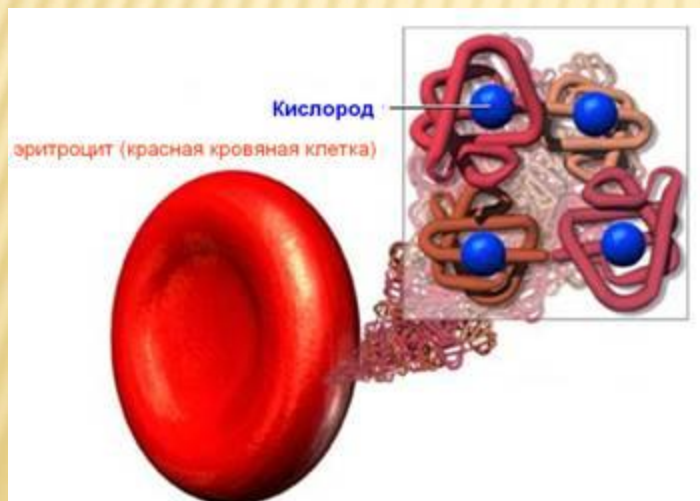


ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России
Кафедра химии

Нарушение обмена гемоглобина. Желтухи



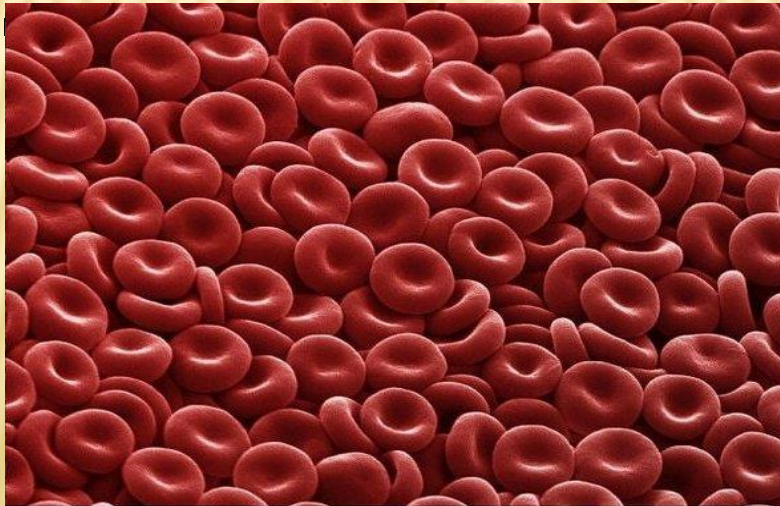
План

- ✘ 1. Особенности обмена в ЭР
- ✘ 2. Характеристика гемоглобина
- ✘ 3. Обмен гемоглобина (пигментный обмен) в норме
- ✘ 4. Нарушения пигментного обмена. Желтухи
- ✘ 5. Синтез гема
- ✘ 6. Обмен железа

КРОВЬ

Плазма
55%

ФЭК - 45%
Из них – 44% эритроциты



ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА В ЭРИТРОЦИТАХ

- ✗ В зрелых эритроцитах не идут реакции биосинтеза белков.
- ✗ Эритроциты не имеют митохондрий, поэтому в клетке не протекают реакции ЦТК, β -окисления жирных кислот, ЦТЭ.



Биологическая роль

1. Энергия – 2 АТФ

2. Кофактор НАДНН⁺ для работы

MetHb редуктазы

$(\text{Hb} - \text{OH}(\text{Fe}^{+3})) \rightleftharpoons \text{Hb}(\text{Fe}^{+2})$

