

Лекция №18 по теме: «Биохимия крови»

План лекции.

1. Физические показатели крови.
2. Функции крови.
3. Состав плазмы крови.
4. Биохимия иммунной системы.
5. Нарушение содержания белков крови при патологии.
6. Водно-солевой обмен: Распределение воды и электролитов, их функции.
7. Регуляция водно-солевого обмена.

Кровь – жидкая внутренняя среда организма, осуществляющая в организме транспорт веществ, благодаря чему происходит интеграция биохимических процессов, протекающих в различных клетках и межклеточных пространствах в единую систему. Кровь дает возможность поддерживать гомеостаз – постоянство внутренней среды организма.

1. Физические показатели крови

1. *Объем крови* – у мужчин 5200 мл, у женщин 3900 мл.
2. *Состав крови.* Кровь состоит из плазмы (55%) и форменных элементов (45%). Гематокрит – объемные соотношения плазмы и форменных элементов, выраженные в процентах: 55% плазмы от общего объема крови, 45% форменных элементов: 44% эритроциты, 1% - лейкоциты и тромбоциты.
2. *pH крови* составляет 7,36-7,4. Белки плазмы крови участвуют в поддержании постоянства pH крови, т.к. составляют аминокислотную (белковую) буферную систему крови.
2. *Удельный вес* цельной крови – 1,050-1,064 г/см³
Плазмы - 1,024-1,03 г/см³
Клеток - 1,080-1,097 г/см³
3. *Вязкость крови* в 4-5 раз превышает вязкость воды. Вязкость крови играет важную роль в поддержании гемодинамических отношений в кровеносной системе. Вязкость крови увеличивается у детей при гипоксиях.
4. *Осмотическое давление* при 37 °С составляет 7,6 атм., 0,02 атм. от него обусловлено белками крови (онкотическое давление).

2. Функции крови

1. Транспортная функция крови.

Кровь содержит различные вещества, которые переносятся ею от одних органов и тканей к другим:

- 1) продукты переваривания пищи из кишечника к печени и затем к различным органам и тканям,
- 2) продукты метаболизма от печени к тканям, клеткам (глюкоза, холестерин, жиры, кетоновые тела и др.),
- 3) кислород от легких к тканям и углекислый газ от тканей к легким,
- 4) гормоны от эндокринных желез к клеткам.

Благодаря этому осуществляется питание тканей, создаются условия для жизнедеятельности, осуществляется интеграция и регуляция обменных процессов.

2. Экскреторная функция крови

В кровь выходят из клеток органов и тканей различные вещества, которые являются шлаками для клеток и для организма. Кровь доставляет эти вещества (шлаки) к соответствующим выделительным органам, через которые они удаляются из организма – к почкам, потовым железам, толстому кишечнику, печени, легким. Благодаря экскреторной функции крови из организма удаляются углекислый газ, аммиак, мочевины, мочевая кислота, креатинин, уробилин, холестерин и др.

3. Метаболическая функция.

1. Кровь участвует в углеводном обмене: транспортирует глюкозу и метаболиты углеводного обмена (пируват, лактат).

2. Кровь участвует в липидном обмене: осуществляет транспорт липидов в составе липопротеинов (ХМ, ЛОНП, ЛНП, ЛВП) и метаболитов липидного обмена (жирные кислоты, глицерин, кетоновые тела).

3. Роль крови в обмене белков: транспорт аминокислот, нуклеотидов, метаболитов обмена аминокислот.

4. Кровь участвует в водно-минеральном обмене организма: транспорт катионов и анионов.

5. Кровь способствует интеграции обмена веществ благодаря транспорту витаминов, ионов металлов и др. веществ, необходимых для ферментативного катализа.

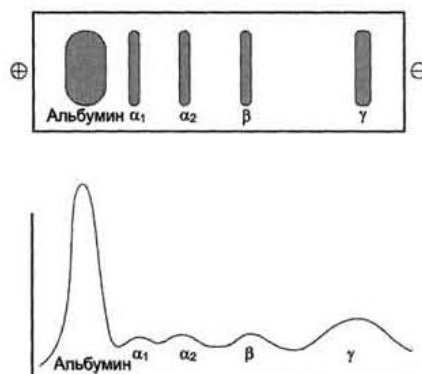
4. *Защитная функция крови* имеет две стороны: 1) в крови содержатся клеточные (лейкоциты) и гуморальные (антитела) элементы иммунного реагирования, которые защищают организм от любой чужеродной молекулы; 2) способность крови свёртываться.

