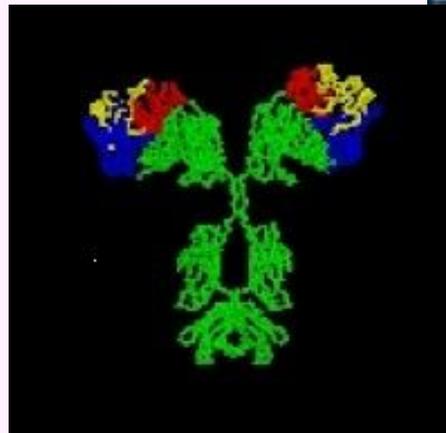


КРОВЬ

Белки плазмы

КРОВИ

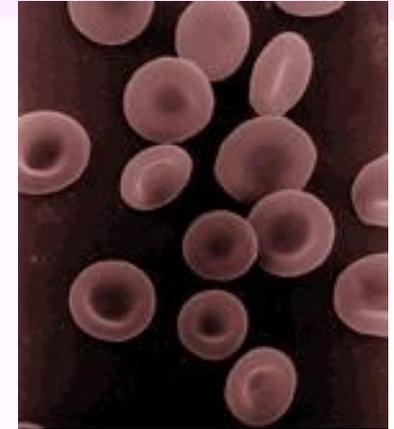


Кровь –

ткань из форменных элементов и плазмы.

Состав крови:

- плазма - 55%,
- эритроциты - 44%,
- остальные клетки – 1%.



Функции крови

- дыхательная,
- транспортная,
- трофическая,
- выделительная,
- регуляторная,
- защитная,
- поддержание постоянства внутренней среды организма:

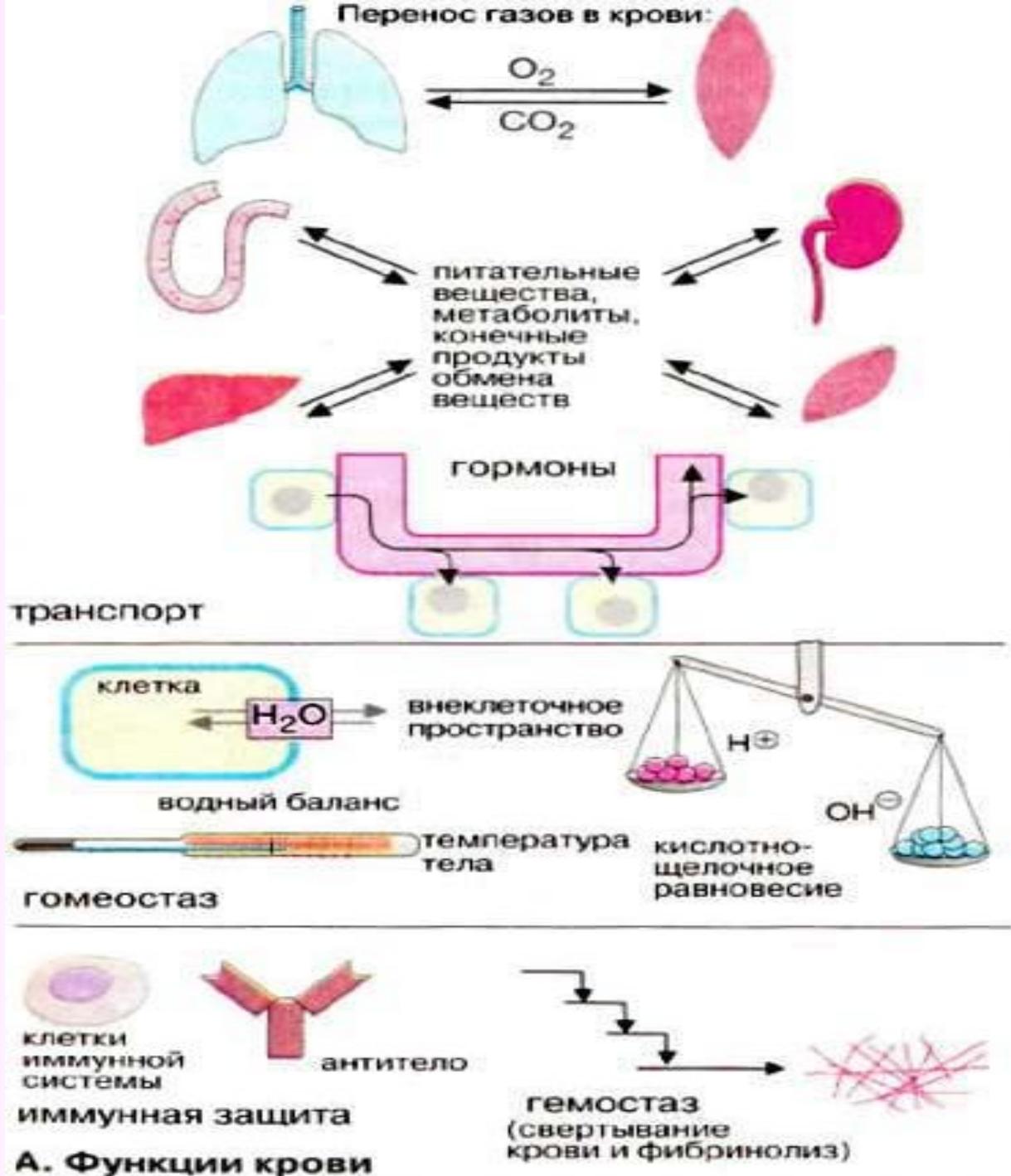
ИЗООСМИЯ – постоянство осмотического и онкотического давления (7,8 – 8,1 атм) ,

ИЗОГИДРИЯ – постоянство рН (рН 7,36),

ИЗОТЕРМИЯ – постоянство температуры (37-37,5),

ИЗОИОНИЯ – поддержание ионного состава.

Функции крови



Онкотическое давление

- Выходу слишком большого количества жидкости из сосудов во внесосудистое тканевое пространство противодействует онкотическое давление , создаваемое белками плазмы.
- Отёк мягких тканей при гипоальбуминемии связан с понижением онкотического давления.

Отличия плазмы и сыворотки крови

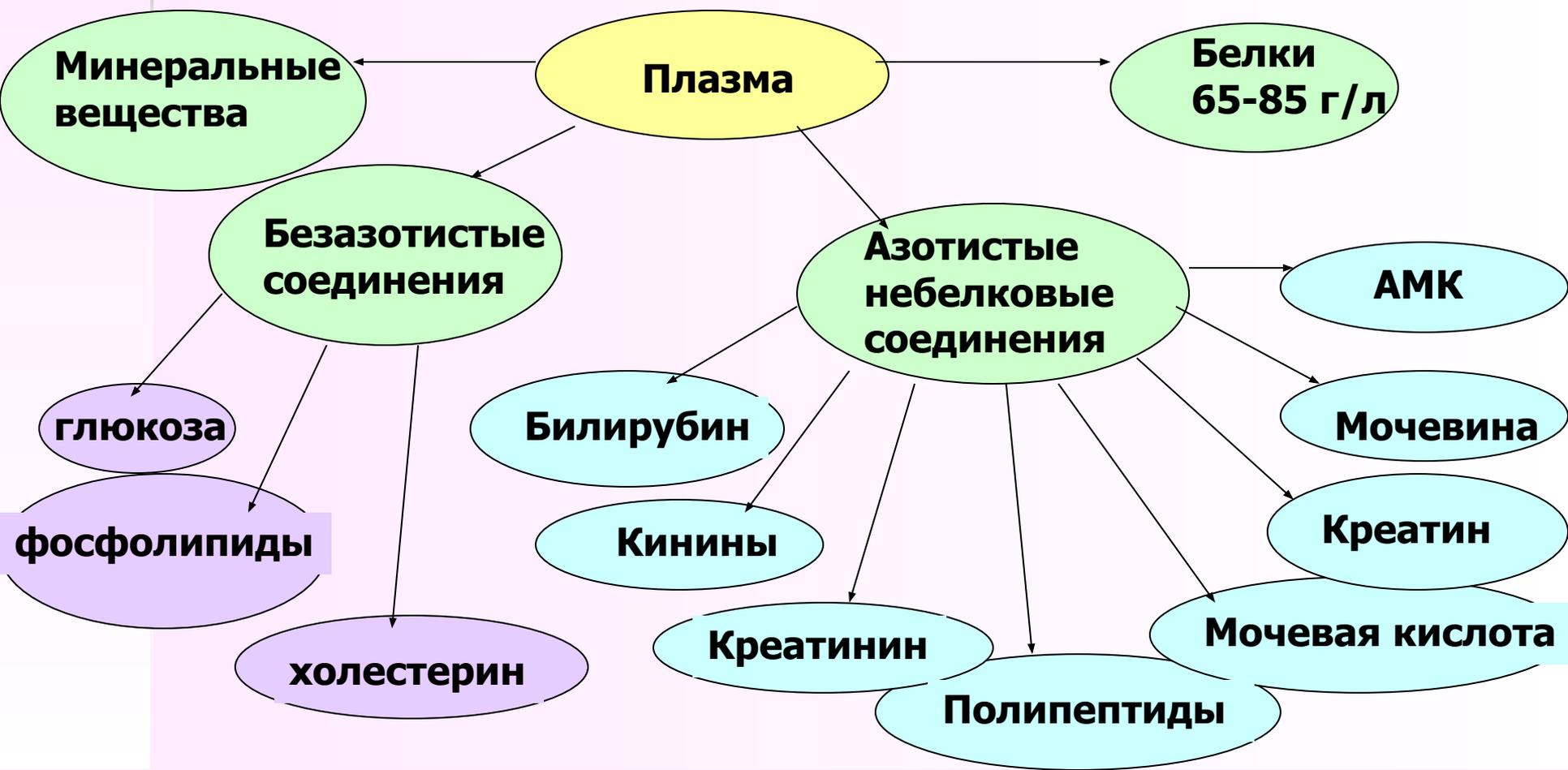
- Плазма содержит ряд факторов, которые расходуются в процессе свёртывания и в сыворотке отсутствуют.
- Сыворотка содержит продукты деградации этих факторов свёртывания, а в плазме этих продуктов в норме нет.