НАДНН⁺

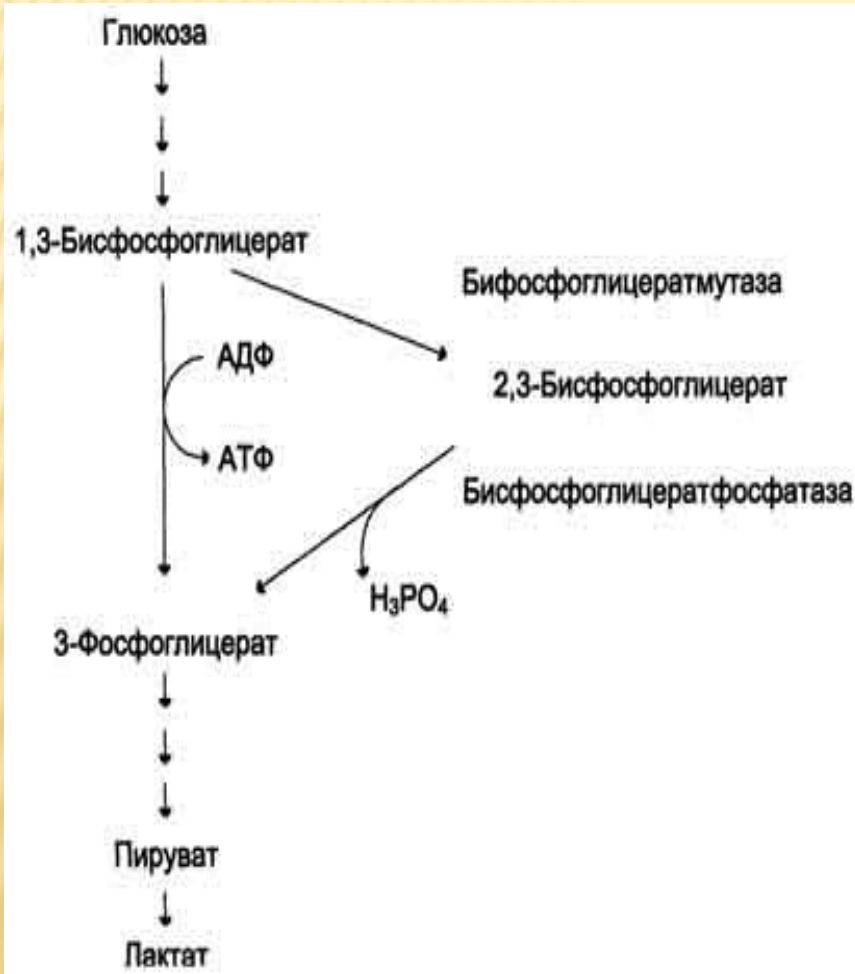
НАД⁺

НАДФНН⁺ -

восстановление глутатиона

Особенность гликолиза в ЭР

- × Образуется 2,3 – дифосфолицерат

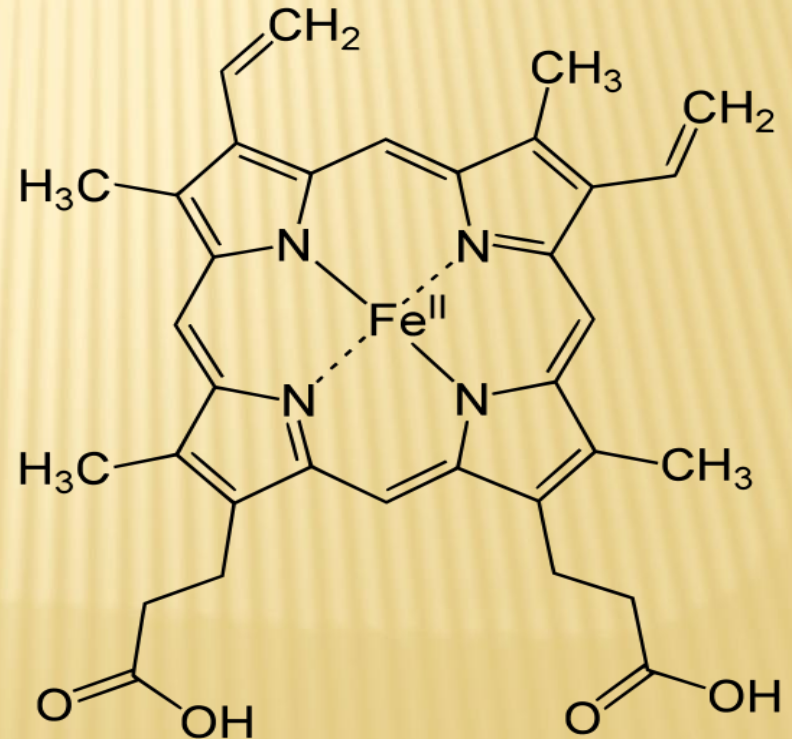
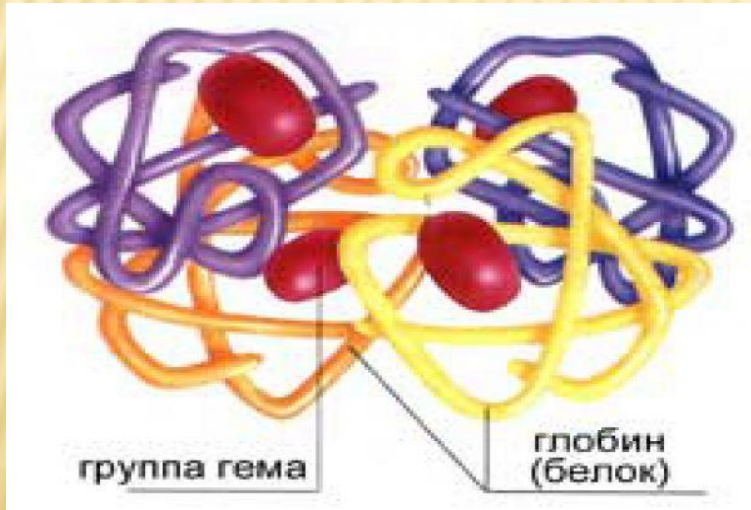


1. При связывании его с гемоглобином уменьшается сродство гемоглобина к кислороду и облегчается освобождение кислорода из эритроцитов в тканях.
2. Кроме этого 2,3-дифосфолицерат в ЭР удерживает K^+
3. Выполняет буферную функцию

ГЕМОГЛОБИН А (IV СТРУКТУРА)

Белковая часть – глобин
2 α субъединицы (141 а/к)
2 β - субъединицы (146 а/к).

Простетическая группа - гем



Эритроциты живут 90-120 дней, после чего лизируются в **кровеносном** русле или в **селезенке**.

При разрушении эритроцитов в кровяном русле высвобождается метгемоглобин образует комплекс с белком-переносчиком *гаптоглобином* (фракция α_2 -глобулинов крови) и переносится в **клетки ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС)** селезенки (главным образом), печени и костного мозга, где подвергается катаболизму с образованием пигмента билирубина.

Обмен гемоглобина (пигментный обмен)

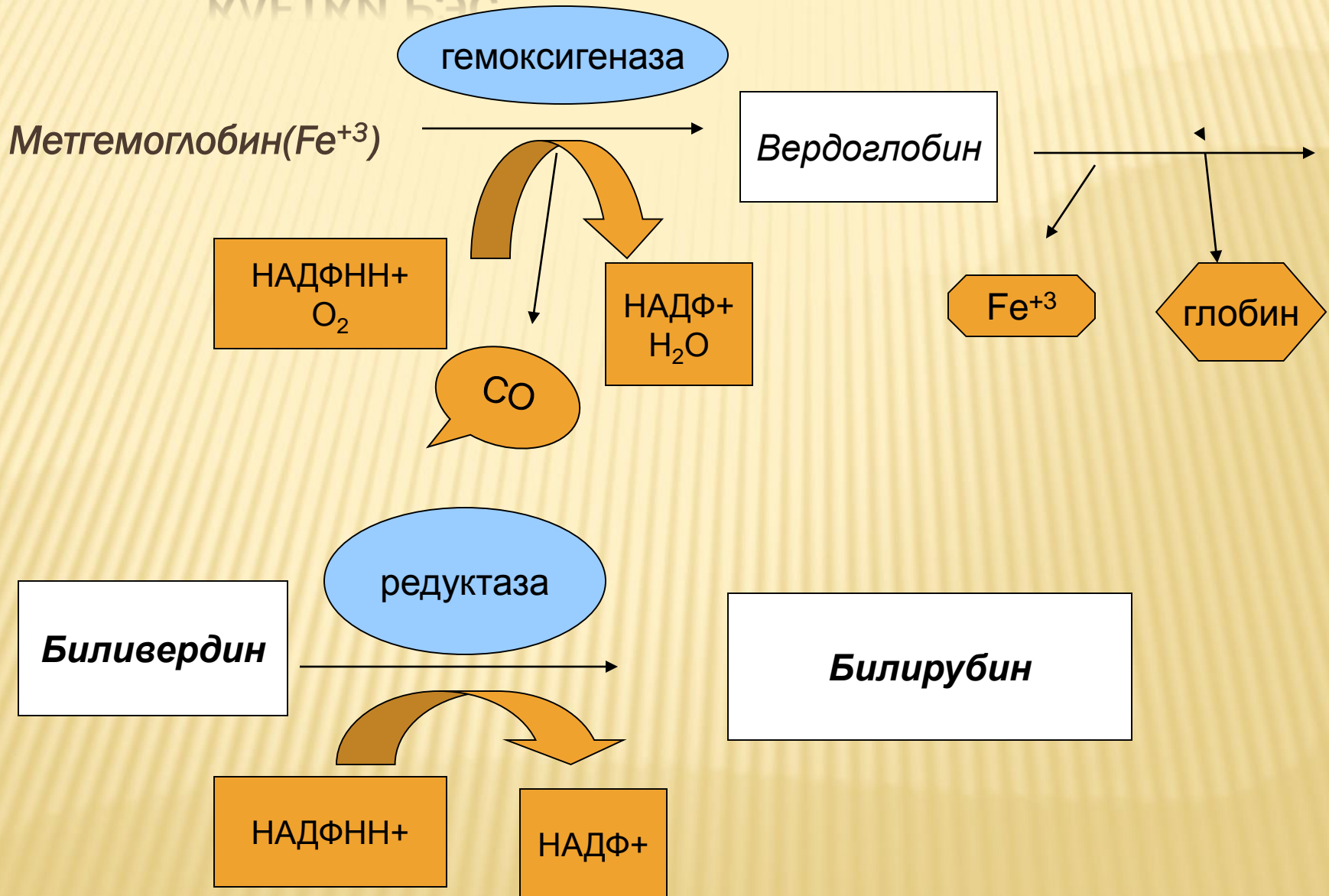
- ✘ Источники билирубина (250-400 мг/сут) – гемсодержащие белки (около 9 г/сут)



80-90% - гемоглобин
зрелых эритроцитов

Из незрелых эритроцитов,
Гемсодержащие ферменты –
Цитохромы, каталаза,
пероксидаза и др.

