90% всего количества желчных кислот, содержащихся в желчи, являются желчными кислотами, уже ранее «проходившими» через кишечник. Количество оборотов желчных кислот печень—кишечник—печень у человека примерно 5-6 в сутки (до 10). Объём оборачиваемых желчных кислот — 2,8—3,5 г.

Первичные желчные кислоты ([холевая](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0) и [хенодезоксихолевая](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D0%B7%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0)) синтезируются в [гепатоцитах](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82) печени из [холестерина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD). Желчные кислоты образуются в [митохондриях](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D1%82%D0%BE%D1%85%D0%BE%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%B8%D1%8F) гепатоцитов и вне их из [холестерина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD) с участием [АТФ](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%A2%D0%A4). Гидроксилирование при образовании кислот осуществляется в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцита. Среди выделяемой в кишку желчи вновь синтезированных желчных кислот не более 10 %, остальные 90 % — это продукт кишечно-печёночной циркуляции желчных кислот из кишки в кровь и в печень.

**17. Обезвреживающая функция печени. Обезвреживание продуктов гниения белков в печени: этапы, типы химических реакций. Токсическое действие продуктов гниения белков.**

**Гние́ние** (**аммонификация**) — процесс разложения [азотсодержащих](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%B7%D0%BE%D1%82) органических соединений ([белков](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D0%BB%D0%BA%D0%B8), [аминокислот](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D1%8B)), в результате их ферментативного гидролиза под действием аммонифицирующих [микроорганизмов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC%D1%8B) с образованием токсичных для [человека](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A7%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B5%D0%BA) конечных продуктов — [аммиака](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%BC%D0%B8%D0%B0%D0%BA), [сероводорода](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B4), а также первичных и вторичных [аминов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D1%8B) при неполной [минерализации](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F) продуктов разложения:

* [Трупных ядов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D1%83%D0%BF%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D1%8F%D0%B4%D1%8B) (например [путресцин](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%83%D1%82%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%86%D0%B8%D0%BD) и [кадаверин](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D0%B4%D0%B0%D0%B2%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD))
* [Ароматические соединения](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D1%81%D0%BE%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F) (например [скатол](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB), [индол](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D0%B4%D0%BE%D0%BB)- образуются в результате дезаминирования и декарбоксилирования аминокислоты [триптофана](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B8%D0%BF%D1%82%D0%BE%D1%84%D0%B0%D0%BD))
* Гниение серосодержащих [аминокислот](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D1%8B) ([цистеина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B8%D0%BD), [цистина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BD) и [метионина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BD)) приводит к выделению [сероводорода](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B4), [меркаптанов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%80%D0%BA%D0%B0%D0%BF%D1%82%D0%B0%D0%BD), [диметилсульфоксида](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BB%D1%81%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%84%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%B4)

Первой стадией разложения [белков](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%BA) является их [гидролиз](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B8%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B7) как микробными [протеазами](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%B5%D0%B0%D0%B7%D1%8B), так и протеазами клеток погибшего организма, высвобождаемыми из [лизосом](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D1%81%D0%BE%D0%BC%D0%B0) в результате смерти клеток ([аутолиз](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%83%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B7)). [Протеолиз](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%B5%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B7) происходит в несколько стадий- в начале белки расщепляются до всё ещё крупных [полипептидов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B8%D0%B4), затем образовавшиеся полипептиды расщепляются до [олигопептидов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D0%BB%D0%B8%D0%B3%D0%BE%D0%BF%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B8%D0%B4), которые в свою очередь расщепляются до [дипептидов](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%94%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B8%D0%B4&action=edit&redlink=1) и свободных аминокислот.[[1]](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BD%D0%B8%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5#cite_note-0) Образовавшиеся свободные аминокислоты затем подвергаются ряду превращений, приводящих к выделению характерных для гниения продуктов. Первыми стадиями является [дезаминирование](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B5%D0%B7%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5) аминокислот, в результате которого [аминогруппа](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%BF%D0%BF%D0%B0) аминокислоты отщепляется и высвобождается свободный [ион аммония](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%98%D0%BE%D0%BD_%D0%B0%D0%BC%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%8F&action=edit&redlink=1) и [декарбоксилирование](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B1%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5), в результате которого [карбоксильная группа](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D1%80%D0%B1%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%BF%D0%BF%D0%B0) отщепляется с высвобождением [двуокиси углерода](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B2%D1%83%D0%BE%D0%BA%D0%B8%D1%81%D1%8C_%D1%83%D0%B3%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%B0) (реакция декарбоксилирования чаще всего происходит в условиях пониженного [pH](http://ru.wikipedia.org/wiki/PH)). В результате декарбоксилирования высвобождаются также первичные амины:

* H2N-(CH2)4-CHNH2-COOH ([лизин](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BD)) → H2N-(CH2)4-CH2NH2 (кадаверин) + CO2

Выделяют так называемое *окислительное дезаминирование* (наиболее распространённый вид дезаминирования, в результате которого [NAD](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D1%83%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%B4)[(P)](http://ru.wikipedia.org/wiki/NADP) восстанавливается до NAD(P)H2) и *гидролитическое дезаминирование*, при котором [аминогруппа](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%BF%D0%BF%D0%B0) аминокислоты заменяется на [гидроксильную](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%93%D0%B8%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%BF%D0%BF%D0%B0&action=edit&redlink=1).

Также некоторые аминокислоты [трансаминируются](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5) путём перемещения аминогруппы аминокислоты на 2-[оксикислоту](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D1%8B) (в результате этого процесса также происходит дезаминирование аминокислот, кроме этого синтезируются те аминокислоты, которые бактерии не могут синтезировать путём аминирования ионами аммония).

Образовавшиеся в результате дезаминирования и декарбоксилирования продукты могут как окисляться микроорганизмами с целью получения энергии в виде [АТФ](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%A2%D0%A4), так и участвовать в реакциях промежуточного обмена.

**18.** **Экзогенные и эндогенные субстраты детоксикации. Реакции гидроксилирования (микросомальная система окисления) и конъюгации.** Детоксикация ядовитых метаболитов и чужеродных соединений (ксенобиотиков) протекает в гепатоцитах в две стадии. Реакции первой стадии катализируются монооксигеназной системой, компоненты которой встроены  в мембраны эндоплазматического ретикулума. Реакции окисления, восстановления или гидролиза являются первой стадией  в системе выведения из организма гидрофобных молекул. Они превращают вещества в полярные водорастворимые метаболиты.

Основной фермент гемопротеид [цитохромы Р-450](http://www.kirensky.ru/books/Databank/282.hin). К настоящему времени выявлено множество изоформ этого фермента и отнесено, в зависимости от их свойств и выполняемых функций, к нескольким семействам. У млекопитающих идентифицировано 13 подсемейств цх Р-450, условно считается, что ферменты семейства I-IV  участвуют в биотрансформации ксенобиотиков, остальные метаболизируют эндогенные соединения (стероидные гормоны, простатагландины, жирные кислоты и др.).

Важным свойством цх Р-450 является способность к индукции под действием экзогенных субстратов, что легло в основу классификации изоформ в зависимости от индуцируемости тем или веществом определенной химической структуры.

На первой стадии биотрансформации происходит образование или высвобождение гидрокси-, карбоксильных, тиоловых и аминогрупп, которые являются гидрофильными, и молекула может подвергаться дальнейшему превращению и выведению из организма. В качестве кофермента используется НАДФН. Кроме цх Р-450, в первой стадии биотрансформации принимают участие цх *b5* и цитохромредуктаза.

Многие лекарственные вещества, попадая в организм, превращаются на первой стадии биотрансформации в активные формы и оказывают необходимый лечебный эффект. Но часто ряд ксенобиотиков не детоксицируется, а наоборот токсифицируется с участием монооксигеназной системы и становится более реакционноспособным.