3. Состав плазмы крови

Плазма крови - это 10%-ный водный раствор органических и минеральных веществ (6-8% белки крови, 2% органические небелковые соединения, 1% минеральные вещества). Плазма крови, лишенная фибриногена называется сыворотка крови.

Современные физико-химические методы исследования позволили открыть и описать около 100 различных белковых компонентов сыворотки крови. Наиболее распространенным методом разделения белков сыворотки крови является электрофорез (на бумаге, в крахмальном, агарозном, полиакриламидном геле; иммуноэлектрофорез).

Электрофорез на бумаге позволяет разделить белки сыворотки крови на 5 фракций: альбумины, α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобулины:



Характеристика основных белковых фракций

Альбумины 40-50 г/л (синтез в гепатоцитах),

Глобулины 20-30 г/л (синтез в клетках РЭС),

(α_1 - 2-4%, α_2 - 6-12%, β - 8-12%, γ -глобулины – 12-22%),

Фибриноген 2-4 г/л (синтез в гепатоцитах).

Альбумины. 40% альбуминов находится в сосудистом русле, остальное – в межклеточной жидкости. $M=70$ кДа. *Функции альбуминов:* 1) Благодаря относительно небольшой молекулярной массе, высокой концентрации и наличию дикарбоновых аминокислот (глу и асп) альбумин обеспечивает до 80% осмотического давления плазмы (поддержание онкотического давления крови за счет связывания ионов натрия и воды; 2) транспортная функция: переносит непрямой билирубин, жирные кислоты, стероидные гормоны, лекарственные препараты (сульфаниламиды, аспирин, пенициллин и др.), ионы кальция, меди и цинка; 3) альбумины являются резервом аминокислот при белковом голодании (см. табл. Содержание и функции некоторых белков плазмы крови).

Транстиретин называют тироксинсвязывающим преальбумином. Это белок острой фазы. Транстиретин относят к фракции альбуминов, он имеет тетрамерную молекулу. Он способен присоединять в одном центре связывания ретинолсвязывающий белок, а в другом - до двух молекул тироксина и трийодтиронина.

Содержание альбуминов снижается (Гипоальбуминемия) при нефротическом синдроме, при нарушении белок-синтезирующей функции печени (цирроз) и при потерях белка из-за обширных ожогов или катаболических состояний (тяжёлый сепсис, злокачественные новообразования). Учитывая, что альбумины удерживают воду в сосудистом русле, гипоальбуминемия сопровождается отеками (выход воды в межклеточное пространство). Быстрое увеличение проницаемости капилляров сопровождается резким уменьшением объёма крови, что приводит к падению артериального давления и клинически проявляется как шок.

Глобулины.

α_1 – глобулины (см. табл. Содержание и функции некоторых белков плазмы крови). Эта фракция содержит 3 белка, имеющих важное клиническое значение:

1) α_1 – *антитрипсин* (2,5 г/л) – ингибитор ряда протеаз (эластазы, трипсина, химотрипсина, калликреина, плазмина). Его содержание повышается при воспалительных заболеваниях и механических повреждениях тканей. Наследуемое снижение этого белка сопровождается легочную эмфизему, хронический бронхит, бронхоэктатическую болезнь;

2) α_1 – *гликопротеин* (1 г/л) (содержит 41 % углеводов) участвует в транспорте прогестерона и тестостерона. Содержание возрастает при воспалительных процессах, снижается при циррозе печени.

3) *ЛПВП* (0,35 г/л) осуществляют «обратный транспорт» холестерина из тканей в печень. При атеросклерозе концентрация ЛПВП в плазме крови ниже содержания ЛПНП (см. формулу коэффициента атерогенности).

α_2 – глобулины:

1) α_2 – *макроглобулин* (1,5-4,2 г/л) ингибитор протеаз (трипсина, химотрипсина и др.). Его содержание увеличивается при циррозе, нефротическом синдроме, миксидеме, сахарном диабете, снижается при ревматическом полиартрите.