КЛЕТКИ РЭС

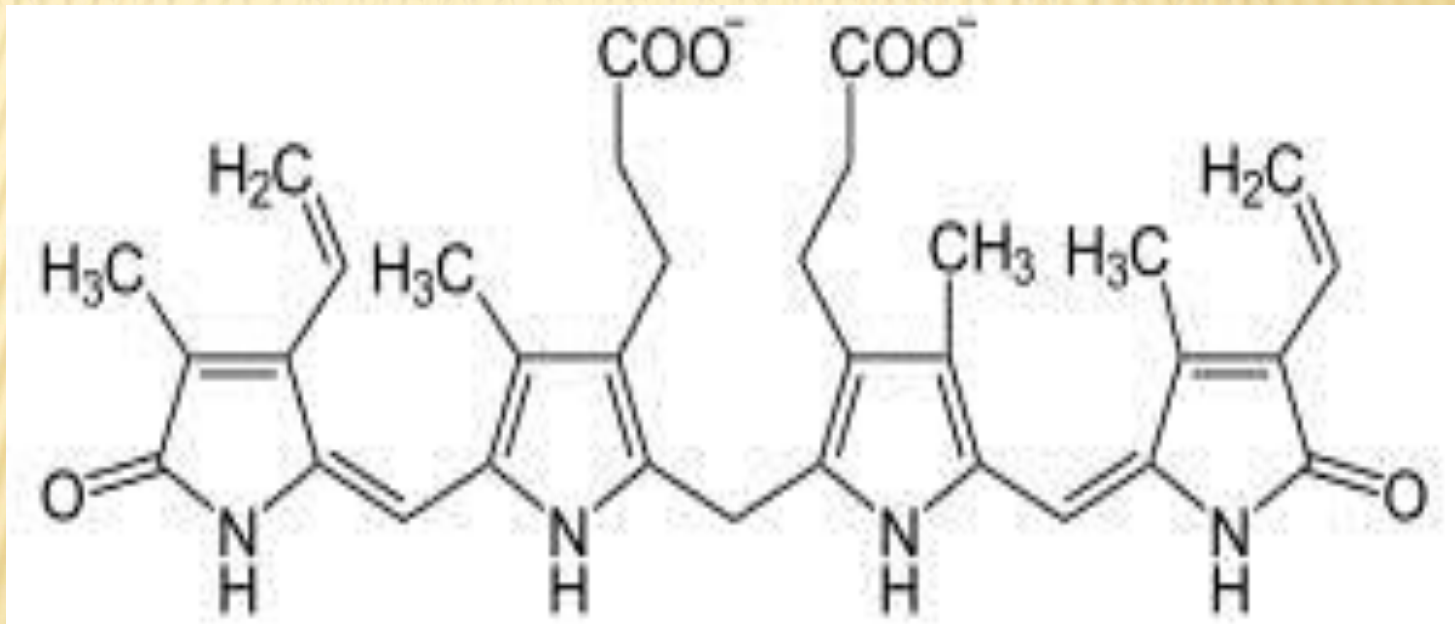


ХАРАКТЕРИСТИКА НЕПРЯМОГО БИЛИРУБИНА

- ✘ 1. место образования – клетки РЭС
- ✘ 2. Гидрофобен, транспортируется по крови альбуминами
- ✘ 3. Свободный, неконъюгированный
- ✘ 4. Непрямой, так как для взаимодействия с диазореактивом Эрлиха необходимо удалить альбумины, обработав спиртом, либо кофеиновым реактивом
- ✘ 5. Токсичен

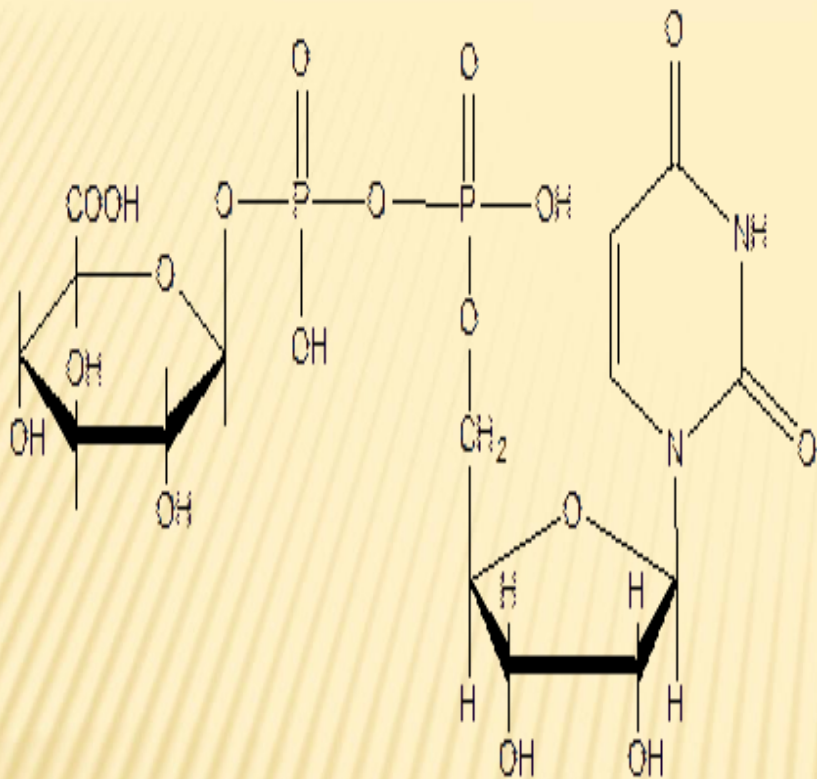
БИЛИРУБИН – ТОКСИЧНОЕ, ЖИРОРАСТВОРИМОЕ ВЕЩЕСТВО, СПОСОБНОЕ НАРУШАТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ В КЛЕТКАХ, ОСОБЕННО

ЧУВСТВИТЕЛЬНЫ К НЕМУ КЛЕТКИ НЕРВНОЙ ТКАНИ.