Состав плазмы крови

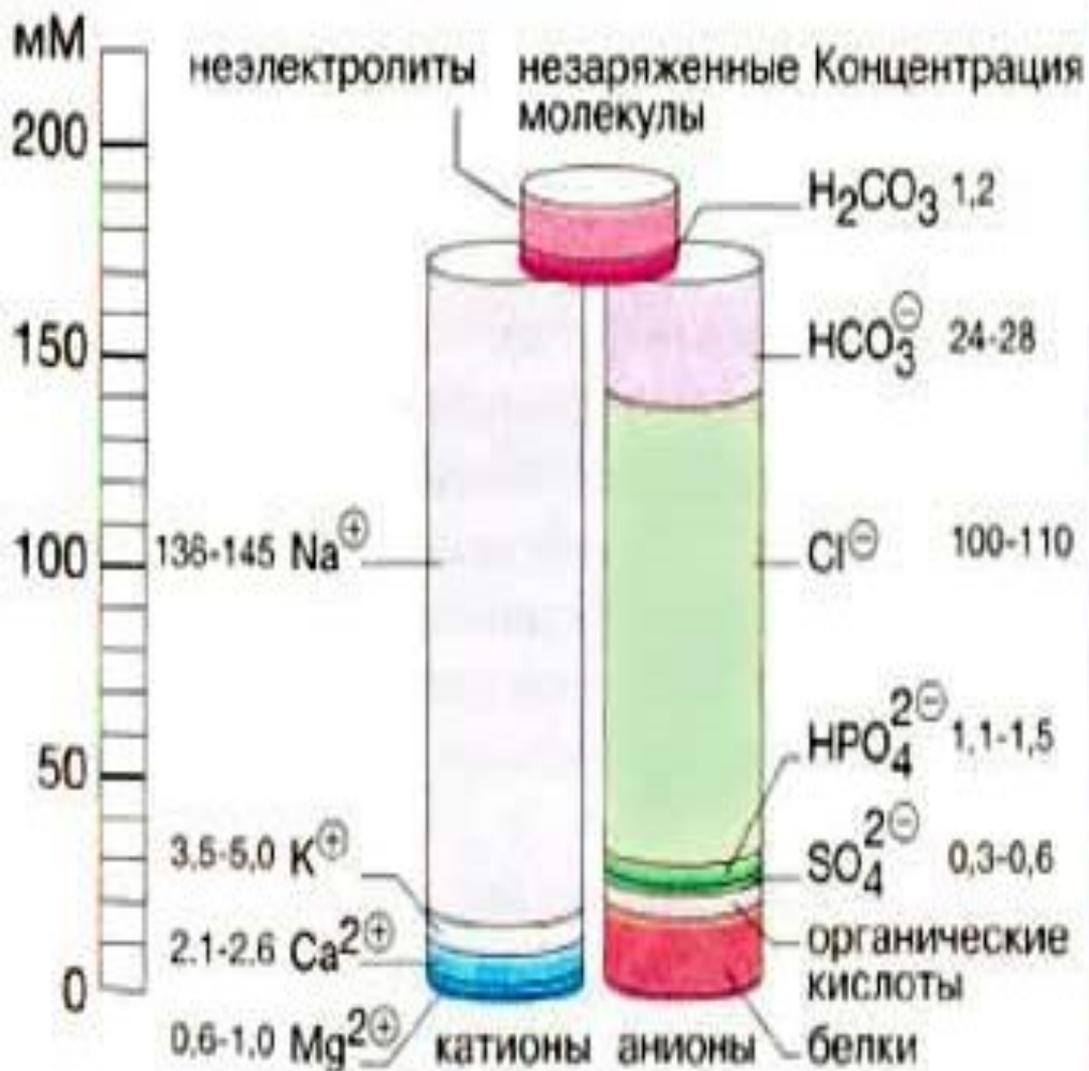
■ В плазме содержится

90% - воды,

10% - сухого остатка.



Состав плазмы крови



Метаболит	Концентрация, mM
Глюкоза	3,6 - 6,1
Лактат	0,4 - 1,8
Пируват	0,07 - 0,11
Мочевина	3,5 - 9,0
Мочевая кислота	0,18 - 0,54
Креатинин	0,06 - 0,13
Аминокислоты	2,3 - 4,0
Аммиак	0,02 - 0,06
Липиды (суммарные)	5,5 - 6,0 г/л
Триацилглицерин	1,0 - 1,3 г/л
Холестерин	1,7 - 2,1 г/л

Функции белков плазмы крови

1. Регуляция агрегатного состояния крови:
 - свёртывание,
 - фибринолиз,
 - калликреин-кининовая система,
 - система комплемента.
2. Транспортная функция.
3. Защитная функция (антитела).
4. Регуляторная функция.
5. Ферменты.
6. Резерв аминокислот.
7. Поддержание рН крови.
8. Регуляция распределения внеклеточной жидкости.
9. Буферная функция.
10. Поддержание онкотического давления.

Концентрация белков плазмы

1. Стабильные белки: альбумины.
2. Нестабильные белки:
 - иммуноглобулины E,
 - иммуноглобулины D.

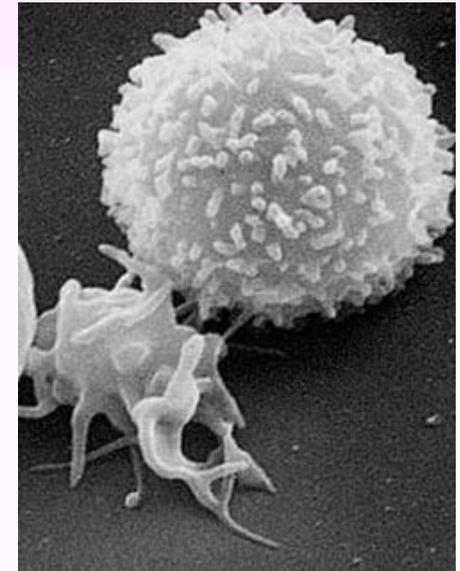
Концентрация нестабильных белков
может возрасти в миллион раз.

Синтез белков

1. В печени синтезируются альбумины, фибриноген, 80% глобулинов (все α -глобулины и частично β -глобулины).
2. В-лимфоциты синтезируют иммуноглобулины.
3. Макрофаги синтезируют α_2 -макроглобулины, белки системы комплемента.
4. Эритропоэтин синтезируется клетками почек.

