

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
«NICOLAE TESTEMIȚANU»**

БИОХИМИЯ КРОВИ

**Svetlana Protopop
doctor în științe medicale,
conferențiar universitar**

Химический состав крови

Общий объем крови – 5-6 л

- Плазма – 55%
- Форменные элементы – 45%:
 - Эритроциты
 - Лейкоциты
 - Тромбоциты

Плазма

Сухой остаток
8-10%

Вода
90-92%

Органические вещества

Минеральные вещества

Азотсодержащие вещества

Безазотистые вещества

Катионы

Анионы

Белковые вещества

Небелковые вещества

Функции крови

1. Транспортная:

- Транспорт O_2 и CO_2
- Трофическая (от кишечника к тканям)
- Выделительная (от органов к почкам)
- Транспорт веществ между тканями

2. Защитная:

- Клеточная (лейкоциты)
- Гуморальная (антитела)
- Свертывание крови

3. Гомеостатическая

- Водно-солевой баланс
- Кислотно-щелочной баланс
- Терморегуляция

Белки плазмы крови

Норма – 65-85 г/л

Функции:

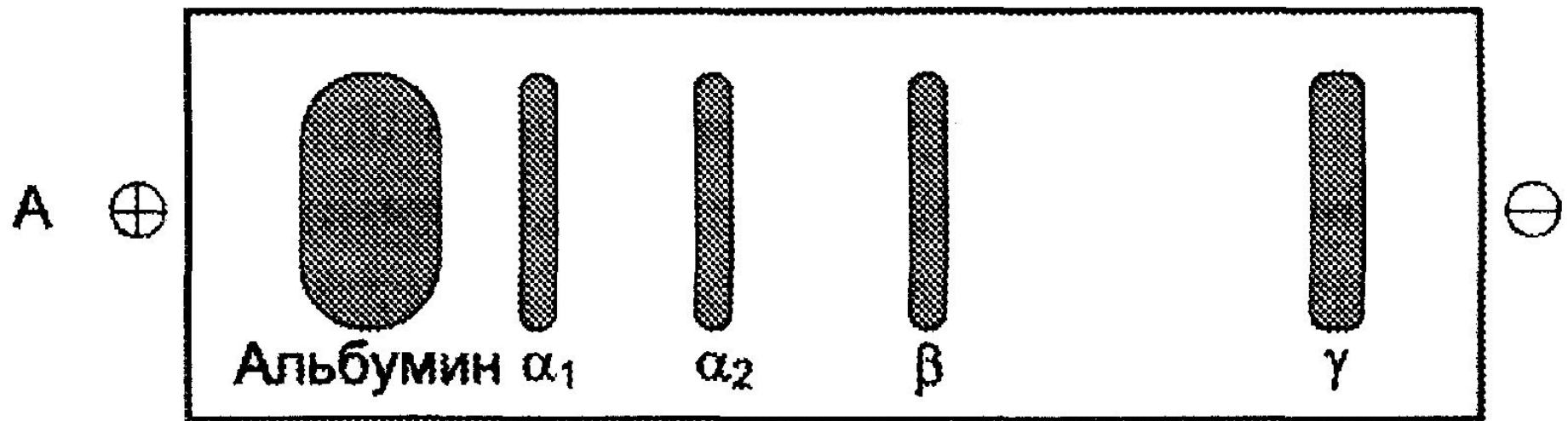
- Поддерживают онкотическое давление
- Транспортная
- Буферная
- Определяют вязкость крови
- Резерв аминокислот
- Защитная

Белки плазмы крови

Фракции белков (электрофорез в геле агарозы)

- Альбумины (55-65%)
- α_1 -глобулины (2-4%)
- α_2 -глобулины (6-12%)
- β -глобулины (8-12%)
- γ -глобулины (12-22%)

Электрофорез в геле агарозы



Белки плазмы крови

Альбумины

Транстиретин

Альбумин

Белки плазмы крови

α_1 -Глобулины

α_1 -Антитрипсин

ЛПВП

Протромбин

Транскортин

Кислый α_1 -
гликопротеин

Тироксинсвязываю-
щий глобулин

Белки плазмы крови

α_2 -Глобулины

Церулоплазмин

Антитромбин III

Гаптоглобин

α_2 -Макроглобулин

Ретинолсвязывающий белок

Витамин D связывающий белок

Белки плазмы крови

β -Глобулины

ЛПНП

Трансферрин

Фибриноген

Транскобаламин

Глобулин связыва-
ющий белок

С-реактивный белок

Белки плазмы крови

γ-Глобулины

IgG

IgA

IgM

IgD

IgE

Методы разделения белков плазмы крови

- Электрофорез в полиакриламидном геле – 12-17 фракций
- Иммуноэлектрофорез – 30 фракций

Белки плазмы крови

- Большая часть белков плазмы синтезируется в печени
- Иммуноглобулины – В-лимфоциты
- Пептидные гормоны – эндокринные железы
- За исключением альбумина, белки плазмы крови являются гликопротеинами

Изменения содержания белков плазмы крови

- **Гиперпротеинемии:**
- Относительные (обезвоживание)
- Абсолютные (за счет гама-глобулинов)
- **Парапротеинемии** – появление в крови аномальных белков (миеломная болезнь белки Бенс-Джонса), макроглобулинемия Вальденстрема)
- **Гипопротеинемии** (нефротический синдром, цирроз печени)
- **Диспротеинемии** – изменение процентного соотношения белковых фракций

Альбумин α_1 α_2 β γ -глобулин

а  Норма

б  Нефротический синдром

в  Гипогаммаглобулинемия

г  Цирроз печени

д  Недостаток α_1 -антитрипсина

е  Гипергаммаглобулинемия

Белки острой фазы воспаления

- С-реактивный белок
- α_1 -антитрипсин
- Гаптоглобин
- α_1 -кислый гликопротеин
- Фибриноген
- Транстиретин (преальбумин)

Ферменты плазмы крови

Функциональная классификация

- Секреторные
- Индикаторные
- Экскреторные

Секреторные ферменты

- Синтезируются в печени или в других органах
- В норме выделяются в кровь, где проявляют активность.
- В норме их активность в плазме высокая.
- При поражении печени (нарушение синтеза ферментов) их активность в плазме уменьшается.
- Факторы свертывания крови
- Сывороточная холинэстераза
- ЛХАТ

Индикаторные ферменты

- Синтезируются и проявляют активность в определенных органах и тканях.
- В норме их активность в крови низкая.
- При поражении тканей, ферменты из клеток «вымываются» в кровь.
- Их активность в крови резко возрастает, являясь индикатором степени и глубины повреждения этих тканей.

Гепатоспецифические ферменты

- АлАТ и АсАТ
- Сорбитолдегидрогеназа
- Глутаматдегидрогеназа
- γ -глутамилтранспептидаза (γ -глутамилтрансфераза)
- Гистидаза
- Сорбитолдегидрогеназа
- Аргиназа
- Орнитинкарбамоилтрансфераза
- ЛДГ4 и ЛДГ5

Органоспецифические ферменты сердца

Острый инфаркт миокарда

- Фосфокреатинкиназа, изоформа MB
- АсАТ
- ЛДГ₁

Экскреторные ферменты

- Синтезируются в печени (лейцинаминопептидаза, щелочная фосфатаза и др.) или в поджелудочной железе (амилаза, липаза, трипсин и др.)
- В физиологических условиях эти ферменты выделяются в ЖКТ.
- В норме их активность в крови низкая.
- При патологических процессах печени, поджелудочной железы экскреция ферментов нарушается, а активность в плазме крови повышается.

Небелковые азотистые компоненты крови

- Нормальное содержание – 15–25 ммоль/л
- Мочевина (50%)
- Аминокислоты (25%)
- Мочевая кислота (4%)
- Креатин (5%)
- Креатинин (2,5%)
- Аммиак и индикан (0,5%)
- Другие небелковые вещества (полипептиды, нуклеотиды, нуклеозиды, глутатион, билирубин, холин, гистамин и др.).

Азотемия

повышение уровня небелкового азота в крови.

- **Ретенционная** – недостаточное выделение с мочой азотсодержащих продуктов.
1. **Почечная** – ослабление экскреторной функции почек (↑ мочевины).
 2. **Внепочечная** – тяжелая недостаточность кровообращения, снижение артериального давления, уменьшение почечного кровотока.

Азотемия

- **Продукционная** – избыточное поступление азотсодержащих продуктов в кровь, как следствие усиленного распада тканевых белков (воспаления, ранения, ожоги, кахексия).

Безазотистые органические компоненты крови

- Углеводы
- Липиды
- Органические кислоты
- Кетоновые тела

Гемостаз

3 этапа:

- Сосудистый – сокращение кровеносного сосуда и образование белого тромба (тромбоцитарная пробка).
- Образование фибринового сгустка (свертывание крови).
- Фибринолиз.

Факторы свертывания крови

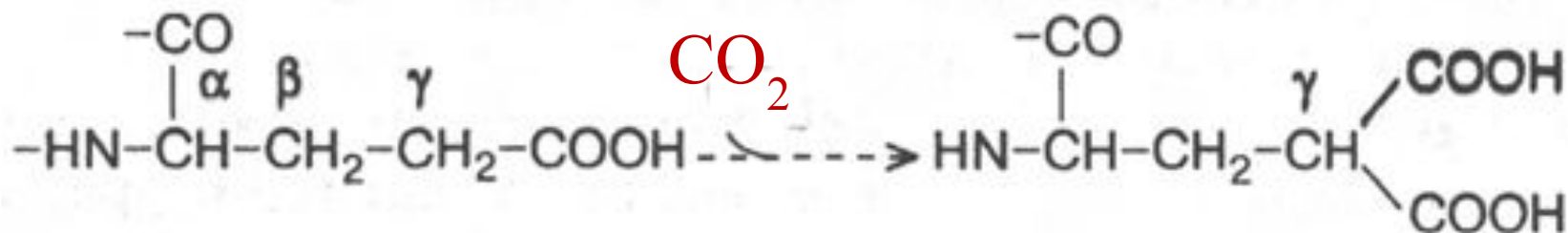
- Общая характеристика факторов
- Роль витамина К
- Механизмы свертывания

Общая характеристика факторов свертывания крови

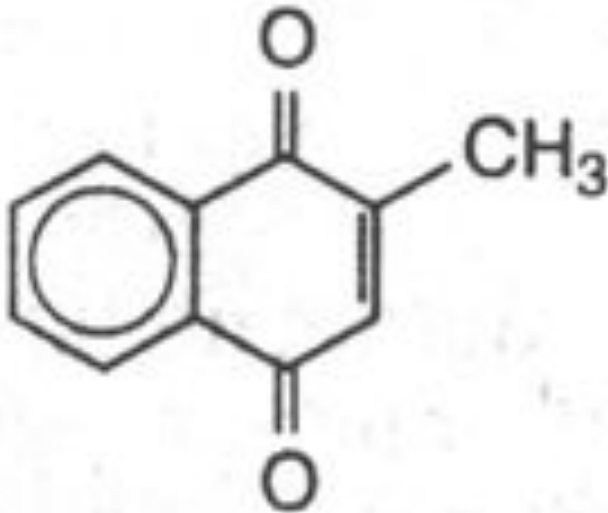
- Синтезируются в основном в печени в виде неактивных предшественников.
- Являются гликопротеинами.
- Активация происходит в крови частичным протеолизом.