Продукты метаболизма чужеродных веществ, образовавшихся на первой стадии биотрансформации, подвергаются дальнейшей детоксикации с помощью ряда реакций второй стадии.  Образующиеся  при этом соединения менее полярны и в связи с этим легко удаляются из клеток. Преобладающим является процесс конъюгации, катализируемый глутатион-S-трансферазой, сульфотрансферазой и UDP-глюкуронилтрансферазой. Конъюгацию с глутатионом, приводящую к образованию меркаптуровых кислот, принято рассматривать в качестве основного механизма детоксикации.

[Глутатион](http://www.kirensky.ru/books/Databank/092.hin) (ведущий компонент редокс-буфера клетки) представляет собой соединение, содержащее реактивную тиоловую группу.  Большая его часть находится в восстановленной форме (GSH) и играет центральную роль в инактивации токсических и реактивных продуктов. Восстановление окисленного  глутатиона осуществляет фермент - глутатионредуктаза, используя как кофермент НАДФН. Коньюгаты с глутатионом, серной и глюкуроновой кислотами выводятся из организма преимущественно с мочой.

 **19.** **Обезвреживание этанола в печени.**

Основным местом метаболической трансформации этанола является печень, в этом процессе может также принимать участие эпителий желудка. Этанол дегидрируется *алкогольдегидрогеназой* в этаналь (ацетальдегид), а затем *альдегиддегидрогеназой* переводится в ацетат. Уксусная кислота в реакции, катализируемой *ацетат-КоА-лигазой* (тиокиназой) в присутствии АТФ, превращается в ацетил-КоА (ацетил-СоА). Следует отметить, что весь процесс промежуточного метаболизма хорошо согласован. Наряду с цитоплазматической алкогольдегидрогеназой в метаболизме этанола принимают ограниченное участие каталаза и "индуцибельная" *микросомальная алкогольоксидаза.*

Скорость трансформации этанола в печени лимитируется главным образом активностью алкогольдегидрогеназы. Другим лимитирующим фактором является наличие НАД+. Максимальная скорость реакции наблюдается даже при небольших концентрациях этанола. Поэтому уровень этанола в организме понижается с постоянной скоростью (расщепление этанола — реакция нулевого порядка).

*«Энергетическая ценность»* этанола составляет 29,4 кДж/г (7 ккал/г). Поэтому алкогольные напитки обеспечивают организм значительной частью энергоресурсов (особенно при алкоголизме).

Хотя исследование механизма действия этанола на организм представляется крайне актуальным, этот вопрос все еще остается недостаточно изученным. Вместе с тем действие больших количеств этанола напоминает действие наркотика, что можно объяснить прямым воздействием этанола на мембраны нейронов.

 **20.** **Холестаз. Возможные причины развития. Нарушения обмена веществ при холестазе. Лабораторные мааркеры холестаза.**

**Холестатический синдром**— уменьшение поступления [жёлчи](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D1%91%D0%BB%D1%87%D1%8C_%D1%87%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B5%D0%BA%D0%B0) в [двенадцатиперстную кишку](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%B0%D0%B4%D1%86%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%82%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%B8%D1%88%D0%BA%D0%B0_%D1%87%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B5%D0%BA%D0%B0) из-за нарушения её образования, экскреции или выведения вследствие патологических процессов, которые могут быть локализованны на любом участке от синусоидальных мембран [гепатоцитов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D1%8B) до [фатерова (дуоденального) соска](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D1%8C%D1%88%D0%BE%D0%B9_%D1%81%D0%BE%D1%81%D0%BE%D1%87%D0%B5%D0%BA_%D0%B4%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%B0%D0%B4%D1%86%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%82%D0%BD%D0%BE%D0%B9_%D0%BA%D0%B8%D1%88%D0%BA%D0%B8). Во многих случаях холестаза механическая блокада желчевыводящей системы, ведущая к [механической желтухе](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%B5%D0%BB%D1%82%D1%83%D1%85%D0%B0#.D0.96.D0.B5.D0.BB.D1.82.D1.83.D1.85.D0.B0_.D0.BC.D0.B5.D1.85.D0.B0.D0.BD.D0.B8.D1.87.D0.B5.D1.81.D0.BA.D0.B0.D1.8F), отсутствует.