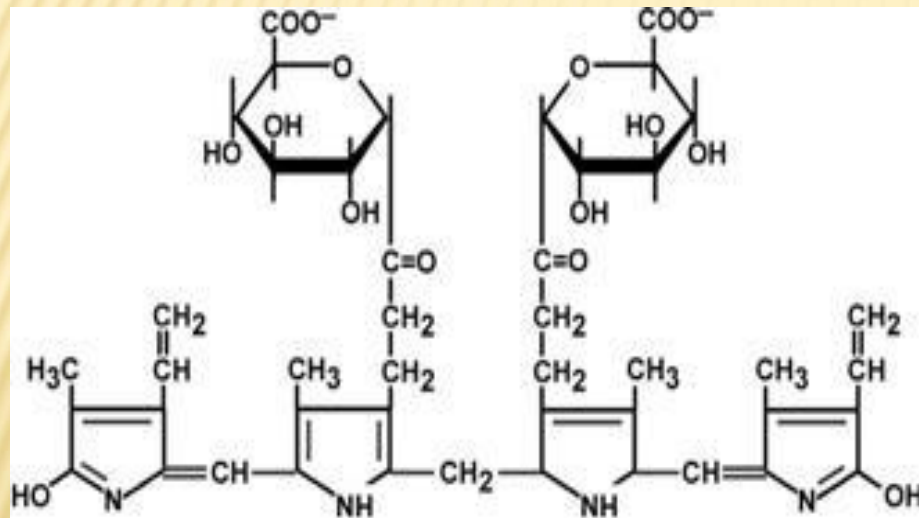
ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ БИЛИРУБИНА

- ✘ Из клеток ретикуло-эндотелиальной системы билирубин попадает в кровь. Здесь он находится в комплексе с *альбуминами* плазмы, образование таких комплексов не позволяет выделяться билирубин в мочу.
- ✘ Из сосудистого русла в гепатоциты билирубин попадает с помощью белков-переносчиков Z- протеин и *лигандин*. В клетке протекает реакция конъюгации билирубина с УДФ-глюкуроновой кислотой, при этом образуются *моно-* (20-25%) *и диглюкурониды* (75-80%). Билирубин-глюкуронид получил название *связанный (конъюгированный)* или *прямой* билирубин.



15-20% - моноглюкурониды, 75-80% - диглюкурониды
= **прямой билирубин**

СТРОЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЯМОГО БИЛИРУБИНА

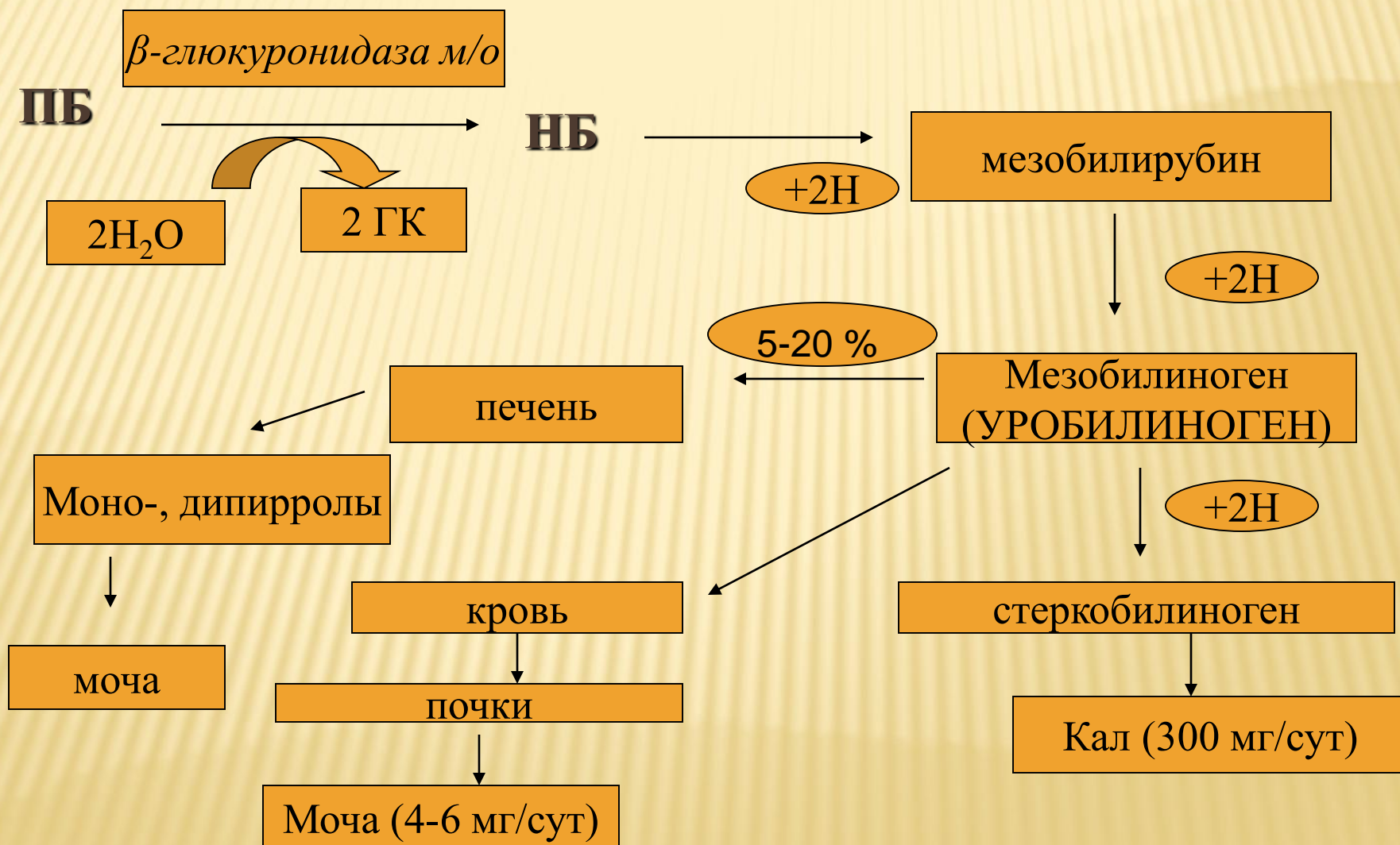


1. Место образования — печень
2. Гидрофилен
3. Связанный или конъюгированный билирубин
4. Прямой, так как взаимодействует с диазореактивом Эрлиха с образованием розового окрашивания без обработки спиртом либо кофеиновым реактивом
5. Нетоксичен

«СУДЬБА» ПРЯМОГО БИЛИРУБИНА

- ✘ После образования ПБ с помощью АТФ и МОАТ белков (мультиорганические анионтранспортные белки) секретируется в желчные протоки и далее экскретируется в кишечник, где при участии бактериальной β -глюкуронидазы преобразуется в свободный (НП) билирубин.
- ✘ Одновременно некоторое количество ПБ попадает из печени в кровь.
- ✘ Таким образом, в крови в норме одновременно существуют две формы билирубина: свободный (НБ), попадающий сюда из клеток РЭС (около 75% всего количества), и связанный (ШБ), попадающий из печени (до 25%).