Биологическая роль витамина К

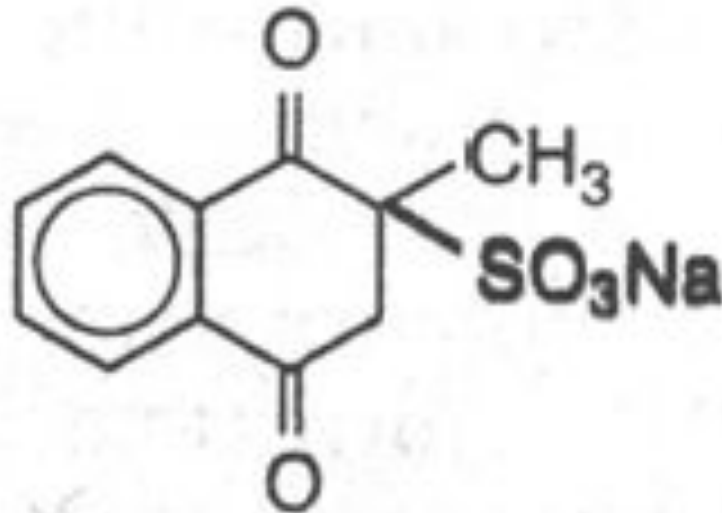
- Участвует в синтезе факторов свертывания крови (II, VII, IX, X).
- Витамин К является кофактором карбоксилазы глутаминовой кислоты, которая карбоксилирует остатки глутаминовой кислоты с образованием γ -карбоксиглутаминовой кислоты в составе перечисленных факторов.



Витамин К



Витамин К₃ (менадион)

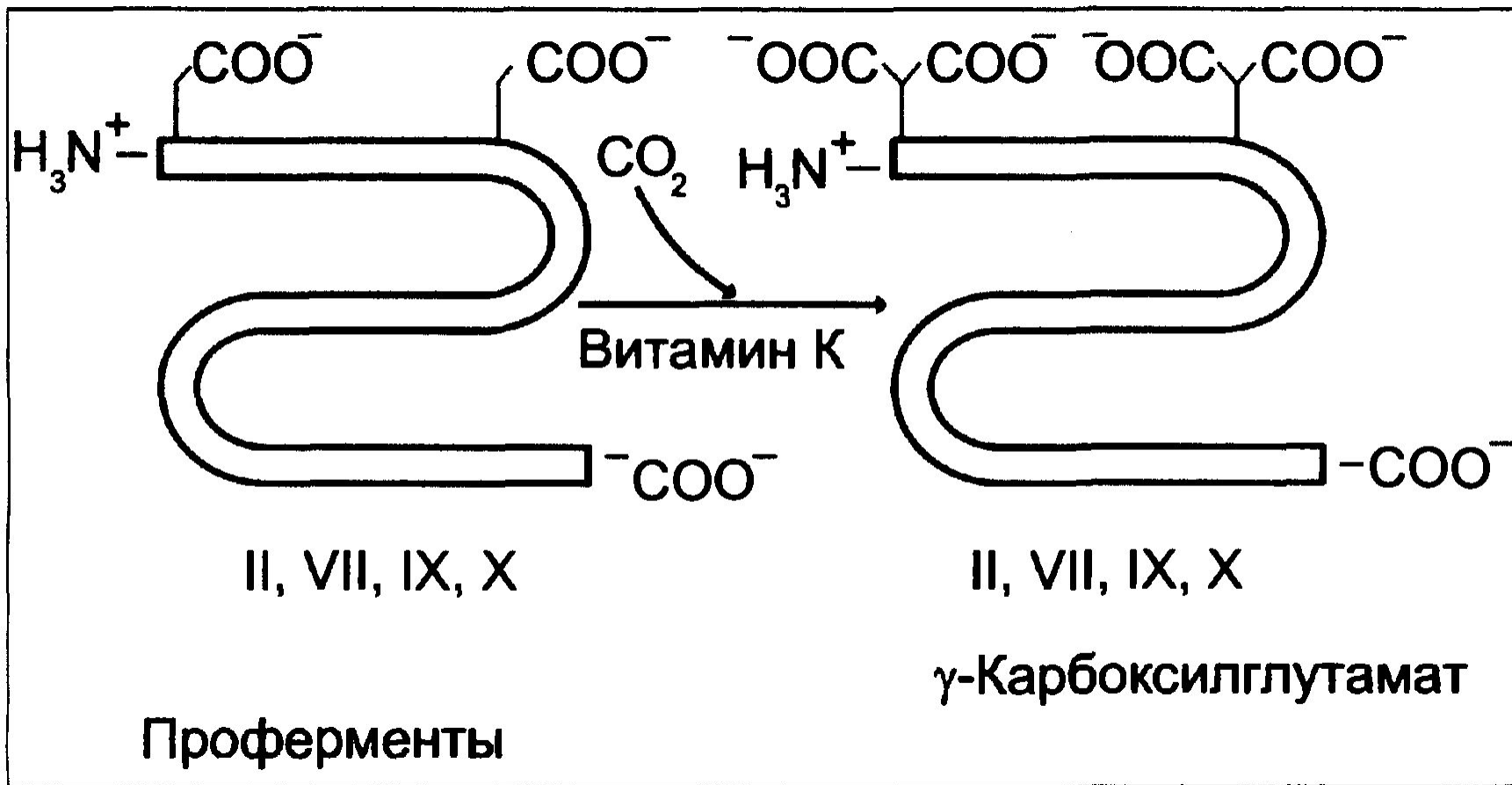


Викасол

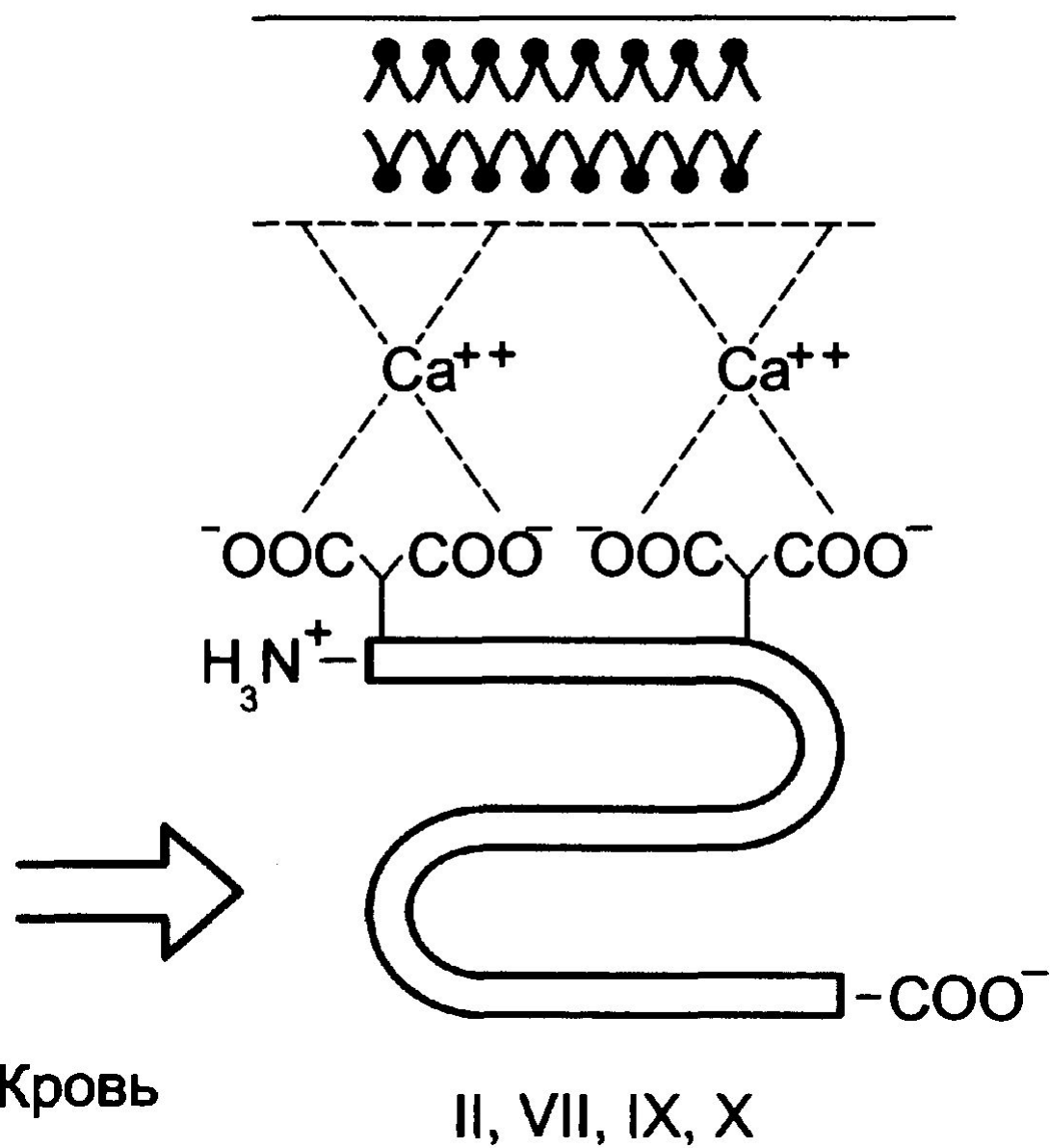
Витамин К₃, синтетический аналог витамина К, лишенный боковой цепи в положении 3, является провитамином. Нерастворим в воде.

Викасол – растворимое в воде производное витамина К₃, применяется в качестве антигеморрагического препарата.