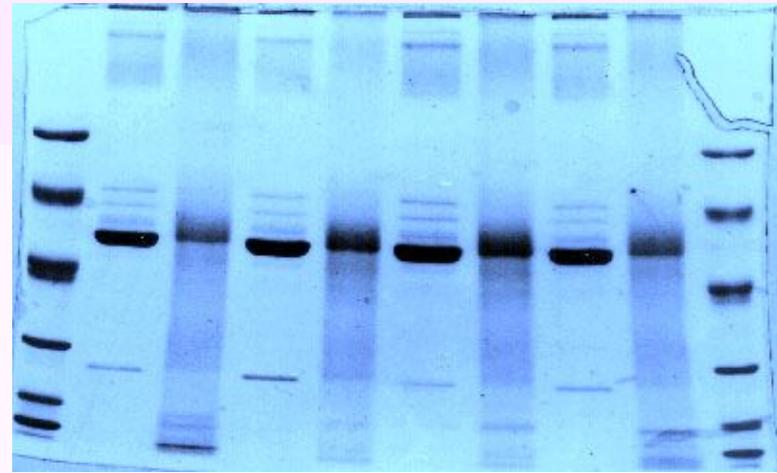
Катаболизм белков плазмы происходит:

- В клетках эндотелия капилляров,
- В мононуклеарных фагоцитах,
- В клетках почечных канальцев.



В сыворотке крови при электрофорезе на бумаге выделено 5 фракций белков:

- альбумины,
- α_1 -глобулины,
- α_2 -глобулины,
- β -глобулины,
- γ -глобулины.



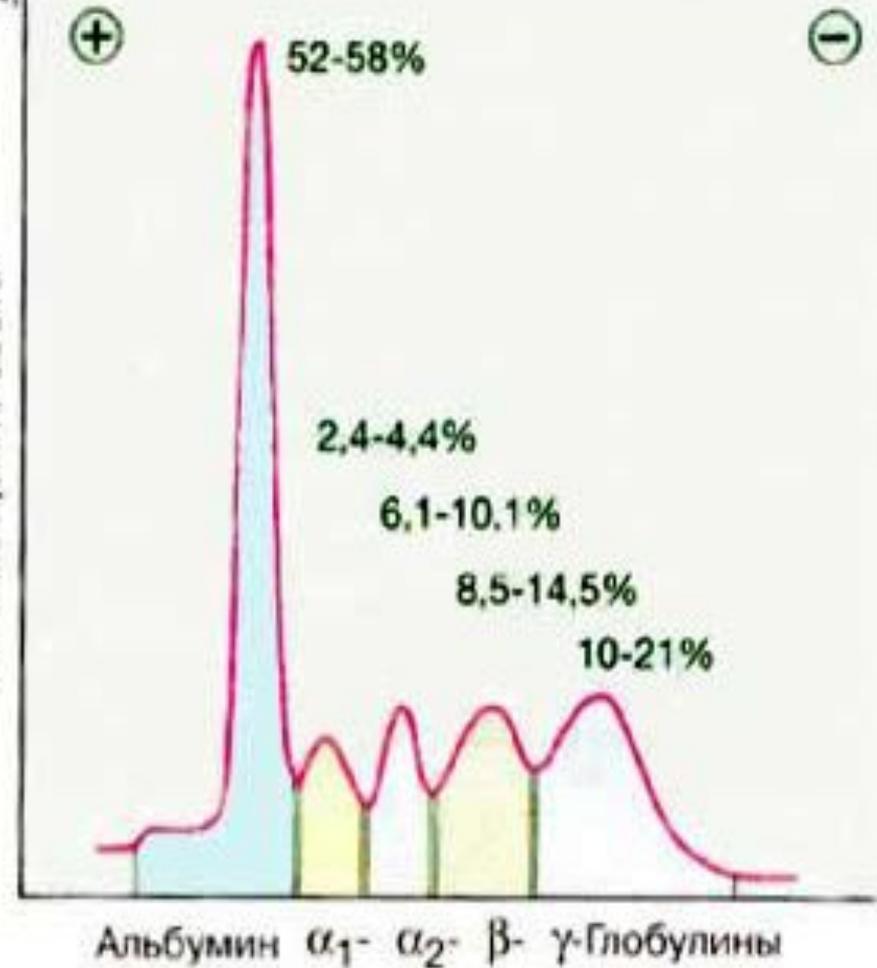
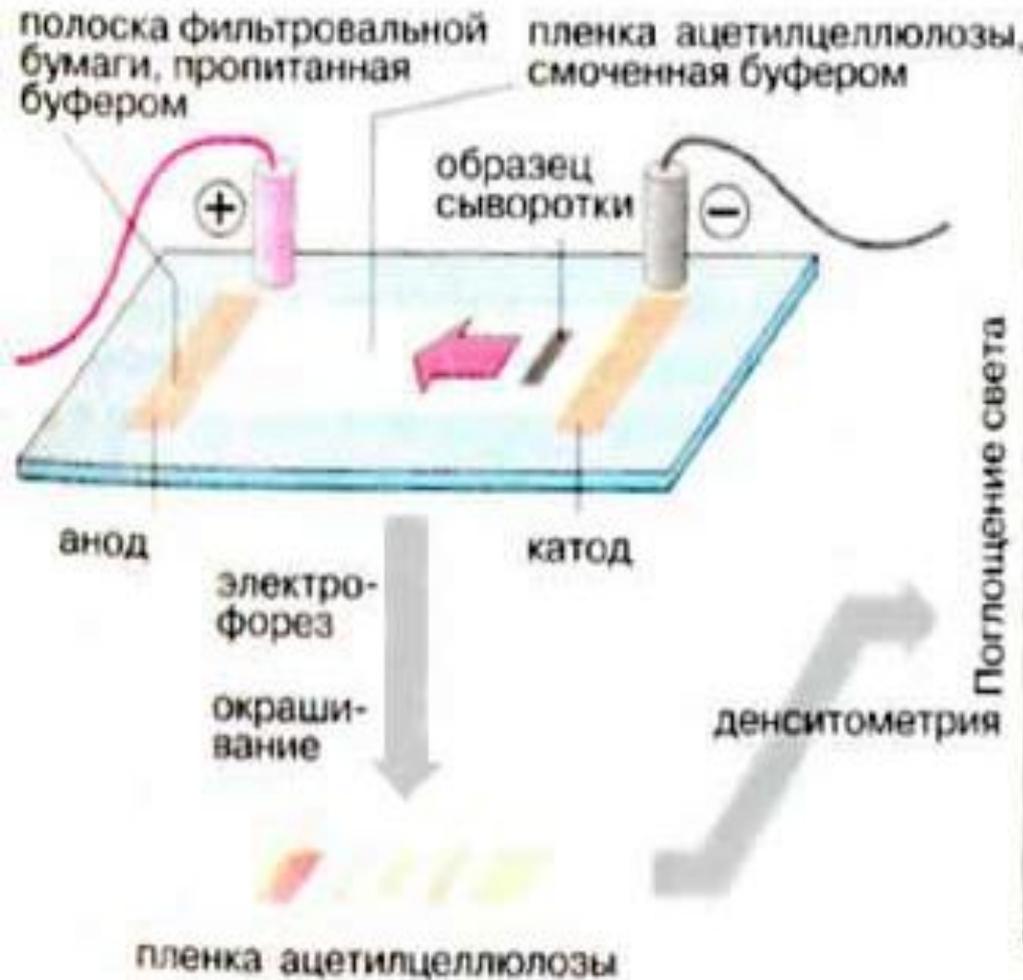
электрофореграмма

При электрофорезе в ПААГ – 16-17 фракций.

При диск-электрофорезе – 29 фракций.

При иммуно-электрофорезе – более 30 фракций.

Электрофорез



Б. Электрофорез

Белки плазмы крови 65-85 г/л.

- альбумины 37-55 г/л,
- глобулины 20-30 г/л,
- фибриноген 2-4 г/л.