Холестатический синдром подразделяется на внутрипечёночный и внепечёночный.

***Внутрипечёночный*** связан с нарушениями синтеза компонентов [жёлчи](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D1%91%D0%BB%D1%87%D1%8C_%D1%87%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B5%D0%BA%D0%B0) и их поступлением в жёлчные капилляры. *Причины:* внутриутробная инфекция, [сепсис](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D0%BF%D1%81%D0%B8%D1%81), эндокринные расстройства ([гипотиреоз](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%80%D0%B5%D0%BE%D0%B7)), хромосомные расстройства (трисомия 13,17/18), лекарственная терапия, врождённые нарушения метаболизма ([галактоземия](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B0%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%BE%D0%B7%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F), [муковисцидоз](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%81%D1%86%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%B7), недостаточность альфа1-антитрипсина), семейные синдромы ([синдром Алажилля](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC_%D0%90%D0%BB%D0%B0%D0%B6%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D1%8F) и др.).

***Внепечёночный*** связан с нарушением пассажа по желчевыводящим путям в связи с нарушением структуры и функции желчевыводящей системы: [атрезия желчевыводящих путей](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%82%D1%80%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%8F_%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D1%87%D0%B5%D0%B2%D1%8B%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%8F%D1%89%D0%B8%D1%85_%D0%BF%D1%83%D1%82%D0%B5%D0%B9), [киста холедоха](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B0_%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D0%BE%D1%85%D0%B0), другие аномалии желчевыводящих путей, [холедохолитиаз](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D0%BE%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B8%D0%B0%D0%B7&action=edit&redlink=1), сдавление протоков, [синдром сгущения жёлчи](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A1%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC_%D1%81%D0%B3%D1%83%D1%89%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D0%B6%D1%91%D0%BB%D1%87%D0%B8&action=edit&redlink=1), [дискинезия желчевыводящих путей](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%8F_%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D1%87%D0%B5%D0%B2%D1%8B%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%8F%D1%89%D0%B8%D1%85_%D0%BF%D1%83%D1%82%D0%B5%D0%B9).

**Лабораторные признаки холестаза**

* повышение уровня [билирубина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%80%D1%83%D0%B1%D0%B8%D0%BD) (конъюгированного) в крови
* повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови (особенно печёночного изофермента)
* повышение активности гамма-глутамил-транспептидазы (γ-ГТП) в крови
* повышение активности лейцинаминопептидазы (ЛАА) в крови
* повышение активности 5-нуклеозидазы в крови
* повышение уровня [холестерина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD) в крови
* повышение уровня [жёлчных кислот](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%B5%D0%BB%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D1%8B) в крови
* повышение уровня меди в крови
* повышение уровня [уробилиногена](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%B5_%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B0) в моче

Необходимо иметь в виду, что на многие показатели могут оказывать влияние иные чем холестаз изменения в организме, в связи с чем изолированная их интерпретация может быть ошибочной. Следует также отметить, что стандартные биохимические методы исследования крови позволяют выявить признаки холестаза при замедлении пассажа жёлчи не менее чем на 20 %, в связи с чем их нельзя считать ранними признаками

Выраженность симптоматики в целом и отдельных признаков холестаза может значительно варьировать при различных заболеваниях от минимальной до высокой.

Дополнительным признаком холестаза является наличие густой жёлчи (билиарного сладжа) в просвете жёлчного пузыря. Достоверно подтвердить наличие холестаза можно при помощи гепатобилиарной сцинтиграфии по замедлению поступления радиофармпрепарата в двенадцатиперстную кишку.