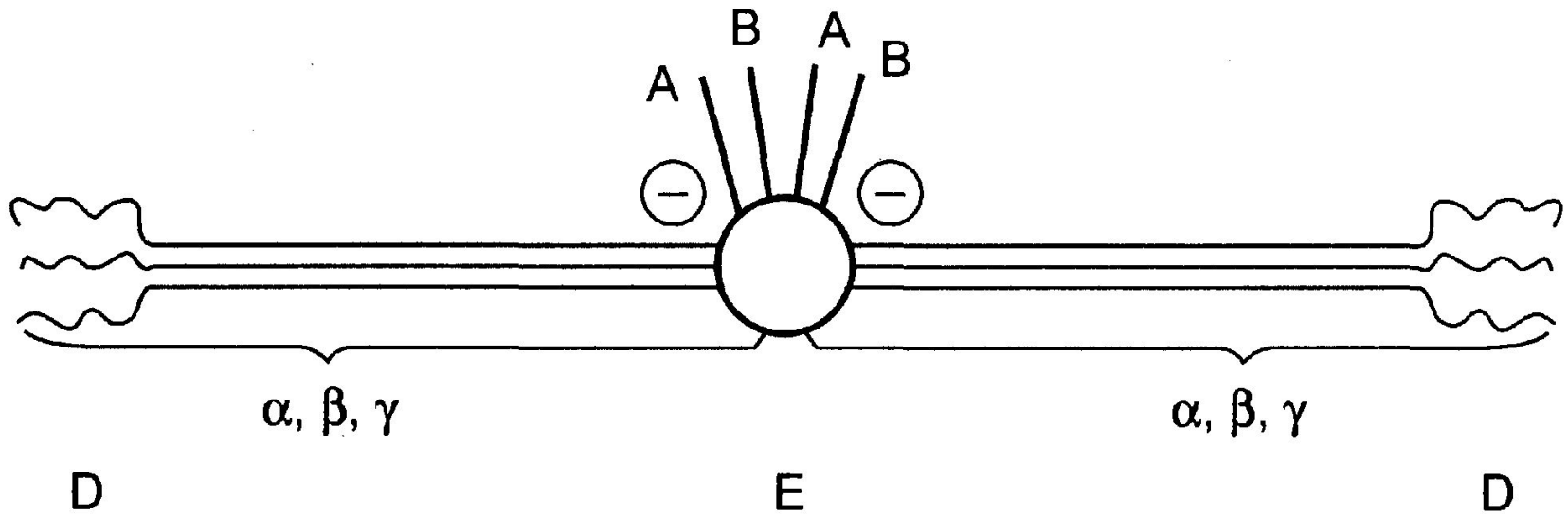
Биологическая роль витамина К

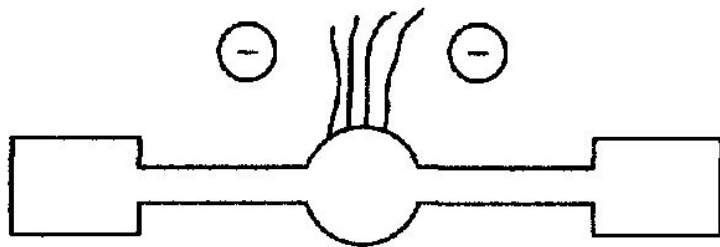


Фосфолипиды мембраны тромбоцитов

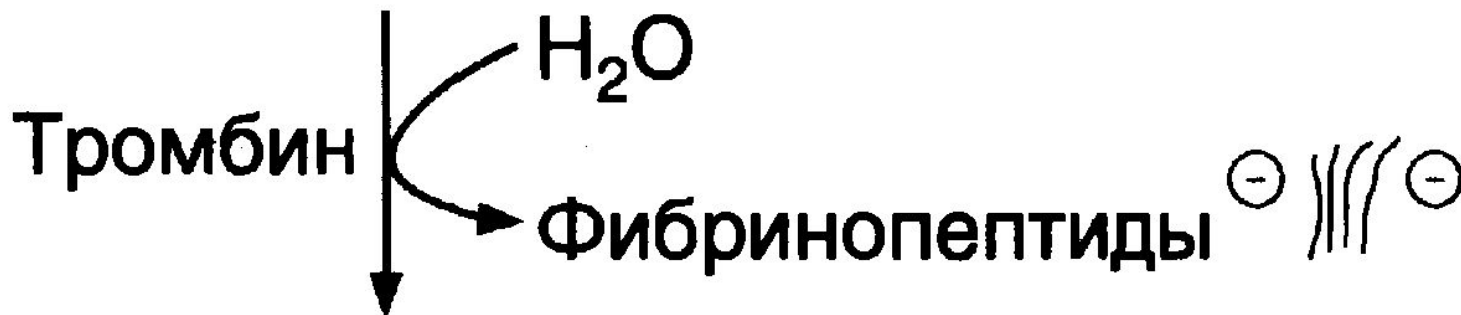


Фибриноген

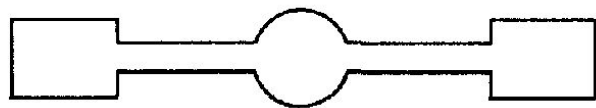




Фибриноген



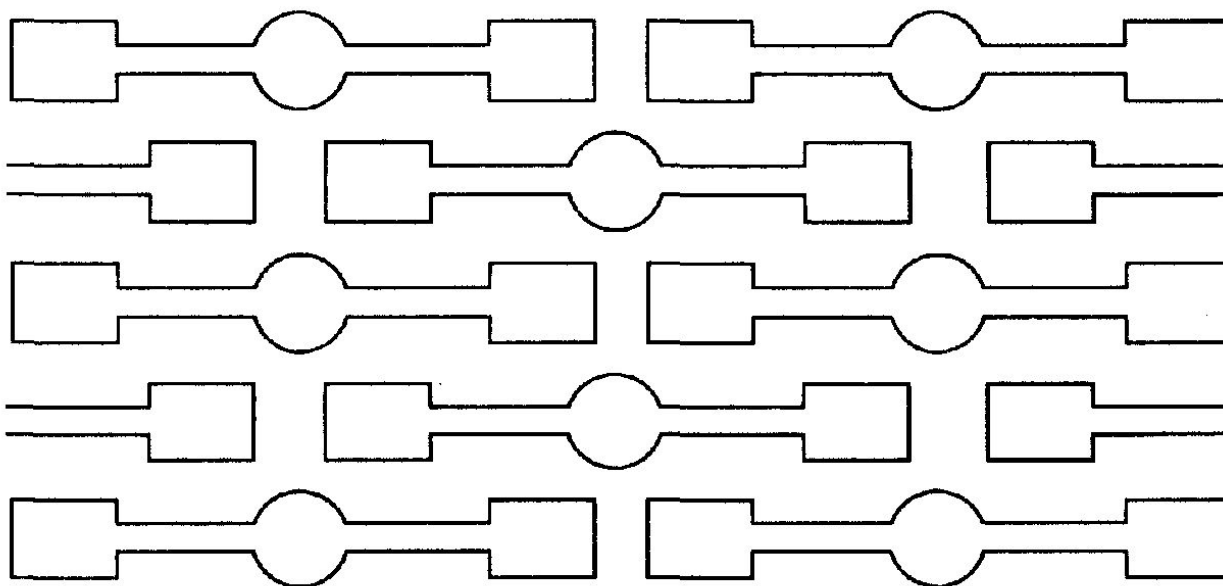
Фибрин-мономер



Фибрин-мономер

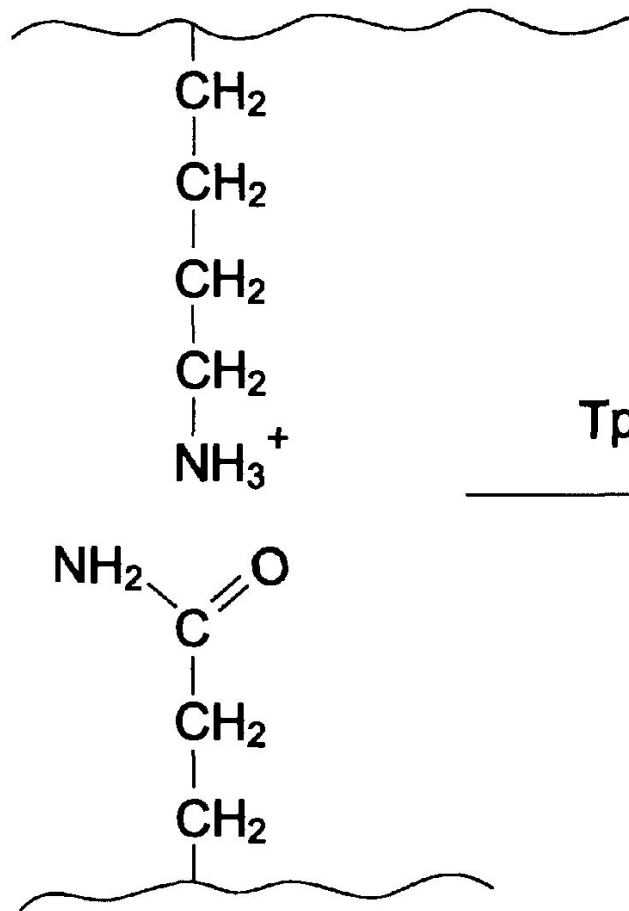


Агрегация



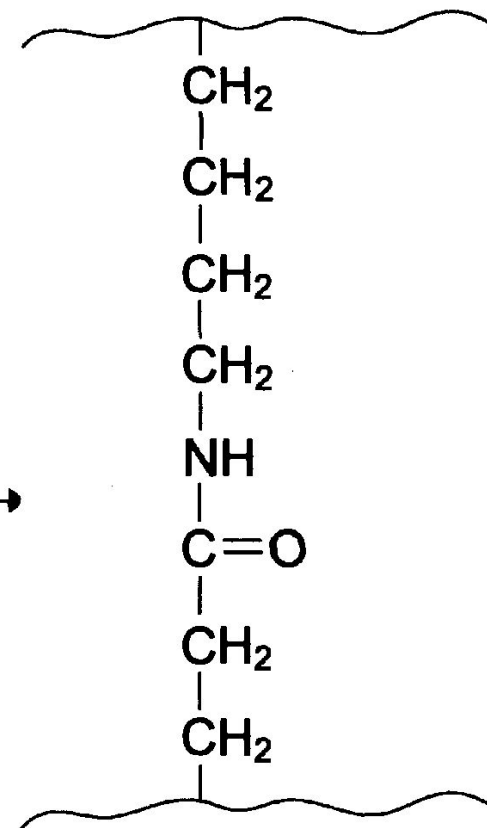
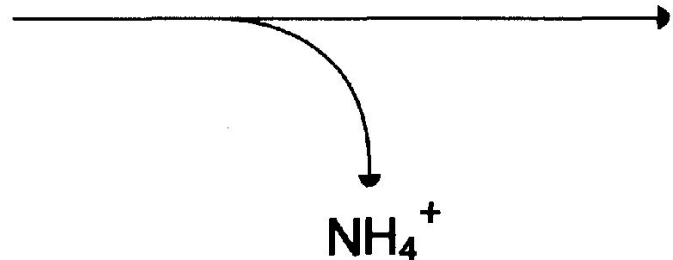
Гель фибрина

Фибрин-мономер (протофибрилла)



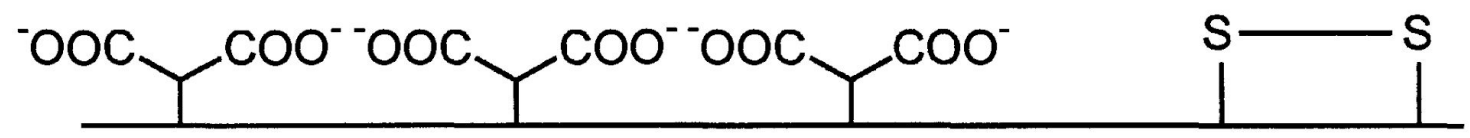
Фибрин-мономер (протофибрилла)

Трансглутамидаза

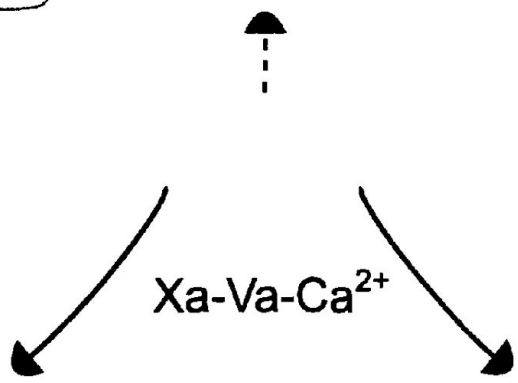


Гель фибрина

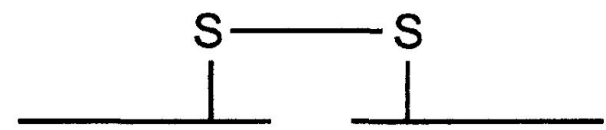
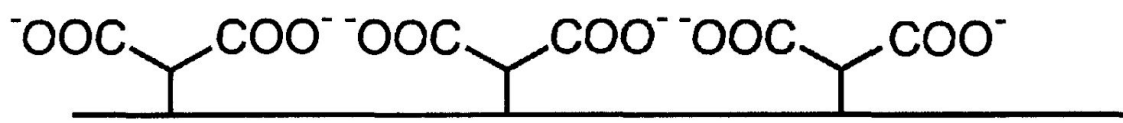
Протромбин (фактор II)



n остатков
карбоксиглутами-
новой кислоты



Тромбин (фактор IIa)