ПРЕВРАЩЕНИЕ В КИШЕЧНИКЕ



Клетки РЭС	Кровь	Гепатоциты	Желчь	Кишечник
НБ	НБ + альбумины	НБ → ПБ	АТФ, МОАТ	ПБ
		25%	ПБ	НБ
	ОБ=НБ+ ПБ	Мезобилиноген уробилиноген	5-20%	Мезобилиноген (уробилиноген)
	Моно-, дипирролы (моча)			стеркобилиноген
			Моча (4-6 мг/сут)	Кал (300 мг/сут)

The diagram illustrates the metabolic pathway of bilirubin (НБ) across different biological compartments:

- Клетки РЭС (Red Blood Cells):** The process begins with **НБ** (bilirubin).
- Кровь (Blood):** **НБ** is transported as **НБ + альбумины** (bilirubin bound to albumin).
- Гепатоциты (Liver Cells):** **НБ** is converted to **ПБ** (urobilinogen) in 25% of cases.
- Желчь (Bile):** **ПБ** is converted to **ПБ** (urobilinogen) in the bile, a process involving **АТФ** and **МОАТ** (glucuronyl transferase).
- Кишечник (Intestine):** **ПБ** is converted to **НБ** (bilirubin) in the gut.
- Excretion:**
 - 5-20%** of **ПБ** is excreted in the bile.
 - Мезобилиноген (уробилиноген)** is formed in the gut and can be reabsorbed into the **Кровь** as **ОБ=НБ+ПБ** (conjugated bilirubin).
 - Мезобилиноген (уробилиноген)** is converted to **стеркобилиноген** (stercobilinogen) in the gut.
 - Моча (4-6 мг/сут)** (urine) contains **Моно-, дипирролы** (monopyrroles and dipyrroles).
 - Кал (300 мг/сут)** (feces) contains **стеркобилиноген** (stercobilinogen).

ЖЕЛТУХИ

НАКОПЛЕНИЕ БИЛИРУБИНА В КРОВИ СВЫШЕ 43 МКМОЛЬ/Л ВЕДЕТ К СВЯЗЫВАНИЮ ЕГО ЭЛАСТИЧЕСКИМИ ВОЛОКНАМИ КОЖИ И КОНЪЮНКТИВЫ, ЧТО ПРОЯВЛЯЕТСЯ В ЖЕЛТУХЕ.

✘ Виды

- ✘ гемолитическая (надпеченочная)
- ✘ паренхиматозная (печёночно-клеточная)
- ✘ механическая (подпечёночная, обтурационная, холестатическая)
- ✘ физиологическая желтуха новорожденных



ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

Причины:

- ✗ серповидно-клеточная анемия,
- ✗ дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы,
- ✗ отравление сульфаниламидами,
- ✗ талассемии,
- ✗ сепсис,
- ✗ лучевая болезнь,
- ✗ переливание несовместимых групп крови,
- ✗ резус-конфликт во время беременности,
- ✗ отравления некоторыми ядами.

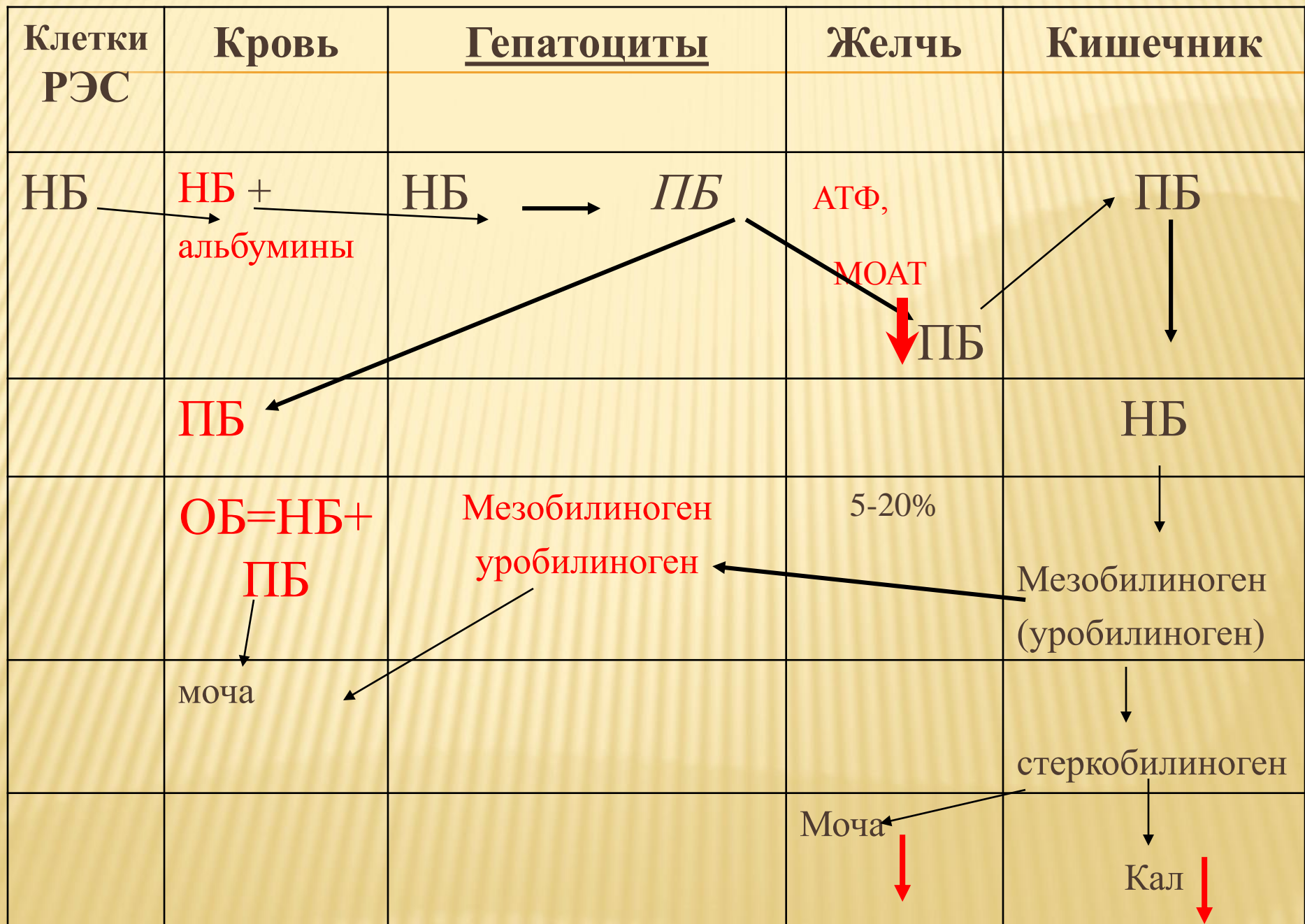
<u>Клетки</u> <u>РЭС</u>	Кровь	Гепатоциты	Желчь	Кишечник
НБ	НБ + <i>альбумины</i>	НБ → ПБ	АТФ, МОАТ ПБ	ПБ
	ПБ			НБ
	ОБ=НБ + ПБ	Мезобилиноген уробилиноген	5-20%	Мезобилиноген (уробилиноген)
	Моно-, дипирролы (моча)			стеркобилиноген
			Моча (↑ 4-6 мг/сут)	Кал (↑ 300 мг/сут)