Группа	Белки	Мол. масса, кДа	Функция
Альбумины:	Транстретин Альбумин 45 г/л	50-66 67	Транспорт тироксина и трийодтиронина Поддержание осмотического давления, транспорт жирных кислот, билирубина, желчных кислот, стероидных гормонов, лекарств и неорганических ионов
α_1 -Глобулины:	Антитрипсин Антихимотрипсин Лipopротейн (ЛВП) Протромбин Транскортин Кислый гликопротеин Тироксин-связывающий глобулин	51 58-68 200-400 72 51 44 54	Ингибирование трипсина и др. протеиназ Ингибирование химотрипсина Транспорт липидов Фактор свертывания крови II, предшественник тромбина (3.4.21.5) Транспорт кортизола, кортикостерона и прогестерона Транспорт прогестерона Транспорт тироксина и трийодтиронина
α_2 -Глобулины:	Церулоплазмин Антитромбин III Галтоглобин Холинэстераза (3.1.1.8) Плазминоген Макроглобулин Ретинол-связывающий белок Витамин D-связывающий белок	135 58 100 около 350 90 725 21 52	Транспорт ионов меди Ингибирование свертывания крови Связывание гемоглобина Расщепление эфиров холина Предшественник плазмина (3.4.21.7) Связывание протеиназ, транспорт ионов цинка Транспорт витамина А Транспорт кальциферолов
β -Глобулины:	Лipopротейн (ЛНП) Трансферрин Фибриноген Глобулин, связывающий половые гормоны Транскобаламин С-реактивный белок	2000-4500 80 340 65 38 110	Транспорт липидов Транспорт ионов железа Фактор свертывания крови I Транспорт тестостерона и эстрадиола Транспорт витамина B ₁₂ Активация комплемента
γ -Глобулины:	IgG IgA IgM IgD IgE	150 360 935 172 196	Поздние антитела Антитела, защищающие слизистые Ранние антитела Рецепторы В-лимфоцитов Реагин (см. с.288)

А. Белки плазмы крови

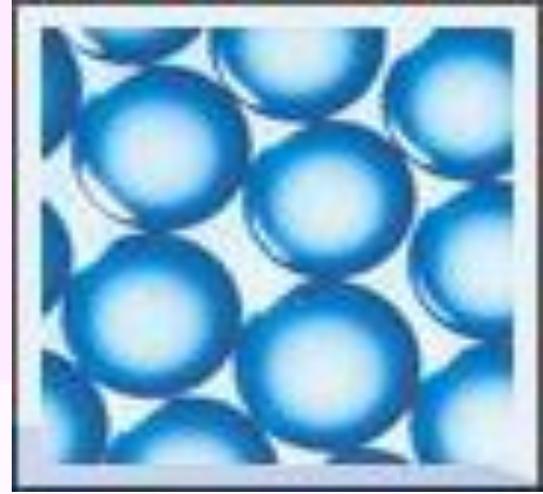
Преальбумин (0,18 -0,37 г/л)

транспортирует тироксин, витамин А.

- Концентрация преальбумина снижается при циррозе печени, хронических гепатитах.
- Концентрация преальбумина возрастает при нефротическом синдроме.
- Преальбумин – индикатор нарушения белоксинтезирующей функции печени.
Это первый пик на диск-электрофореграмме.
- Молекулярная масса – 21 кДл.

Альбумины (37-55 г/л)

- 50-60% белков плазмы крови,
- молекулярная масса – 70 000,
- растворимы в дистиллированной воде, в солях,
- простые белки,
- синтезируются в печени,
- в норме не проходят через почки.



Функции альбуминов

- Связывание воды.

Поддерживают онкотическое давление плазмы.

Снижение до 30 г/л приводит к отёкам.

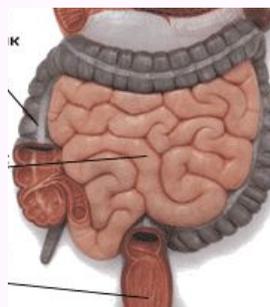
- Транспорт магния, кальция, билирубина, жирных кислот, лизолецитина, прогестерона, лекарств (антибиотики, сердечные гликозиды).

- Депо белка в организме.

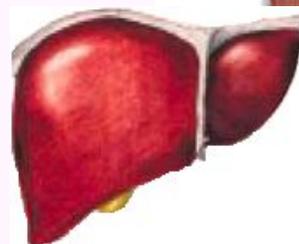
Запас пластического материала.

Снижаются альбумины при

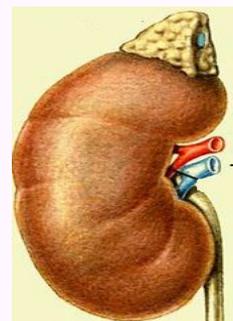
- нарушениях функции ЖКТ,



- заболеваниях печени,

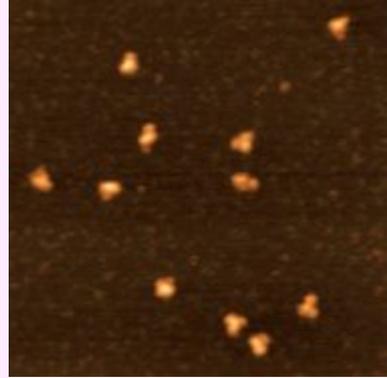


- нефротическом синдроме,



Глобулины

- грубодисперсные белки,
- не растворимы в воде,
- синтезируются в печени, лимфоидной ткани,
- появляются в моче при грубой патологии печени и почек,
- связаны с небелковым компонентом,
- представлены рядом фракций:
 - α_1 -глобулины,
 - α_2 -глобулины,
 - β -глобулины,
 - γ -глобулины



α_1 -глобулины составляют 2-5%

- орозомукоид,
- α_1 – антитрипсин,
- α_1 – серомукоид,
- протромбин,
- транскортин,
- ТСБ,
- ретинолсвязывающий белок,
- ЛПВП,
- α – фетопротеин.

α_1 – антитрипсин (α_1 -АТ) (2-5 г/л)

- гликопротеин,
- ингибитор протеиназ: трипсина, химотрипсина, плазмина, калликреина, эластазы.
- 92% ингибиторной активности плазмы,
- синтезируется клетками печени,
- содержится в слюне, слезе, бронхиальном и назальном секретах, спинномозговой жидкости, дуоденальном содержимом,
- возможны потери через ЖКТ, почки.

Физиологическая роль α_1 – АТ

Защита организма от действия протеолитических ферментов эндогенного и экзогенного происхождения:

- протеиназ крови, тканей,
- бактерий
- грибков.

Сыворотка крови обладает мощным антипротеиназным действием:

1 мл сыворотки ингибирует 1 мг трипсина.

При врождённом дефиците α_1 – АТ наблюдаются:

- эмфизема лёгких,
- цирроз печени,
- желтуха,
- холестааз.

Активность α_1 – АТ возрастает при

- воспалениях,
- механических повреждениях тканей,
- панкреатите.

При ожоговой болезни снижается активность α_1 – АТ, но возрастает протеолитическая активность.

α_1 – гликопротеин (орозомукоид) (0,5 -1,4 г/л)

- содержит до 40% углеводов,
- не осаждается ТХУ,
- участвует в транспорте стероидов,
- активность возрастает при острых и хронических воспалениях, опухоли,
- активность уменьшается при циррозе печени.
- иммуномодулятор,
- подавляет киллерную активность.

α -фетопротеин

относится к α_1 – глобулинам.

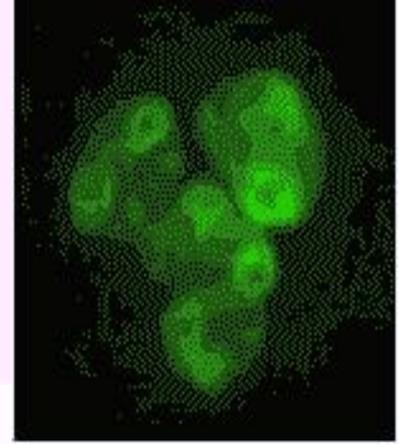
- у доношенного здорового ребёнка не выявляется.
- α -фетопротеин повышается при карциномах печени, тератокарциномах.

После удаления карцином исчезает,
а при метастазах появляется вновь.

α_2 -глобулины составляют 7-13%

- церулоплазмин,
- гаптоглобин,
- α_2 -макроглобулин.

α_2 – макроглобулин



- цинксодержащий белок, включающий углеводный компонент (до 11%),
- синтезируется вне печени,
- составляет 10% всей протеиназной активности.