Гемофилии

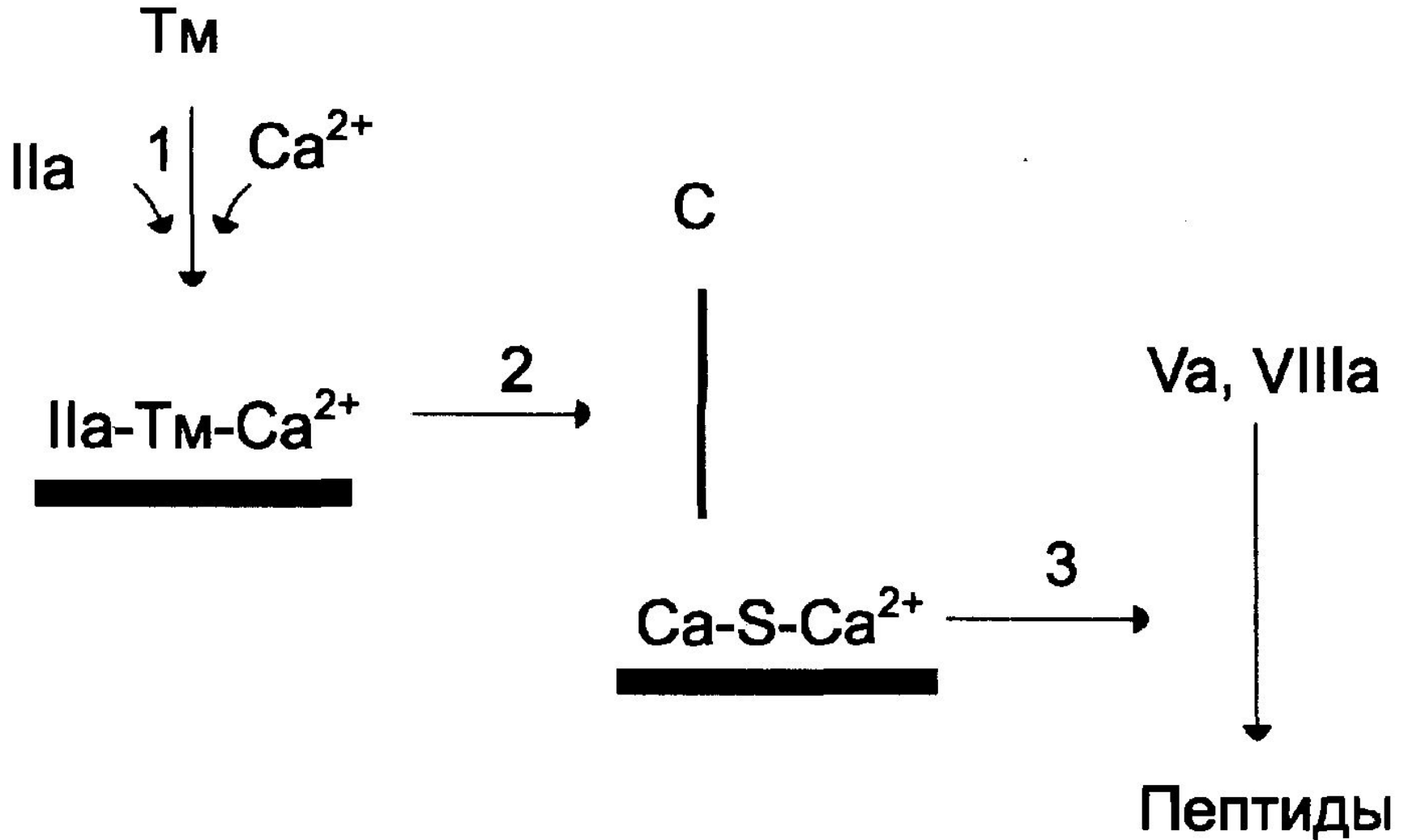
- Наследственные болезни, характеризующиеся повышенной кровоточивостью.
- Причина – недостаточность факторов свертывания крови.
- Гемофилия А – дефект гена VIII фактора, локализованного в X хромосоме.
- Рецессивный признак, болеют только мужчины.
- Гемофилия В – дефект гена IX фактора

Противосвертывающая система крови

Антикоагулянтная фаза - участвуют:

- Тромбин
- Тромбомодулин
- Белок С
- Белок S
- Факторы Va и VIHa

Противосвертывающая система



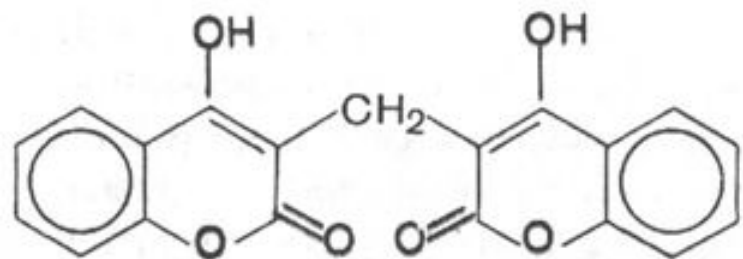
Противосвертывающая система крови

- Наследственный дефицит протеинов C и S ведет к снижению скорости инактивации факторов Va и VIIIa и сопровождается тромботической болезнью.
- Мутация гена фактора V (синтез фактора V, резистентного к белку C) приводит к тромбогенезу

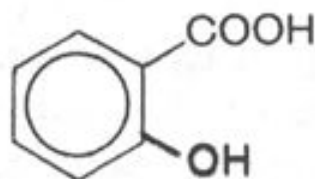
Ингибиторы ферментов свертывания крови

- Антитромбин III
- Гепарин
- α_2 -макроглобулин
- Анतिकонвертин
- α_1 -антитрипсин
- Наследственный дефицит антитромбина III – тромбозы и эмболии

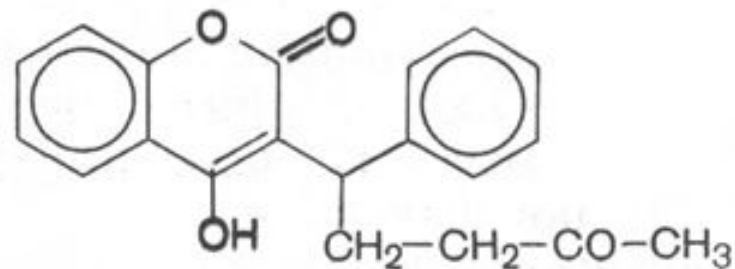
Антивитамины К – не прямые антикоагулянты



дикумарол



салициловая
кислота



варфарин

Конкурентные ингибиторы тромбообразования.

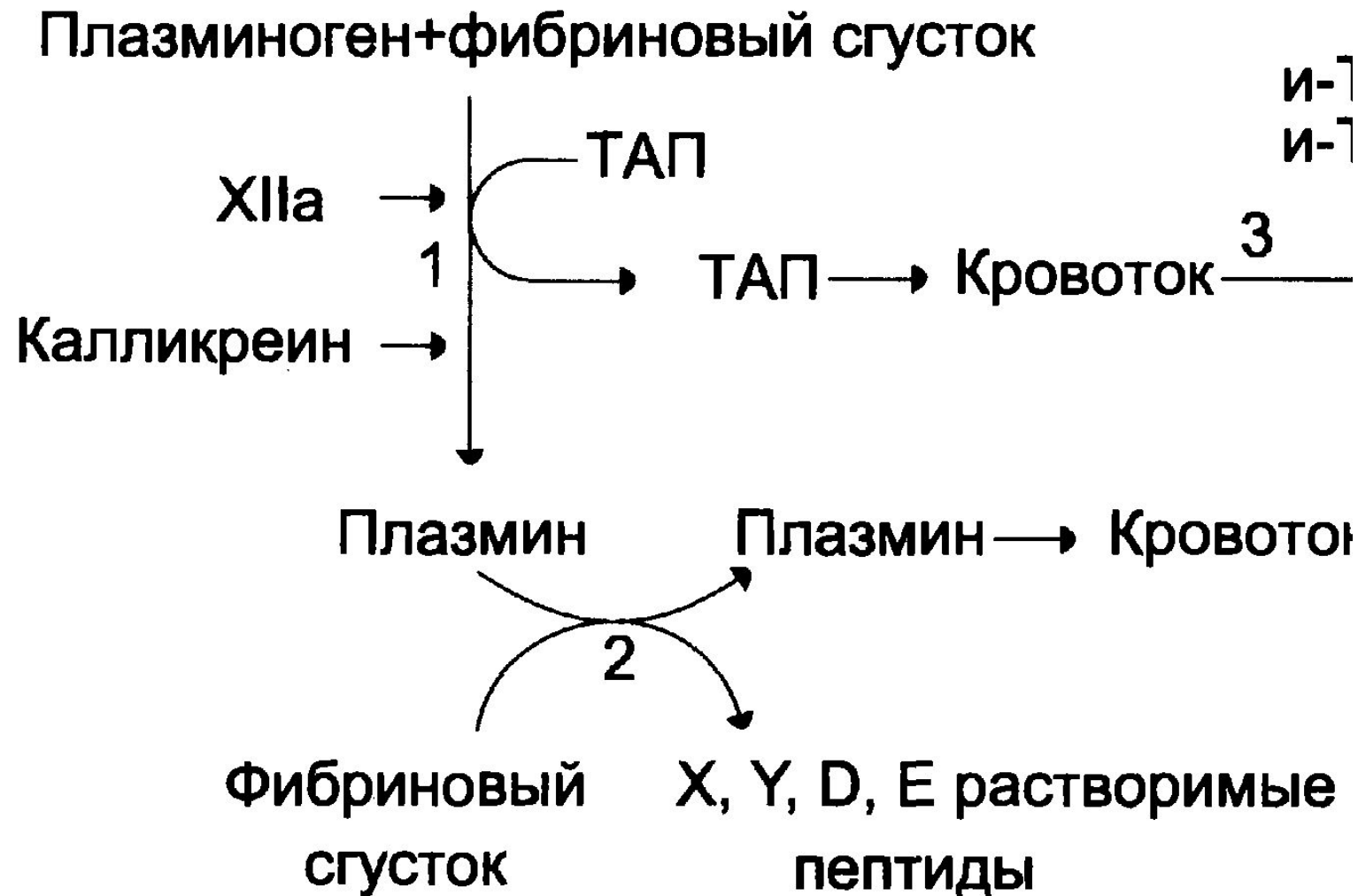
Являются непрямыми антикоагулянтами.