-
- ✘ Гипербилирубинемия за счёт непрямого билирубина
 - ✘ В моче и кале увеличено содержание стеркобилиногена

Кожа становится лимонно-желтого цвета, зуда не отмечается, каловые массы темнеют.

ПАРЕНХИМАТОЗНАЯ ЖЕЛТУХА

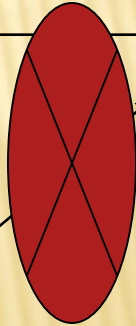
- ✗ вирусные и другие формах гепатитов,
- ✗ цирроз и опухоли печени,
- ✗ жировая дистрофия печени,
- ✗ отравление токсическими гепатотропными веществами (CCl₄, метанол),
- ✗ токсикозы первой и второй половины беременности



-
- ✘ гипербилирубинемия развивается за счет **обеих фракций**, преимущественно **прямого билирубина**
 - ✘ **цвет кожи - шафраново-жёлтый, красноватый («красная желтуха»)**
 - ✘ Билирубинурия. Моча приобретает тёмную окраску (цвета пива, крепкого черного чая).
 - ✘ В моче обнаруживается уробилиноген
 - ✘ Кал обесцвечивается за счёт уменьшения содержания в нём стеркобилиногена

ОБТУРАЦИОННАЯ ЖЕЛТУХА

- ✘ снижения оттока желчи при непроходимости желчного протока – желчные камни, новообразования поджелудочной железы, гельминтозы.
- ✘ воспаление желчных путей, когда слизистая оболочка значительно набухает.

Клетки РЭС	Кровь	Гепатоциты	<u>Желчь</u>	Кишечник
НБ	НБ + альбумины	НБ → ПБ	АТФ, МОАТ ПБ	 ПБ
	ПБ			НБ
	ОБ=НБ+ ПБ	Мезобилиноген уробилиноген	5-20%	Мезобилиноген (уробилиноген)
	моча			стеркобилиноген
			Моча отсутствует	Кал - отсутствует

-
- ✘ гипербилирубинемия за счёт прямого билирубина
 - ✘ В моче обнаруживается прямой билирубин - билирубинурия (цвет темного пива)
 - ✘ практически отсутствует стеркобилиноген кала (серовато-белое окрашивание).
 - ✘ Кожные покровы имеют зеленоватый оттенок, выражен кожный зуд

ПРИЧИНЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ

- ✘ 1. ускоренный гемолиз ЭР вследствие замены фетального гемоглобина (HbF) на гемоглобин А (HbA)
- ✘ 2. низкое содержания альбуминов в крови
- ✘ 3. дефицит белков, которые обеспечивают перенос билирубина через мембраны печеночных клеток
- ✘ 4. низкая выделительная способность печени у новорожденных детей



Клетки РЭС	Кровь	Гепатоциты	Желчь	Кишечник
НБ	НБ + альбумины	НБ → ПБ	АТФ, МОАТ ПБ	ПБ
	ПБ			НБ
	ОБ = НБ + ПБ	Мезобилиноген уробилиноген	5-20%	Мезобилиноген (уробилиноген)
	Моно-, дипирролы (моча)			стеркобилиноген
			Моча (4-6 мг/сут)	Кал (300 мг/сут)

The diagram illustrates the metabolic pathway of bilirubin (НБ) and its derivatives. It starts in the reticuloendothelial system (РЭС) where red blood cells (НБ) are broken down. In the blood, bilirubin (НБ) is bound to albumin (альбумины). It then travels to the liver (Гепатоциты), where it is conjugated with glucuronic acid (МОАТ) to form conjugated bilirubin (ПБ). This process is energy-consuming (АТФ). The conjugated bilirubin (ПБ) is then excreted into the bile (Желчь). In the intestine (Кишечник), it is converted back to non-conjugated bilirubin (НБ). From the intestine, the pathway branches: one part is converted to mesobiliverdin (Мезобилиноген) and urobilinogen (уробилиноген), which can be reabsorbed into the blood (Кровь) and then excreted in urine (Моча) as mono- or dipyrroles. The other part is converted to stercobilinogen (стеркобилиноген), which is excreted in feces (Кал). The diagram also indicates that 5-20% of conjugated bilirubin is excreted in bile.

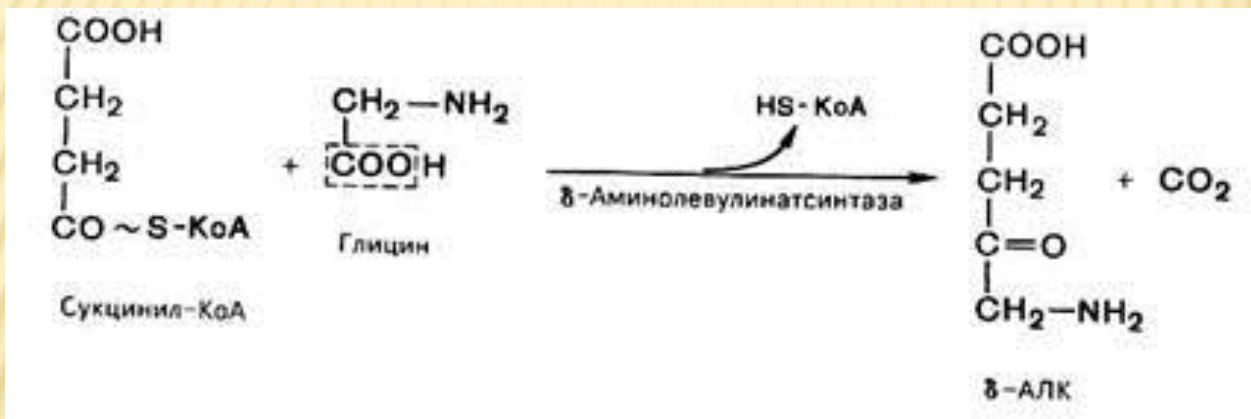
Синтез гемоглобина

В ретикулоцитах происходит координированный синтез α и β -пептидных цепей гемоглобина, а также синтез его простетической группы, так, что ни один из этих компонентов не образуется в избыточном или недостаточном количествах.