В сыворотке крови содержится 4 ингибитора трипсина:

- α_1 – антитрипсин,
- α_2 – макроглобулин,
- интер- α -ингибитор трипсина,
- термокислотостабильный ингибитор трипсина.

α_2 –макроглобулин осуществляет:

- ингибирование трипсина, тромбина, химотрипсина, плазмина, калликреина,
- регуляцию свёртывающей, фибринолитической, калликреиновой систем.

α_2 –макроглобулин повышается при:

- циррозе печени,
- нефротическом синдроме,
- микседеме,
- сахарном диабете,

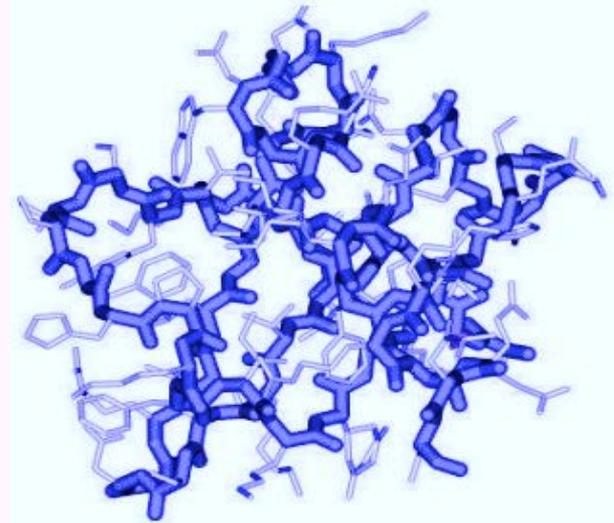
α_2 –макроглобулин не меняется при остром воспалении.

α_2 –макроглобулин снижается при:

- парапротеинозах,
- ревматическом полиартрите,
- остром панкреатите.

Церулоплазмин

- голубой белок,
- молекула содержит 8 атомов меди,
- в норме концентрация этого белка 0,25-0,45 г/л.



Функции церулоплазмينا:

- переносчик ионов меди,
- основной антиоксидант плазмы, перехватчик \bar{O}_2 ,
- обладает ферментативными свойствами, осуществляет окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} .
- увеличивает всасывание железа и способствует включению железа в трансферрин,
- активатор гемопоэза,
- белок острой фазы,
- детоксикационная функция (окисляет диамины и полифенолы),
- участвует в обмене адреналина, норадреналина, серотонина,
- повышает пероксидазную активность плазмы и бактерицидные свойства крови.

Уровень церулоплазмина повышается при:

- беременности,
- остром воспалении,
- холестазае,
- ревматоидном артрите,
- неоплазме.

Уровень церулоплазмина снижается при:

- циррозе печени,
- хроническом гепатите,
- болезни курчавых волос,
- болезни Вильсона-Коновалова
(медь накапливается, а церулоплазмин функционально не активен).

Гаптоглобин (0,0-0,35 г/л)

- Молекула белка состоит из двух субъединиц, каждая из которых содержит 4 полипептидные цепи.

- Гаптоглобин связывает и транспортирует свободный гемоглобин в клетки ретикулоэндотелия.

Гаптоглобин связывает гемоглобин, препятствуя гемосидерозу тканей, почек.

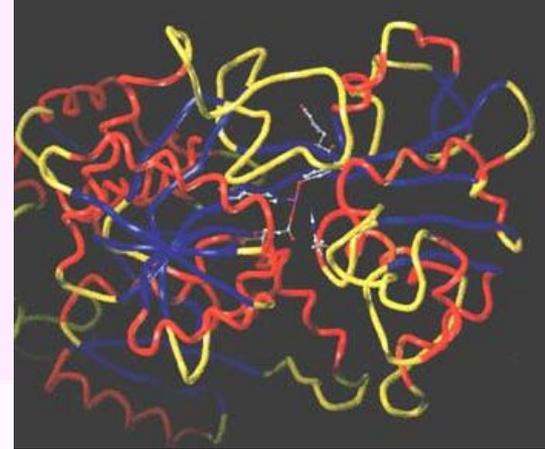
- Комплекс (Hb+Hr) повышает пероксидазную активность, бактерицидные свойства крови.

- В кровотоке свободный гемоглобин и гем комплексуются со специальными белками плазмы: гаптоглобином и гемопексином. Эти комплексы удаляются из крови гепатоцитами.
- Уровень гаптоглобина и гемопексина – биохимические маркеры степени внутрисосудистого гемолиза.
- Уровень гаптоглобина повышается при воспалении, неоплазме.
- Уровень гаптоглобина снижается при поражениях паренхимы печени, гемолитической анемии.

β-глобулины (8-14%)

- трансферрин,
- гемопексин,
- ЛПНП,
- СРП,
- β₂-микроглобулин,
- С₃ и С₄ — компоненты комплемента.

Трансферрин



- транспортирует Fe^{3+} в крови,
- 2-4 г/л сыворотки,
- уровень снижается при воспалении, нефротоксическом синдроме, заболеваниях печени или опухолях.

Гемопексин

- связывает гем, порфирин и гемосодержащие хромопротеины, доставляя их в печень.
- В печени распад комплексов гемопексина, где железо повторно используется.

Функция - уменьшение потери железа с мочой.

Снижен гемопексин при:

- гемолитической анемии,
- заболеваниях печени,
- нефротическом синдроме,
- экссудативной энтеропатии,
- поздней кожной порфирии.

Увеличен гемопексин при:

- воспалительных заболеваниях,
- опухолях,
- неоплазме.

Стероид-связывающий β-глобулин

- гликопротеин,
- увеличен при:
опухолях,
циррозе печени,
беременности.



опухоль



цирроз

СРБ

- синтезируется в печени и клетками иммунной системы,
- в 1000 раз увеличивается при острой фазе,
- белок острой фазы,
- ингибитор агрегации тромбоцитов,
- неспецифический опсонин,
- активирует комплемент,
- связывает фосфатидилхолин, поликатионы, полианионы, липиды, углеводы,
- участвует в формировании гемопротеинов и каталазы,
- способен связывать компоненты микроорганизмов, токсинов, частиц повреждённых тканей, препятствуя их распространению.

Преимущества СРБ для клинической практики



- быстрое увеличение в первые 6-12 часов, максимальное – на 2-3 сутки,
- возрастает в сотни раз,
- отсутствие изменений при вирусной инфекции,
- быстрая нормализация уровня,
- простота и доступность определения.

СРБ назван так, потому, что взаимодействует с С-полисахаридом пневмококков.

Показатели СРБ

Концентрация СРБ мг/л	Вывод
Менее 10-20	Исключается бактериальная инфекция (кроме новорожденных, более 6-12 часов от начала инфекции)
20-100	Локальная инфекция
Более 100	Септицемия

Фибриноген

- растворимый гликопротеин плазмы,
- синтезируется в печени,
- молекулярная масса 34000,
- молекула состоит из 6 полипептидных цепей,
- повышает вязкость крови,
- активирует свёртывание.

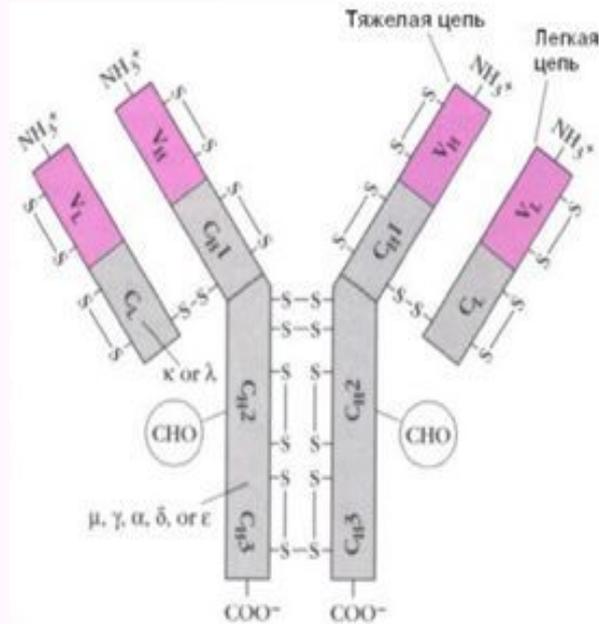
- Из фибриногена образуется фибрин, который заполняет повреждённую ткань, защищает от действия протеиназ.
- Фибриноген $\xrightarrow{\text{тромбин}}$ фибрин + фибринопептиды
- Фибринопептиды обладают противовоспалительным действием.
- Фибрин – нерастворимый белок.
- Продукты деградации фибриногена обладают антисвёртывающим действием.
- Тромбин – сериновая протеаза с молекулярной массой 34000, состоит из двух полипептидных цепей.