Используют для лечения болезней, характеризующихся повышенной свертываемостью крови (коронарные тромбозы, тромбофлебиты).

Фибринолиз

- Плазмин (фибринолизин)
- Синтезируется в печени, почках и костном мозге в виде плазминогена.
- Активаторы плазмина:
- Тканевый активатор плазминогена
- Урокиназа (почки, легкие)
- Стрептокиназа

Фибринолиз



Фибринолиз

- Тканевый активатор плазминогена, урокиназа и стрептокиназа используются при тромболитической терапии инфаркта миокарда, тромбозах вен и артерий.
- Снижение фибринолитической активности – тромбозы.

Тромбофилии

повышенная склонность к тромбообразованию и внутрисосудистому свертыванию.

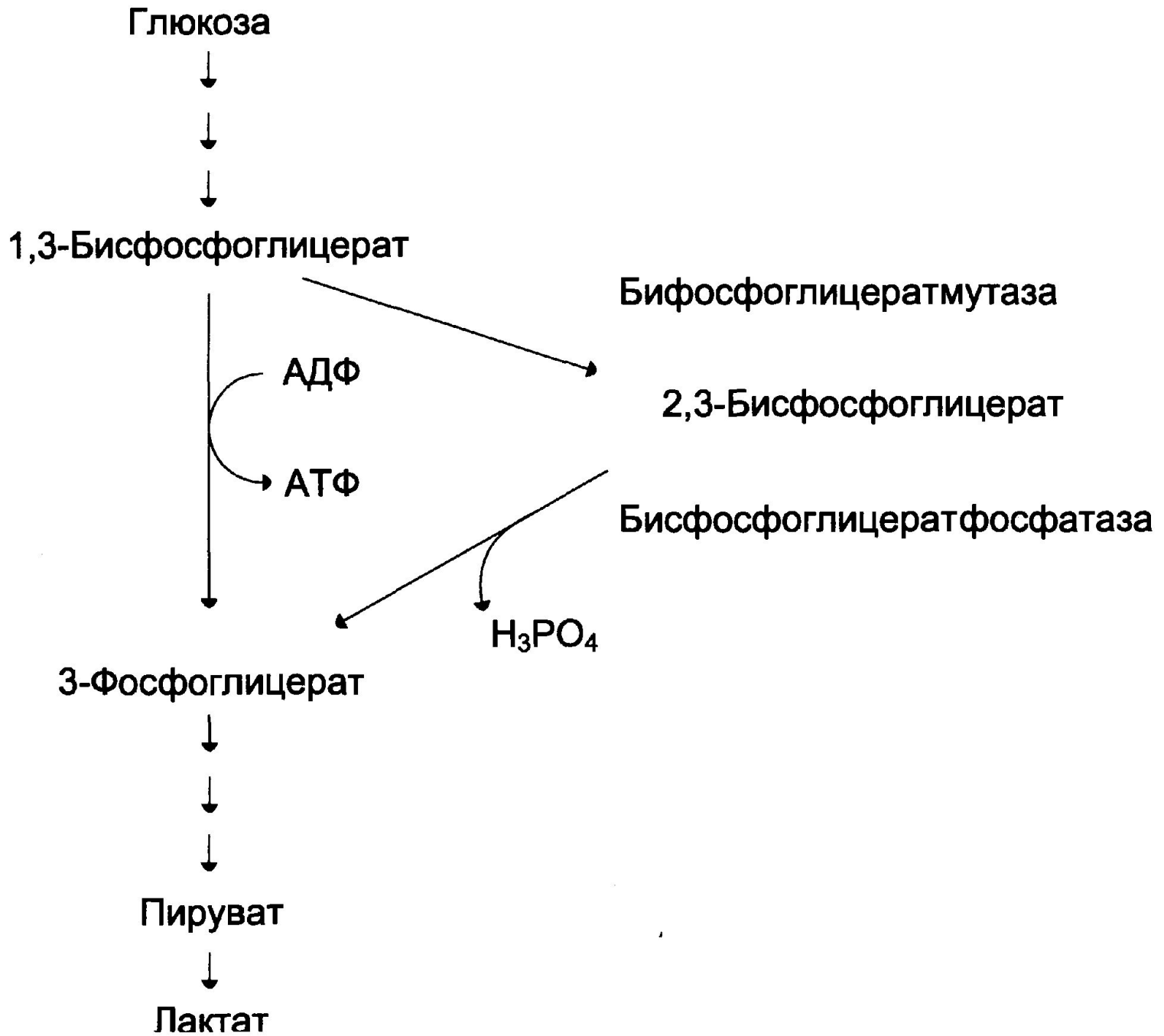
- Причины:
- Наследственный дефицит плазминогена.
- Снижение активности активаторов фибринолиза.
- Повышение активности ингибиторов фибринолиза.
- Снижение активности антикоагулянтной системы.

**ДЫХАТЕЛЬНАЯ
ФУНКЦИЯ КРОВИ.**

**БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ
КРОВИ И КИСЛОТНО-
ОСНОВНОЕ
РАВНОВЕСИЕ**

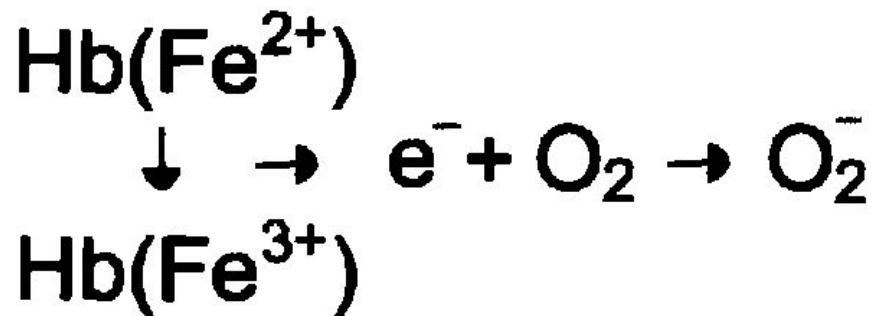
Особенности метаболизма эритроцитов

- Исключительное использование глюкозы в качестве энергетического материала:
- Анаэробный гликолиз (90% глюкозы).
- Пентозофосфатный путь (10% глюкозы) – образование НАДФН – для восстановления глутатиона.
- 2,3-бисфосфолицератный шунт (2,3-бисфосфолицерат является аллостерическим регулятором сродства гемоглобина к кислороду).



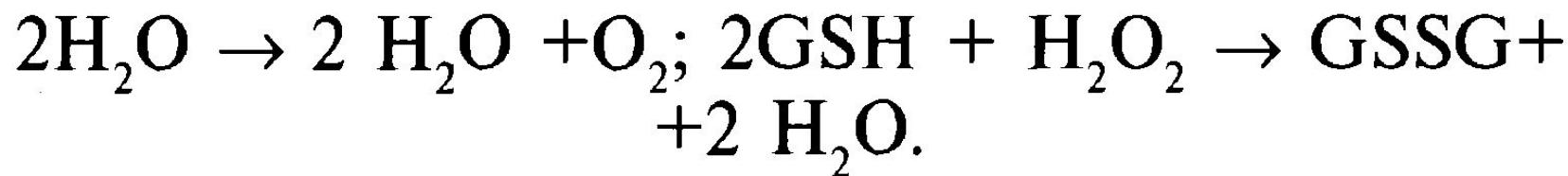
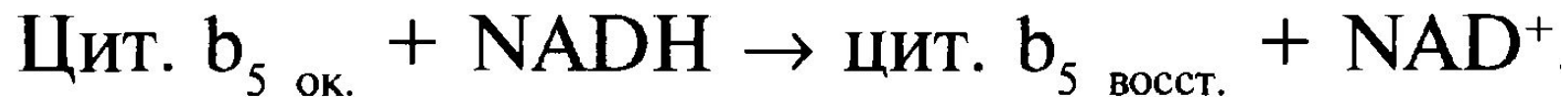
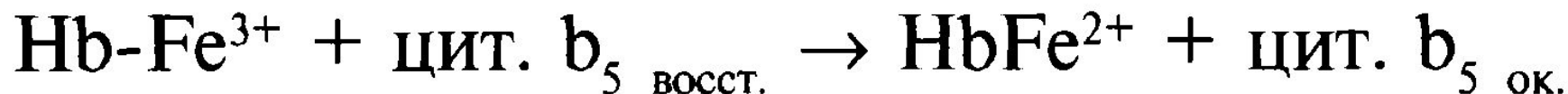
Обезвреживание активных форм кислорода в эритроцитах

Образование активных форм кислорода – окисление гемоглобина в метгемоглобин.



Обезвреживание активных форм кислорода в эритроцитах – метгемоглобинредуктазная система.

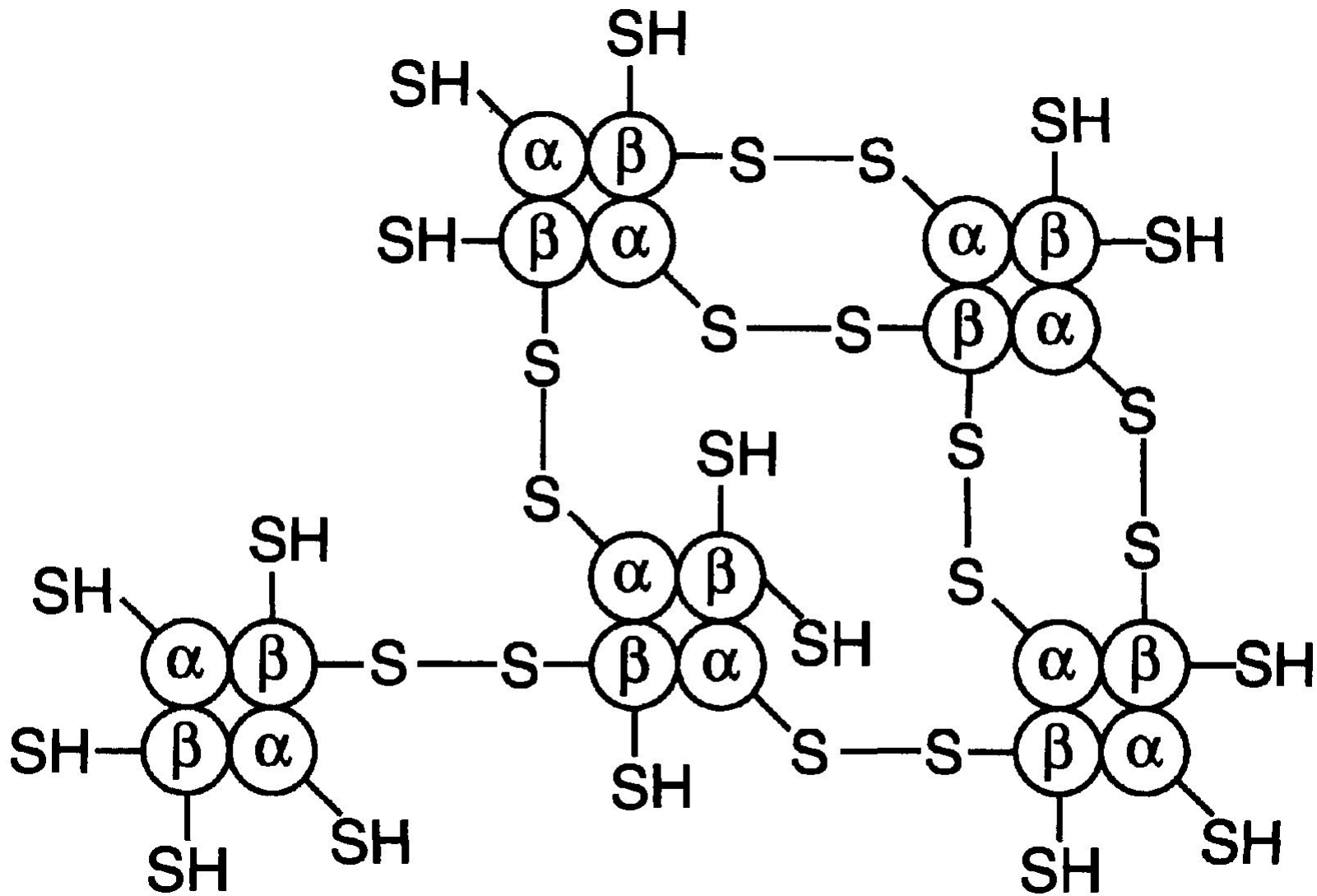
Обезвреживание активных форм кислорода в эритроцитах