Синтез гема

Почти на 85% биосинтез гема происходит в *костном мозге*, и лишь небольшая часть — *в печени*. В синтезе гема участвуют митохондрии и цитоплазма.

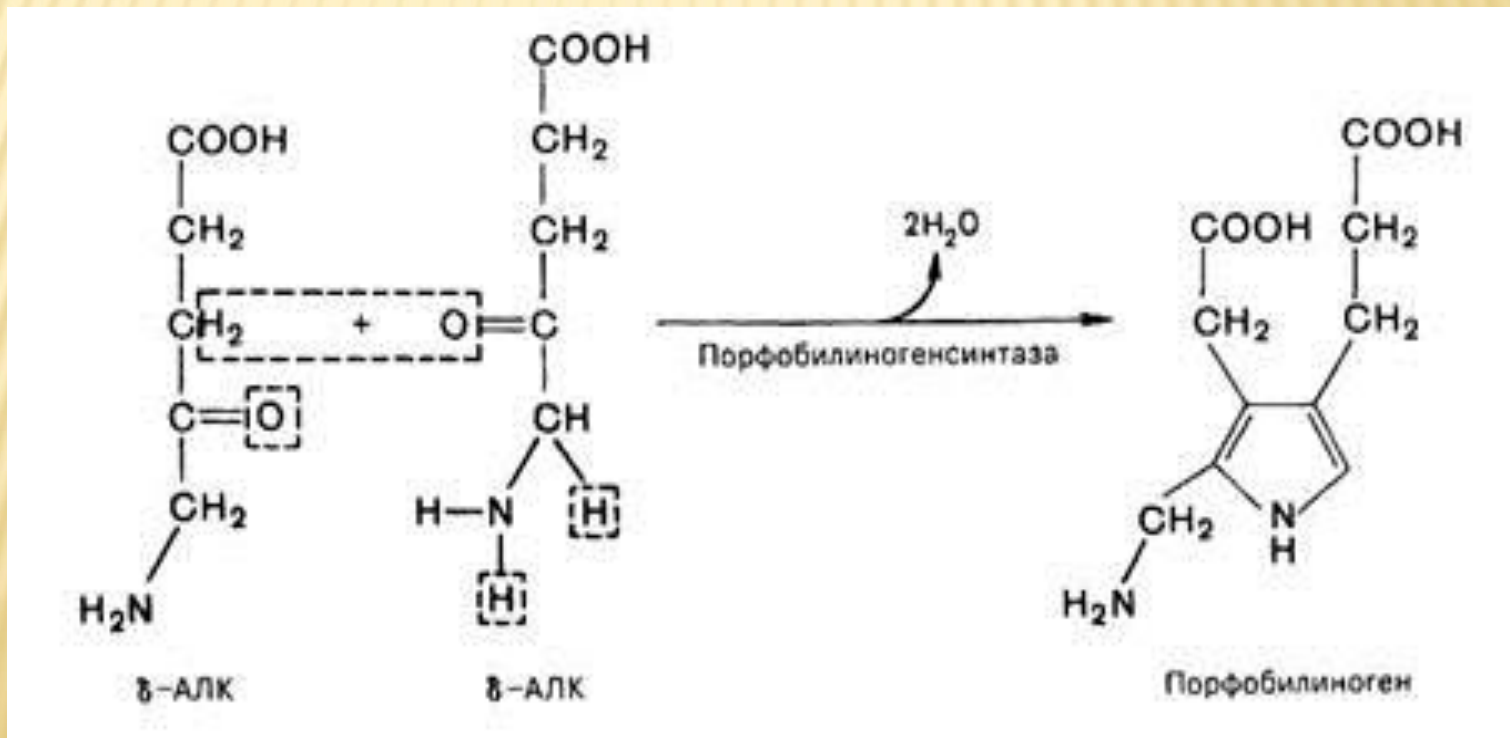
I стадия (*митохондрии*)



- ✘ Фермент δ -аминолевулинатсинтаза — ключевой, аллостерический фермент синтеза тетрапирролов. Пиридоксальфосфатзависимый, индуцируется стероидами и другими факторами и ингибируется по типу обратной связи конечным продуктом биосинтеза — гемом.

2 стадия - цитоплазма

Конденсация 2 молекул δ -аминолевулиновой кислоты с образованием первого монопиррольного соединения – *порфобилиногена* (ПБГ).



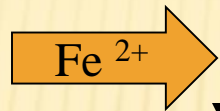
4 монопиррольных молекул порфобилиногена



тетра-пиррольный комплекс *уропорфириноген*

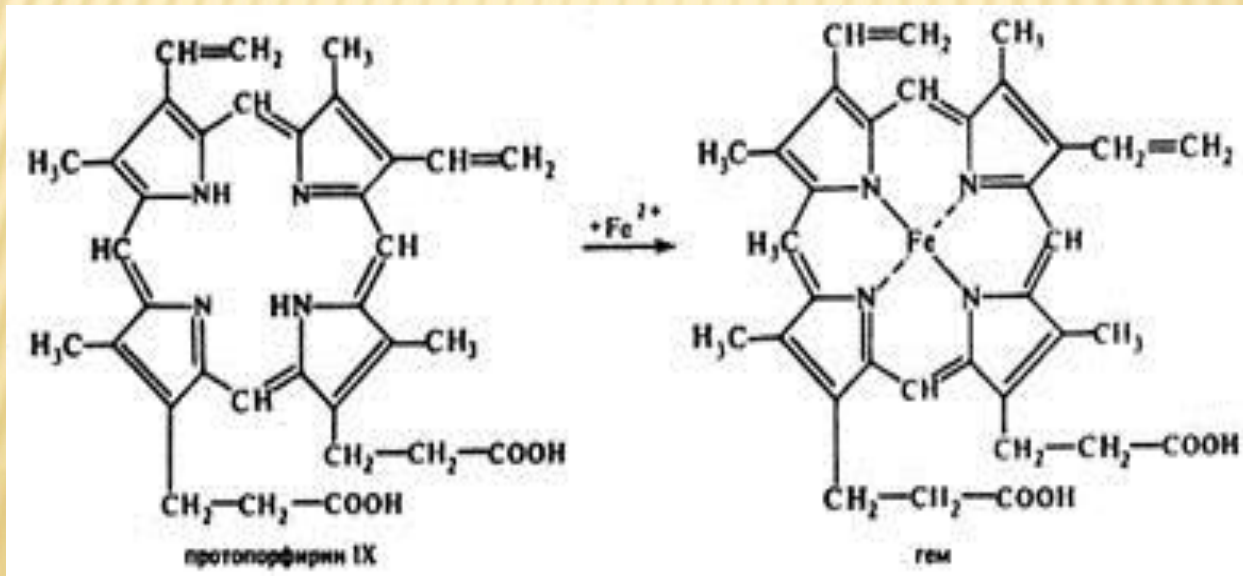


протопорфирин IX



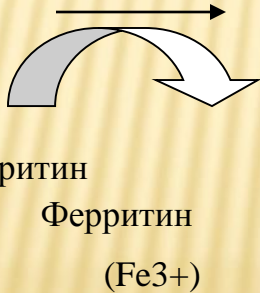
феррохелатаза

гем



ОБМЕН ЖЕЛЕЗА

- ✘ Железо- микроэлемент. В норме в организме взрослого здорового человека содержится около 3-5 г железа.
- ✘ **Железо**
 - ✘ 1. гемоглобин ЭР (75%)
 - ✘ 2. миоглобин
 - ✘ 3. более 70 белков и ферментов