γ-глобулины составляют 12-22%

Включают в себя антитела, вырабатываемые организмом в ответ на введение чужеродных белков или других веществ с антигенной активностью.

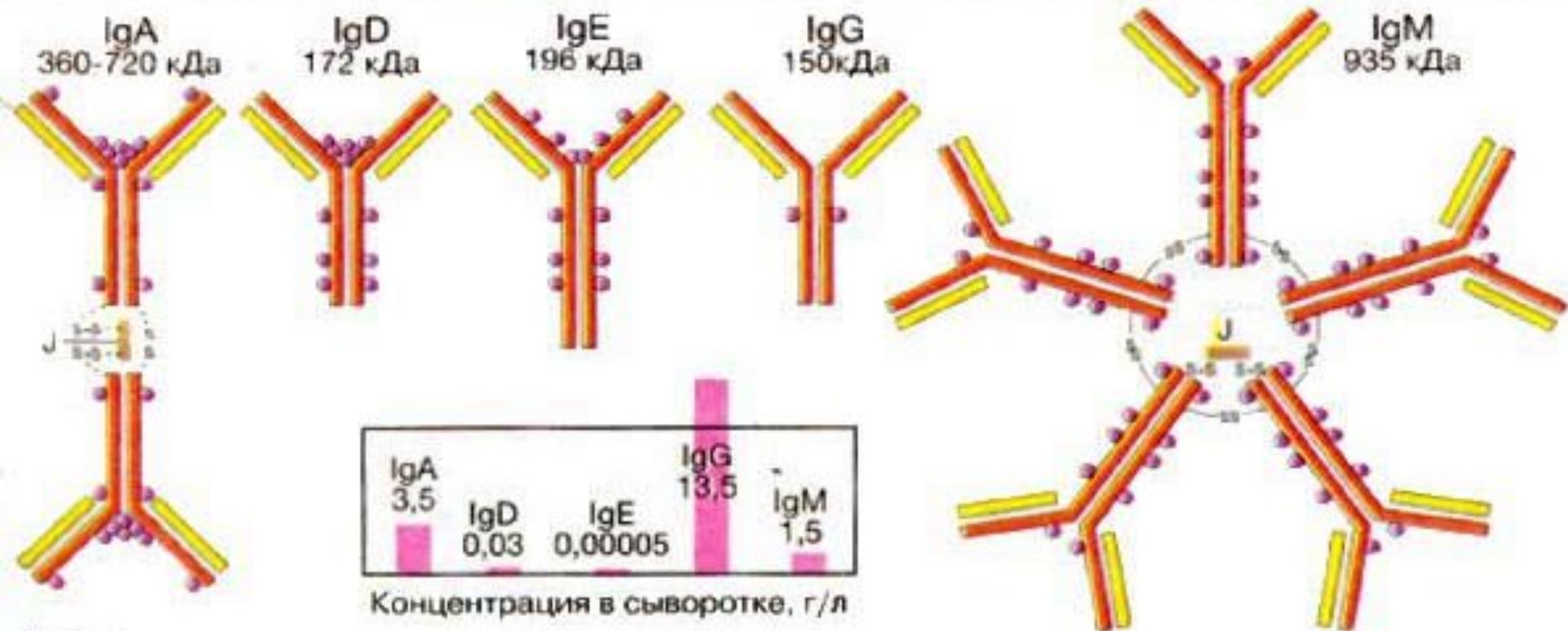
Выделяют 5 классов иммуноглобулинов:

- Ig G,
- Ig A,
- Ig D,
- Ig M,
- Ig E.



Основу молекулярной структуры Ig составляют 4 полипептидные цепи: 2 тяжёлые и 2 лёгкие, соединённые дисульфидными мостиками.

Классы иммуноглобулинов



Цепи:

Н	α	δ	ε	γ	μ
L	κ или λ				

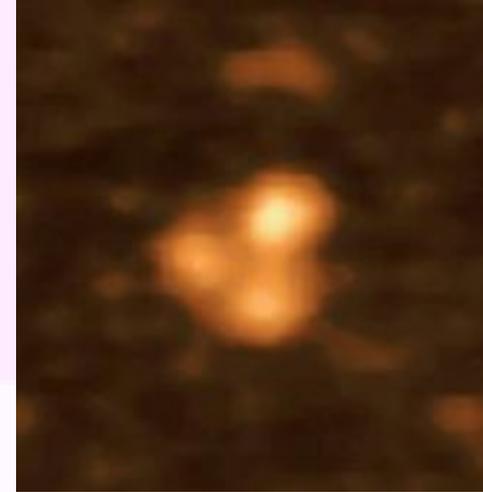
Структура:

$(\alpha_2 \kappa_2)_n J$	$\delta_2 \kappa_2$	$\epsilon_2 \kappa_2$	$\gamma_2 \kappa_2$	$(\mu_2 \kappa_2)_5 J$
$(\alpha_2 \lambda_2)_n J$	$\delta_2 \lambda_2$	$\epsilon_2 \lambda_2$	$\gamma_2 \lambda_2$	$(\mu_2 \lambda_2)_5 J$