Нарушения метаболизма эритроцитов

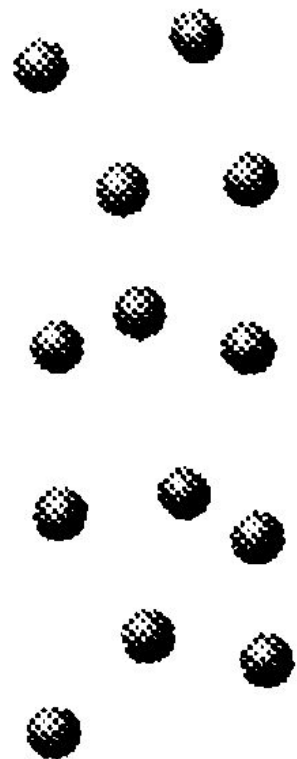
- Генетический дефект глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы – гемолиз.
- Генетические дефекты ферментов гликолиза – уменьшение образования АТФ и НАДН. Уменьшение АТФ → осмотический шок.
- Уменьшение НАДН → накопление метгемоглобина → образование активных форм кислорода.

Тельца Хайнца

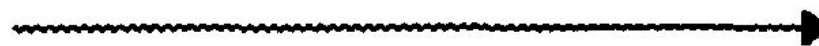


Гемоглобинопатии

- **Серповидноклеточная анемия – HbS**
(точечная мутация в 6-м положении β -цепи – Val вместо Glu).
- Молекулы дезоксигемоглобина ассоциируют \rightarrow образуются длинные микротрубчатые образования \rightarrow нарушение формы эритроцитов \rightarrow гемолиз.
- Анемия, желтуха, слабость, отставание в развитии.



Связывание молекул
дезоксигемоглобина S



с образованием
высокомолекулярной
нерастворимой
фибриллы



Молекулы Hb S

Гемоглобинопатии

- **Талассемии** – наследственные заболевания, обусловленные отсутствием или снижением скорости синтеза α - или β -цепей гемоглобина.
- Образуются тетрамеры гемоглобина, состоящие из одинаковых цепей.
- Нарушение транспорта кислорода.
- Ускоренный гемолиз – анемия.

Дыхательная функция крови

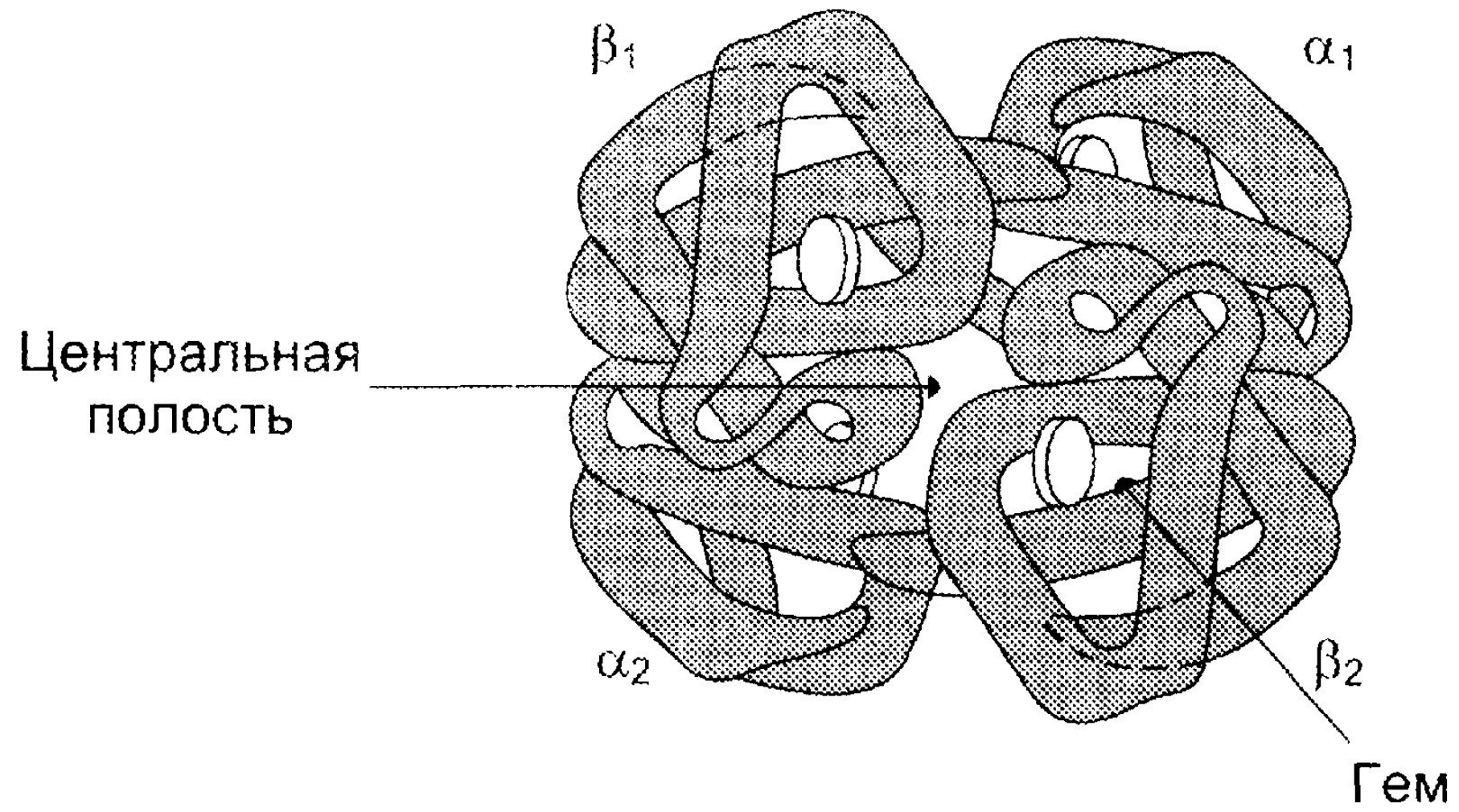
доставка кислорода от легких к тканям и углекислого газа от тканей к легким.

Транспортные формы кислорода

- **Оксигемоглобин**
- Растворенный в плазме – 3%
- **Транспортные формы CO_2**
- **Бикарбонатные ионы**
- Карбгемоглобин – 3-10%
- Растворенный – 6-7%

Гемоглобин

- Гемоглобин А ($2\alpha 2\beta$) – основной гемоглобин взрослого (98%).
- Гемоглобин А₂ ($2\alpha 2\delta$) – 2%.
- Гемоглобин А_{1с} – гликозилированный гемоглобин.
- Эмбриональный ($2\xi 2\varepsilon$).
- Фетальный ($2\alpha 2\gamma$).



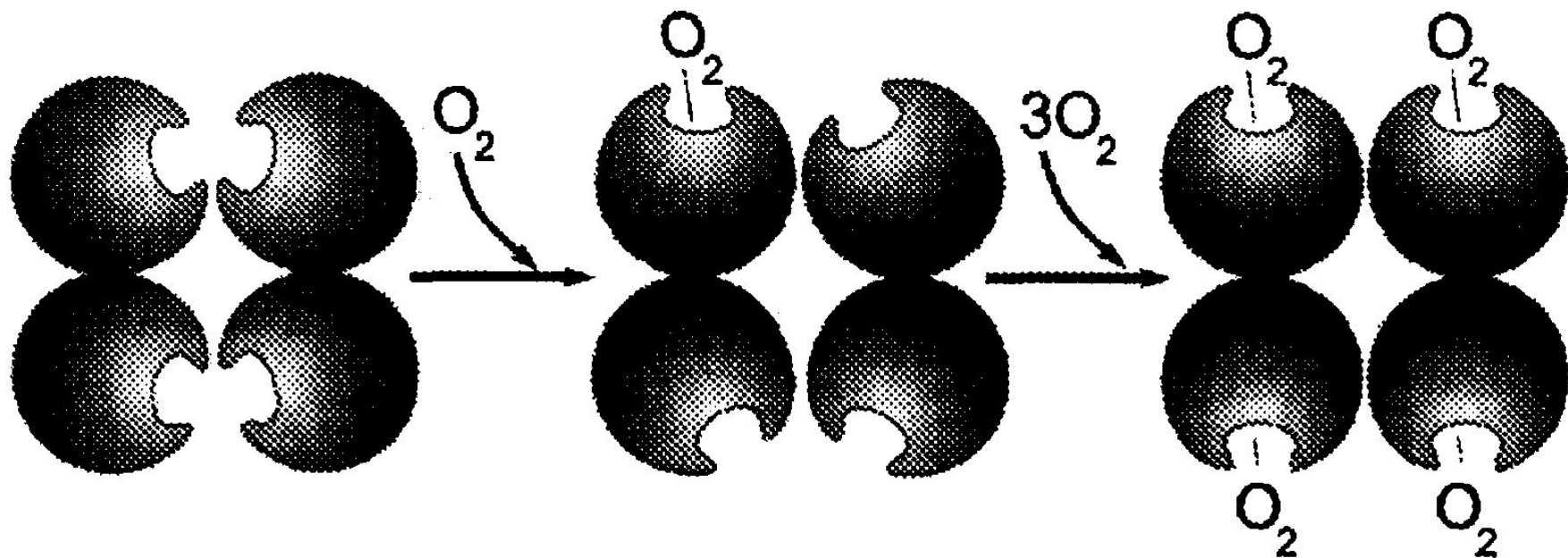
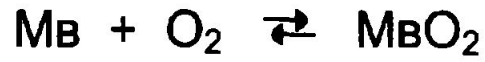
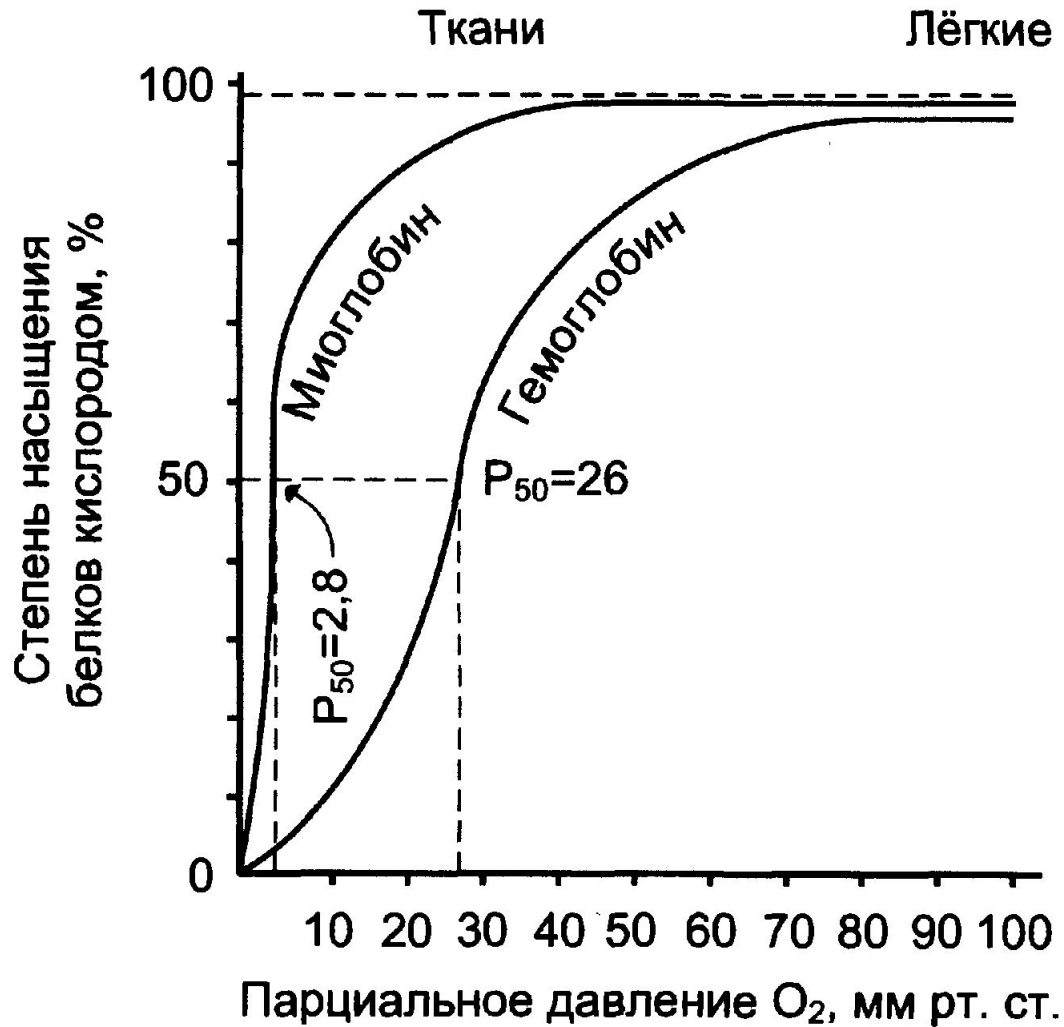