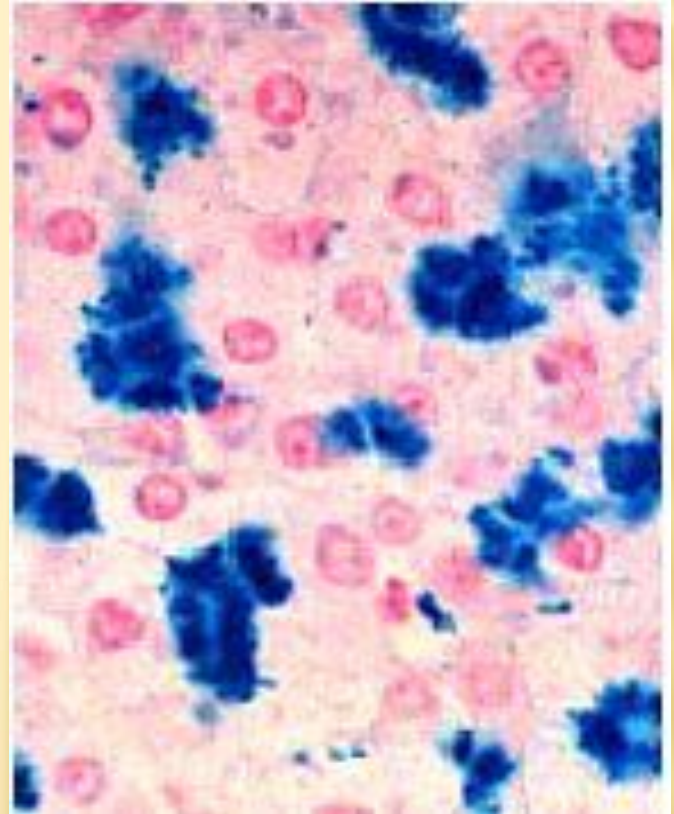
Полость тонкого кишечника	Энтероцит	Кровь	Ткани
Fe^{3+}			
Витамин С			
<p>Fe^{2+} →</p>	<p>Fe^{2+} →</p>  <p>Апоферритин Ферритин (Fe^{3+})</p>	<p>Fe^{2+} →</p> <p>феррооксидаза</p> <p>Fe^{3+}</p> <p>Трансферрин (Fe^{3+})</p>	<p>Синтез железосодержащих белков</p> <p>Ферритин (Fe^{3+})</p>

ДЕПО ЖЕЛЕЗА: ПЕЧЕНЬ; СЕЛЕЗЁНКА; КОСТНЫЙ МОЗГ.

- ✘ **Ферритин** – олигомерный белок, состоящий из 24 протомеров, содержит 20 % железа. Ферритин представляет собой полусферу, внутри которой может содержаться до 45000 ионов трехвалентного железа, но обычно содержится менее 3 тыс. Содержание железа – 20%



- ✘ **Гемосидерин** присутствует в тканях в виде бурого, гранулярного, нерастворимого в воде пигмента. Содержание железа в гемосидерине выше, чем в ферритине - 40 %.



ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

- ✗ - недостаточное поступление (неадекватное питание, вегетарианская диета, недоедание)•
- ✗ - снижение всасывания железа в кишечнике
- ✗ -•избыточное поступление в организм фосфатов, оксалатов, кальция, цинка, витамина Е
- ✗ -•отравление свинцом, антацидами
- ✗ - •усиленное расходование железа (в периоды интенсивного роста и беременности)
- ✗ -•потери железа связанные с травмами, кровопотерями при операциях, обильными менструациями, язвенными болезнями, донорством,
- ✗ -•гормональные нарушения (дисфункция щитовидной железы)
- ✗ •гастриты с пониженной кислотообразующей функцией,
- ✗ - дисбактериоз;
- ✗ - •глистная инвазия

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА:

- × - развитие железодефицитных анемий
- × - •головные боли и головокружения,
- × - слабость, утомляемость,
- × - непереносимость холода,
- × -снижение памяти и концентрации внимания
- × - •замедление умственного и физического развития у детей,
- × - неадекватное поведение;
- × - •учащенное сердцебиение при незначительной физической нагрузке
- × - растрескивание слизистых оболочек в углах рта,
- × - покраснение и сглаженность поверхности языка, атрофия вкусовых сосочков
- × -•ломкость, утончение, деформация ногтей
- × - •извращение вкуса (тяга к поеданию непищевых веществ), особенно у детей младшего возраста,
- × - затрудненное глотание,
- × - запоры
- × - •угнетение клеточного и гуморального иммунитета
- × - •повышение общей заболеваемости (простудные и инфекционные болезни у детей, гнойничковые поражения кожи)
- × - •увеличение риска развития опухолевых заболеваний.

ПРИЧИНЫ ИЗБЫТКА ЖЕЛЕЗА:

- ✗ • избыточное поступление извне (напр., при повышенном содержании в питьевой воде)
- ✗ - • заболевания печени, селезенки, поджелудочной железы (в том числе, в результате хронического алкоголизма)
- ✗ - • нарушение регуляции обмена железа

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИЗБЫТКА ЖЕЛЕЗА

- ✗ отложение железа в тканях и органах, сидероз
- ✗ •головные боли, головокружения, повышенная утомляемость, слабость
- ✗ •пигментация кожи
- ✗ •изжога, тошнота, рвота, боли в желудке,
- ✗ запор или диарея,
- ✗ изъязвление слизистой оболочки кишечника
- ✗ •печеночная недостаточность,
- ✗ •повышение риска развития атеросклероза, болезней печени и сердца, артритов, диабета и т.д.
- ✗ •угнетение клеточного и гуморального иммунитета
- ✗ •увеличение риска развития инфекционных и опухолевых заболеваний
- ✗ •потеря аппетита, уменьшение массы тела

НА САМОСТОЯТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ

- ✘ Физико-химические свойства крови
- ✘ Функции крови
- ✘ Химический состав крови
- ✘ Белки крови
- ✘ Ферменты крови
- ✘ Остаточный азот крови. Азотемия
- ✘ Производные Hb
- ✘ Типы Hb
- ✘ Порфирии, талассемии, гемоглобинозы