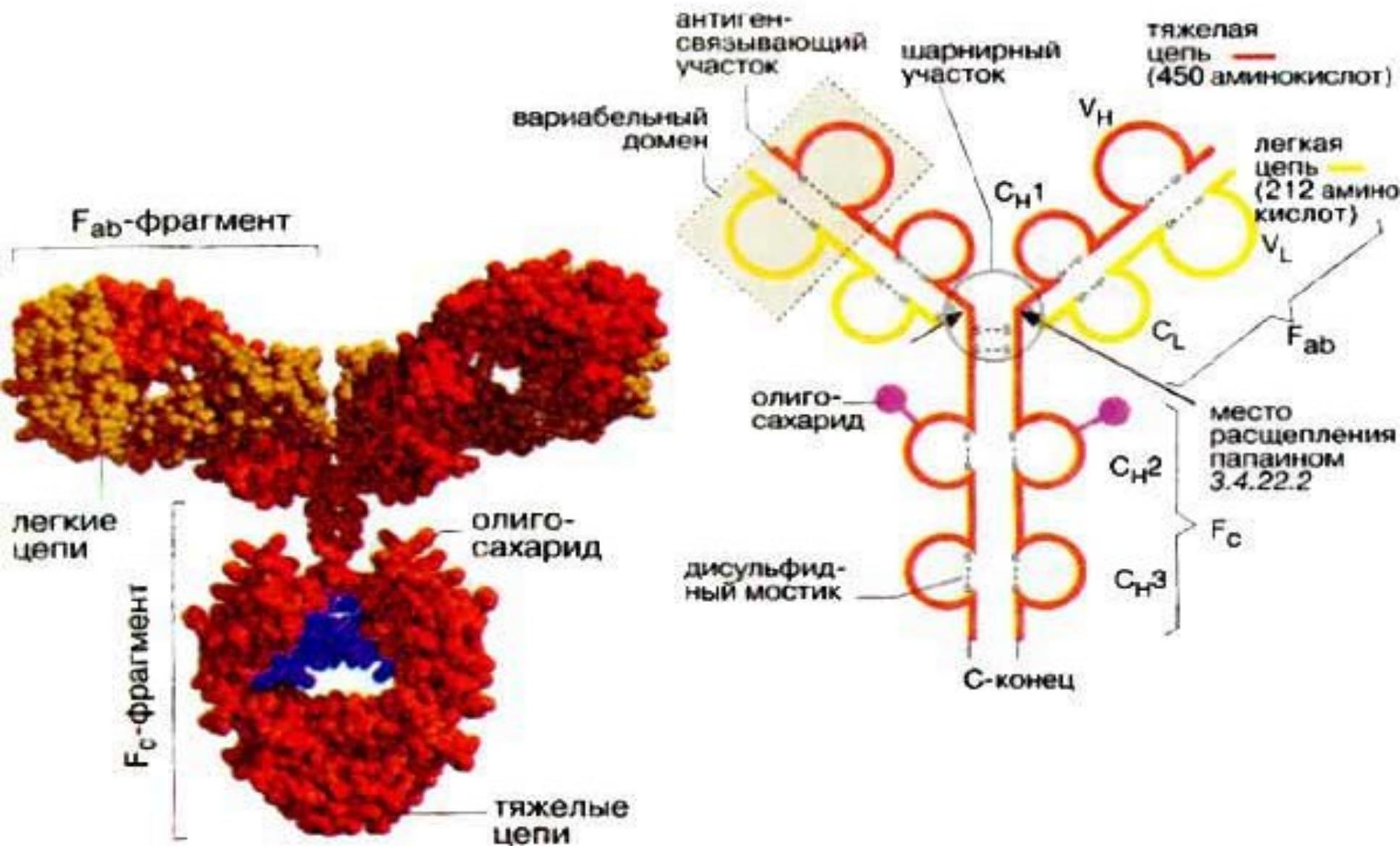
n = 1, 2 или 3

Ig G

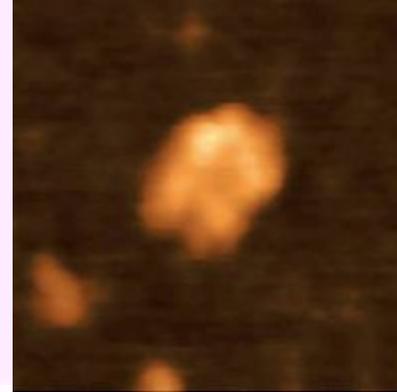
- составляют 75% всех Ig,
- поздние антитела,
- синтезируются активированными В-лимфоцитами в больших количествах при вторичном иммунном ответе, когда антиген повторно попадает в организм



Структура Ig G

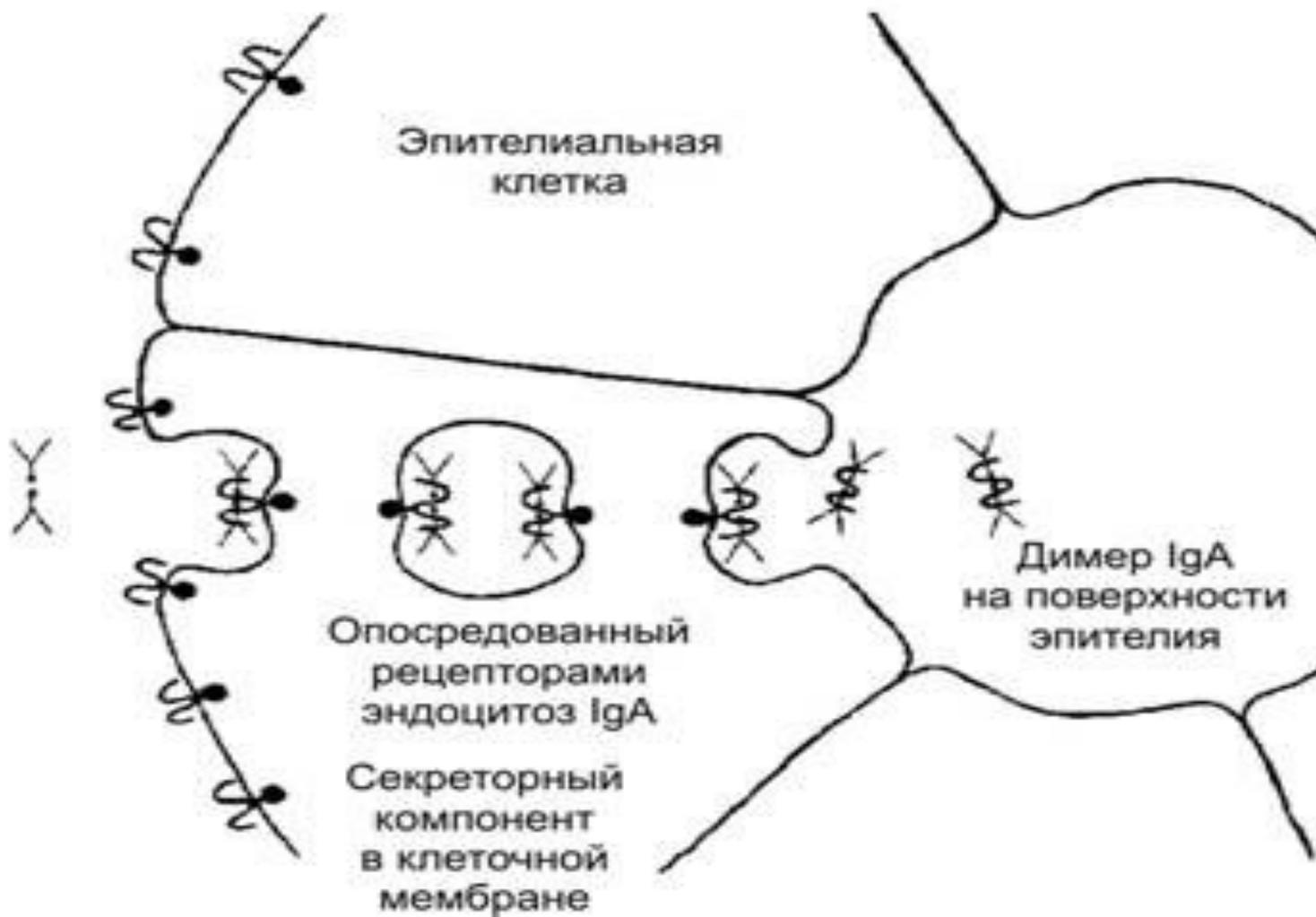


Ig A

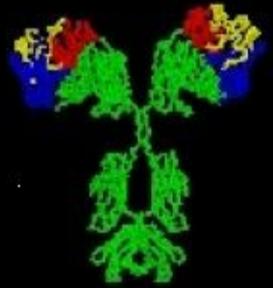


- составляют 10-15% всех Ig,
- отвечают за местный иммунитет слизистых оболочек,
- присутствуют в секретах желёз организма (слюна, молоко, пищеварительный сок, секреты дыхательных путей).

Транспорт и секреция Ig A



Ig E



- связываются с рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов. После присоединения антигена клетка получает сигнал к секреции биологически активных веществ (серотонина, гистамина).
- Увеличение количества Ig E может предшествовать развитию аллергических реакций.

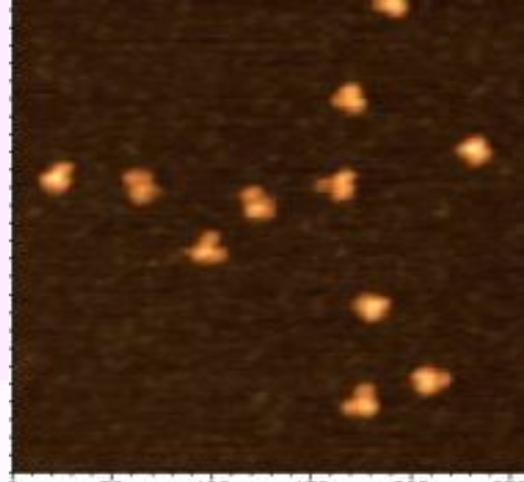
Ig D – рецепторы В-лимфоцитов.

Ig M имеет 2 формы:

1. мембранно-связанная форма Ig M – первый антиген-распознающий рецептор,
2. секреторная форма Ig M.

Активированная система комплемента вызывает гибель бактериальной клетки.

Ig M – ранние антитела.



Диспротеинемия – изменения процентного соотношения белковых фракций, когда общее содержание белка в сыворотке остаётся в пределах нормы.

- α_1 -глобулины 1-4 г/л (2-5%),
- α_2 -глобулины 4-12 г/л (7-13%),
- β -глобулины 5- 11 г/л (8-14%),
- γ -глобулины 5-16 г/л (12-22%).

Белки острой фазы повышаются при всех воспалениях.

Гипопротеинемия

1. Относительная – при гипергидратации.
2. Абсолютная – часто возникает за счёт гипоальбуминемии.
Может быть первичной и вторичной.