Рис. 1-34. Кооперативные изменения конформации протомеров гемоглобина при присоединении O_2 .



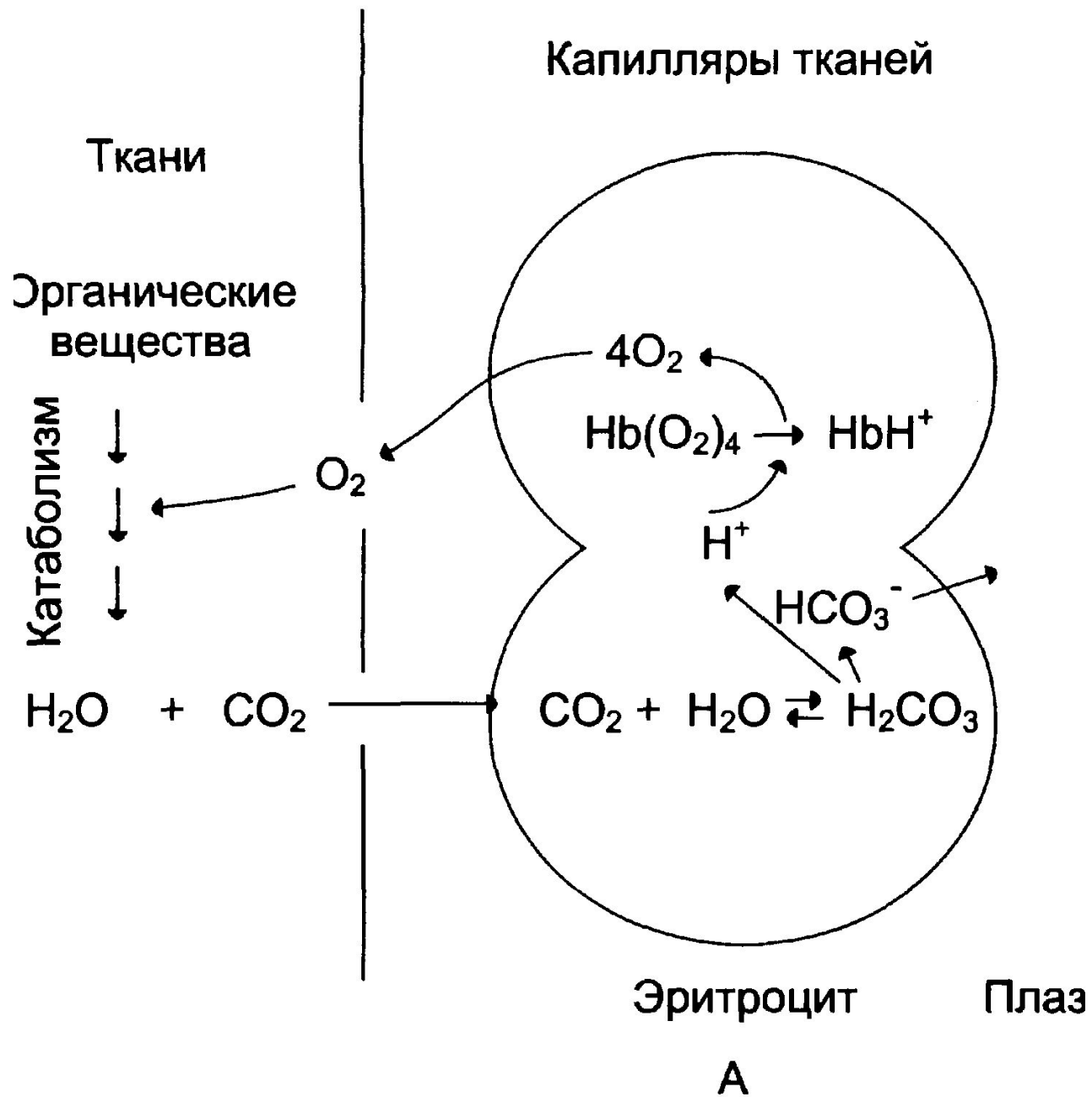
Дезоксимиоглобин Оксимиоглобин

Схема



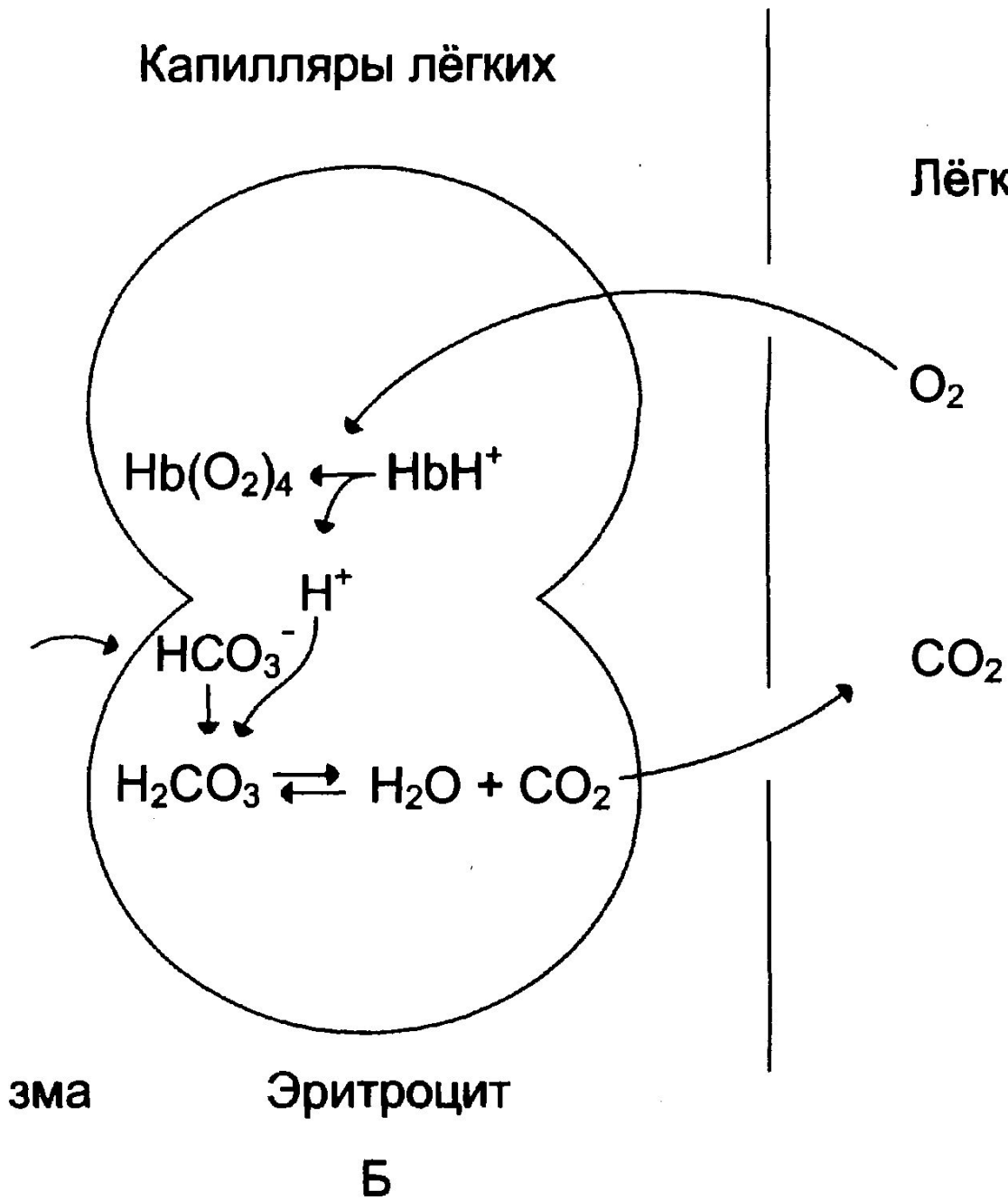
Факторы, регулирующие сродство гемоглобина к кислороду

- рН (эффект Бора) – ↓ рН снижает сродство гемоглобина к кислороду.
- Температура – ↑ температуры снижает сродство гемоглобина к кислороду.
- Концентрация 2,3-бисфосфоглицерата – отрицательный аллостерический модулятор сродства гемоглобина к кислороду.