Первичные гипопротейнемии

- Гипоальбуминемия физиологическая у недоношенных детей (возникает в связи с незрелостью гепатоцитов). Развивается отёчность.
- Анальбуминемия возникает из-за мутации гена, контролирующего синтез альбумина в гепатоцитах. Развиваются утомляемость, отёки стоп, артериальная гипотония.
- Бисальбуминемия – качественная аномалия сывороточных альбуминов генетического характера.

Гипоальбуминемия при:

- белковой алиментарной недостаточности,
- заболеваниях печени,
- заболеваниях почек,
- инфекциях,
- опухолях,
- сердечной недостаточности,
- беременности.

Последствия – отёки, гипокальциемия.

Уменьшение α -глобулинов наблюдается при

- тяжёлых дистрофических процессах в печени,
- циррозах,
- миеломе,
- лимфолейкозе.

Увеличение α -глобулинов характерно для

- всех острых воспалительных процессов,
- обострения хронических гепатитов,
- опухолей печени,
- острой атаки ревматизма,
- заболеваний соединительной ткани,
- нефрита,
- беременности.

При всех острых заболеваниях (инфекции, некрозы) увеличиваются белки острой фазы (α_1 , α_2 -глобулины).

β -глобулины увеличиваются при

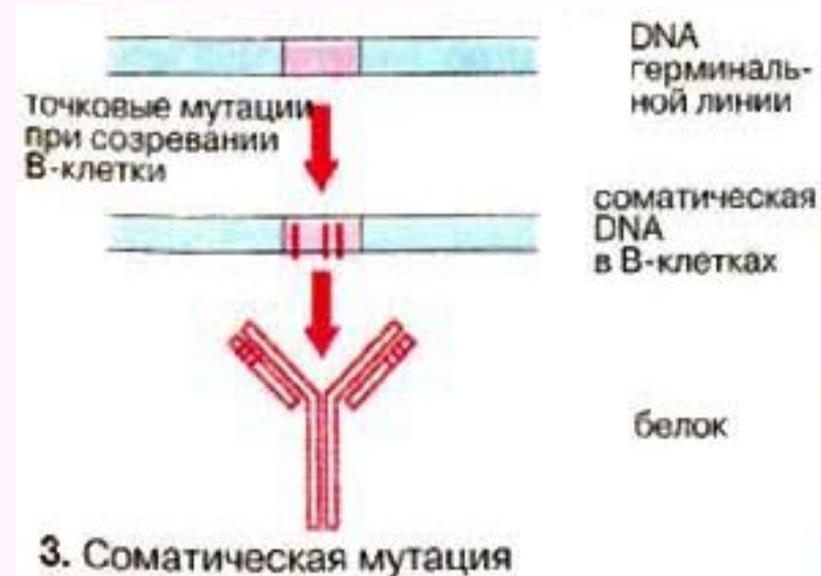
- застойной желтухе,
- нефрозе,
- циррозе печени,
- болезнях соединительной ткани,
- малярии,
- опухолях,
- β -миеломе,
- дислипопротеинемиях.

Чаще β -глобулины увеличиваются одновременно с содержанием α_2 или γ -глобулинов.

γ-глобулины

- Снижение γ-глобулинов может быть физиологическим в возрасте 2-5 месяцев. Допустимая гипо-γ-глобулинемия 3,5-4 г/л.
- Патологическая гипо-γ-глобулинемия может быть врождённой и приобретённой.

Синдром дефицита антител обусловлен дефектом В-лимфоцитов.



Первичные дефекты В-клеток

- Инфантильная α - γ -глобулинемия приводит к рецидивам бактериальных инфекций.
- Транзиторная гипо- γ -глобулинемия новорожденных. Нарушен синтез Ig G.
- Дефицит Ig A в бронхиальной или кишечной слизистых оболочках (хронический бронхит или целиакия).

Комбинированные иммунодефициты с поражением Т- и В-лимфоцитов

- Иммунодефицит при телеангиэктазии (склонность к инфекциям из-за дефицита Ig A и Ig E, дефект клеточной иммунной системы).
- Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой. Дефицит Ig M и повышение Ig A.

Приобретённая гипо- γ -глобулинемия

- при иммунодефицитных заболеваниях, хронической инфекции, вирусных инфекциях, болезнях крови, миеломе, болезнях почек, хронических кровотечениях,
- при лечении цитостатиками, иммунодепрессантами, глюкокортикоидами,
- в результате рентгеновского облучения и влияния радионуклидов.

Гиперпротеинемия

Относительная гиперпротеинемия

- возникает при обезвоживании организма.
- все белки повышены.

Абсолютная (чаще гиперглобулинемия)

- при резком повышении Ig (пневмония, хронические инфекции, аутоиммунные заболевания, γ -миелома, цирроз печени, аллергические, паразитарные заболевания).
- повышение белков острой фазы,
- при парапротеинемии наблюдается появление белков не существующих в норме (белок Бенс-Джонса при миеломе).

Криоглобулины относятся к фракции γ -глобулинов

- преципитируют при охлаждении и вновь растворяются при 37 С.
- Количество криоглобулинов повышается при хронических заболеваниях почек, циррозе печени, туберкулёзе, инфаркте миокарда, малярии, опухолях, лейкозах, миеломной болезни, волчанке.

Парапротеины

- белки, образующиеся в организме при некоторых патологических состояниях,
- отличаются по физико-химическим свойствами биологической активности.

Значительное увеличение уровня β -фракций при низком содержании γ -глобулинов на фоне гиперпротеинемии позволяет сделать вывод о появлении парапротеинов.

Виды парапротеинемий

1. Злокачественная парапротеинемия

- миеломная болезнь,
- макроглобулинемия,
- хронический лимфолейкоз,
- болезни тяжёлых цепей.

2. Доброкачественная парапротеинемия

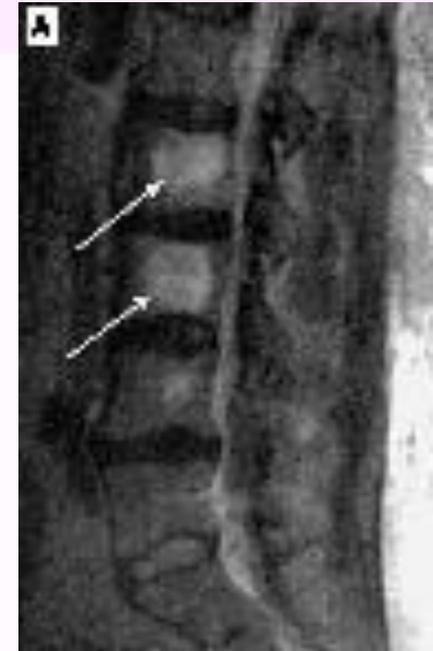
- коллагенозы,
- хронические гепатиты,
- циррозы.

Дефектопротеинемии

- генетически обусловленные нарушения, связанные с мутацией структурного гена или гена-регулятора с повышенными потерями белка.
- Дефицит антител.
- Гемофилии.

Плазмацитома (миеломная болезнь)

- боли,
- переломы костей,
- костные опухоли,
- гиперпротеинемия,
- повышены иммуноглобулины,
- в моче белок Бенс-Джонса.



Миеломный глобулин – протеины фракции Ig G.

Макроглобулинемия Вальденштрема -

сочетание гиперглобулинемии типа Ig M с лимфоидной злокачественной пролиферацией, затрагивающей все органы.

Болезнь тяжёлых цепей

– врождённое нарушение синтеза иммуноглобулинов.
Неполный синтез тяжёлых цепей.

Пироглобулинемии

- тип диспротеинемии, характеризующийся появлением в крови глобулинов, которые коагулируют при нагревании до 56 С, но в отличие от белка Бенс-Джонса не растворяются при 90-100 С.

Этот тип белка находят при сифилисе, саркоидозе, злокачественной лимфоме, красной волчанке.

При электрофорезе пироглобулины мигрируют вместе с гаптоглобином.

Методы исследования

- Определение содержания общего белка (биуретовый метод, спектрофотометрический метод, метод Фолина)
- Определение содержания альбумина (бромкрезоловый метод)
- Определение белковых фракций (электрофорез)
- Определение индивидуальных белков (иммуноферментный анализ, электрофорез)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