Капилляры лёгких

Лёгкие



зма

Эритроцит

Б

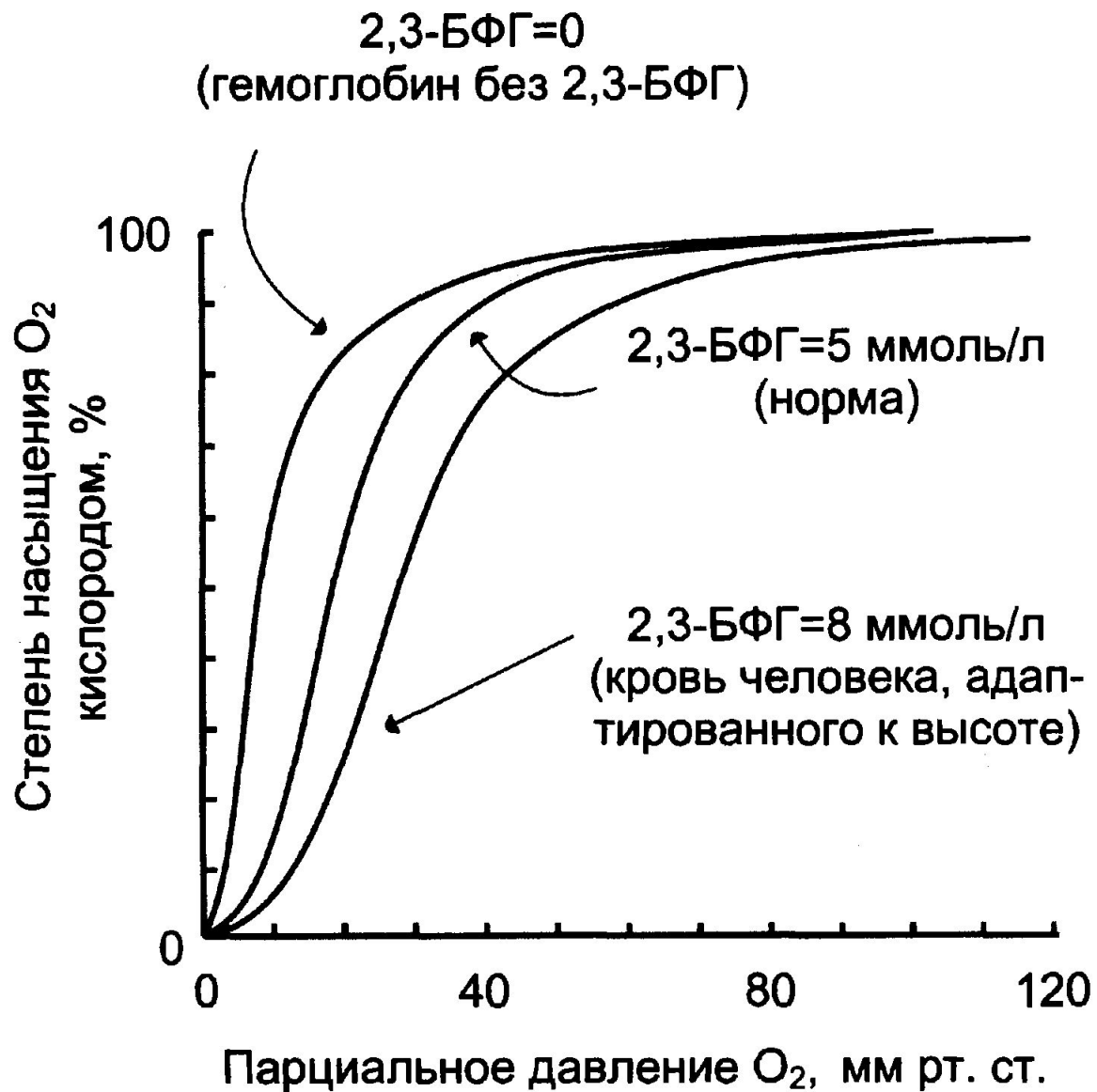


Рис. 1-39. Влияние различных концентраций 2,3-бифосфоглицерата на сродство гемоглобина к O_2 .

Гипоксии

- **Экзогенная** - вследствие понижения P_{O_2} во вдыхаемом воздухе.
- **Эндогенные** - при патологических процессах, нарушающих снабжение тканей кислородом при нормальном содержании его в окружающей среде:
 - ✓ дыхательный (легочный);
 - ✓ сердечно-сосудистый (циркуляторный);
 - ✓ кровяной (гемический);
 - ✓ тканевый (гистотоксический);
 - ✓ Смешанный.

Экзогенная гипоксия

- подъем на высоту;
- аварии в шахтах;
- неполадки в системе кислородообеспечения кабины летательного аппарата, в подводных лодках;
- во время операций при неисправности наркозной аппаратуры;
- гипоксемия, т.е. уменьшается PO_2 в артериальной крови и снижается насыщение гемоглобина кислородом.

Дыхательный тип гипоксии

- Причина – альвеолярная гиповентиляция:
- воспалительный процесс;
- инородные тела;
- спазм;
- отек легкого;
- пневмония и т.д.
- Снижаются P_{O_2} в альвеолярном воздухе и напряжение кислорода в крови, в результате чего уменьшается насыщение гемоглобина кислородом.

Сердечно-сосудистый тип гипоксии

Причина - нарушения кровообращения.

Проявления:

- нормальные напряжение и содержание кислорода в артериальной крови;
- снижение этих показателей в венозной крови;
- высокая артериовенозная разница по кислороду.

Кровяной тип гипоксии

Причины:

- Уменьшение кислородной емкости крови при анемиях (уменьшение количества эритроцитов или резкое понижение содержания гемоглобина в эритроцитах);
- отравление оксидом углерода (образование карбоксигемоглобина) и метгемоглобинообразователями (метгемоглобинемия);
- Генетические аномалии гемоглобина.

Тканевый тип гипоксии

Причина: нарушение способности тканей поглощать кислород из крови.

- **Пример** – отравление цианидами. Ионы CN^- активно взаимодействуют с трехвалентным железом, блокируя цитохромоксидазу, в результате чего подавляется потребление кислорода клетками.

Буферные системы крови и кислотно-основное равновесие

Нормальное рН крови –7,37-7,44
(7,40)

Поддержание постоянства рН:

- Буферные системы;
- Дыхательная деятельность легких;
- Выделительная функция почек.

Буферные системы

сопряженные кислотно-основная пары, состоящие из акцептора и донора протонов.

- Бикарбонатная – плазма, эритроциты.
- Фосфатная – плазма, эритроциты.
- Белковая – плазма.
- Гемоглобиновая – эритроциты.

Бикарбонатная буферная система

- 10% всей буферной емкости крови
- Состоит из угольной кислоты H_2CO_3 и бикарбонат-иона HCO_3^-
- При нормальном значении рН крови соотношение H_2CO_3 к HCO_3^- - 1/20.
Бикарбонатная буферная система функционирует как эффективный регулятор в области рН 7,4.

Фосфатная буферная система

- $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$
- Составляет 1% от буферной емкости крови.
- Способна оказывать влияние при изменениях pH в интервале от 6,1 до 7,7 (максимальная емкость фосфатного буфера проявляется вблизи значения pH 7,2).

Белковая буферная система

- белок– H^+ /белок $^-$
- эффективна в области значений рН 7,2–7,4.

Гемоглобиновая буферная система

- Hb / Kb
- $\text{HbO}_2 / \text{KbO}_2$
- Самая мощная буферная система крови (75% от всей буферной емкости крови).
- Участие гемоглобина в регуляции pH крови связано с его ролью в транспорте кислорода и углекислого газа.

Гемоглобиновая буферная система

- Константа диссоциации кислотных групп гемоглобина меняется в зависимости от его насыщения кислородом.
- При насыщении кислородом гемоглобин становится более сильной кислотой (HHbO_2).
- Гемоглобин, отдавая кислород, превращается в очень слабую органическую кислоту (HHb).

Нарушения кислотно-основного равновесия

- **Ацидоз**
- (рН ниже 6,8 вызывает смерть)
- **Алкалоз**
- (рН 8,0 – смерть)
- В зависимости от механизмов развития нарушений КОР выделяют дыхательный и метаболический ацидозы (или алкалозы).

Дыхательный ацидоз

- Причины – бронхиальная астма, отек, эмфизема, ателектаз легких, асфиксия механического порядка → гиповентиляция и гиперкапния (повышение P_{CO_2} артериальной крови) → увеличивается содержание H_2CO_3 в плазме крови.
- Увеличение P_{CO_2} приводит также к повышению концентрации ионов HCO_3^-

Метаболический ацидоз

- Причина – накопление в тканях и крови органических кислот (диабет, голодание, лихорадка, заболевания пищеварительного тракта, шок (кардиогенный, травматический, ожоговый и др.)).
- При тяжелой форме диабета увеличение кислотности обусловлено поступлением в кровь больших количеств кетоновых тел.
- В ответ на постоянную выработку кетоновых тел в организме компенсаторно **снижается концентрация H_2CO_3**

Дыхательный алкалоз

- возникает при гипервентиляции легких → быстрое выделение из организма CO_2 и развитие гипокапнии (понижение P_{CO_2} в артериальной крови).
- вдыхание чистого кислорода, компенсаторная одышка, сопровождающая ряд заболеваний, пребывание в разреженной атмосфере.
- Вследствие понижения содержания угольной кислоты в артериальной крови происходит сдвиг в бикарбонатной буферной системе: часть бикарбонатов превращается в угольную кислоту.
- снижается щелочной резерв крови.

Метаболический алкалоз

- Причины – потеря большого количества кислотных эквивалентов (неукротимая рвота и др.) и всасывание основных эквивалентов кишечного сока, которые не подверглись нейтрализации кислым желудочным соком, а также при накоплении основных эквивалентов в тканях (например, при тетании) и в случае неправильной коррекции метаболического ацидоза.

Метаболический алкалоз

- повышена концентрация HCO_3^- в плазме
- увеличен щелочной резерв крови.
- Компенсация метаболического алкалоза → снижение возбудимости дыхательного центра при повышении рН, что приводит к урежению частоты дыхания и возникновению компенсаторной гиперкапнии

Показатели КОР

- актуальный рН крови
- актуальное P_{CO_2} цельной крови – парциальное давление углекислого газа ($\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{CO}_2$) в крови в физиологических условиях;
- актуальный бикарбонат (АВ) – концентрация бикарбоната в плазме крови в физиологических условиях;

Изменения КОР	рН мочи	Плазма HCO_3^- , ммоль/л	Плазма H_2CO_3 , ммоль/л
Норма	6-7	25	0,625
Дыхательный ацидоз	↓	↑	↑
Дыхательный алкалоз	↑	↓	↓
Метаболический ацидоз	↓	↓	↓
Метаболический алкалоз	↑	↑	↑

Показатели КОР

- стандартный бикарбонат плазмы крови (SB) – концентрация бикарбоната в плазме крови, уравновешенной альвеолярным воздухом и при полном насыщении кислородом;
- буферные основания цельной крови или плазмы (BB) – показатель мощности всей буферной системы крови или плазмы;

Показатели КОР

- нормальные буферные основания цельной крови (NBV) – буферные основания цельной крови при физиологических значениях рН и PCO_2 альвеолярного воздуха;
- излишек оснований (BE) – показатель избытка или недостатка буферных мощностей (BV–NBV).