2) *гаптоглобин* (1 г/л) – связывает и переносит Hb А в клетки РЭС. Содержание гаптоглобина снижается при поражении паренхимы печени, гемолитической анемии,

содержание гаптоглобина увеличивается при остром воспалительном процессе и сахарном диабете.

3) *церулоплазмин* 0,35 г/л (содержит медь) – обладает оксидазной активностью (окисляет железо из Fe^{2+} в Fe^{3+}). Содержание церулоплазмينا увеличивается при остром воспалении, холестазах, ревматоидном артрите; содержание церулоплазмينا снижается при циррозе печени, гепатите и при синдроме гепатоцеребральной дегенерации (синдром Вестфаль-Штрумпфель-Вильсона-Коновалова) – сопровождается накоплением меди в нервной системе и печени (см. табл. Содержание и функции некоторых белков плазмы крови).

β-глобулины (см. табл. Содержание и функции некоторых белков плазмы крови):

1) *трансферрин* 2-4 г/л – переносит Fe^{3+} . Содержание снижается при воспалительных процессах, нефротическом синдроме, заболеваниях печени.

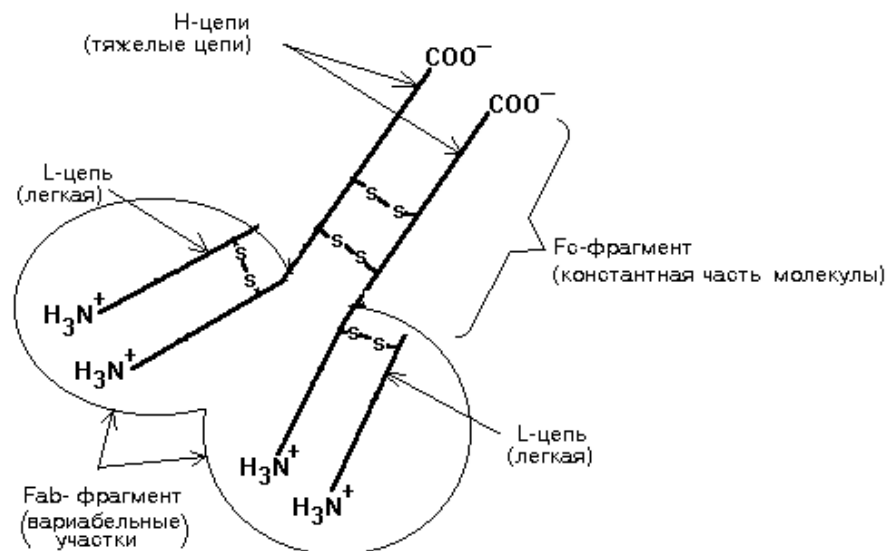
2) *ЛПНП* (3,5 г/л) переносят холестерин от печени к тканям. Концентрация ЛПНП повышена при атеросклерозе.

3) *фибриноген* (3 г/л) – фактор I свертывания крови.

γ-глобулины или иммуноглобулины или антитела вырабатываются в ответ на поступление в организм чужеродных агентов или белков. Иммуноглобулины (Ig) – это белки, основной функцией которых является защита организма от инфекционных заболеваний. С ними связана невосприимчивость организма к инфекциям, т.е. иммунитет.

Строение антител. Молекулы антител состоят из 2-х попарно идентичных цепей: тяжелых (H - heavy) и легких (L - light) с молекулярной массой 50 кДа и 25 кДа соответственно. Легкие и тяжелые цепи соединены между собой с помощью дисульфидных (-S-S-) связей. Иммуноглобулины содержат переменные и константные домены. Антигенсвязывающие участки содержатся в переменной части антитела. Взаимодействие антигена с антителом изменяет конформацию константных доменов тяжелых цепей, благодаря чему комплекс антиген-антитело связывается с белками системы комплемента или поглощается фагоцитами.

Строение молекулы IgG.



Синтез иммуноглобулинов значительно отличается от синтеза других белков. Каждая из L-цепей кодируется группой из 3-х различных генов, а H-цепь - четырьмя генами. Таким образом, обеспечивается огромное разнообразие структуры антител, их специфичность к различным антигенам. В организме человека потенциально возможен синтез приблизительно 16 миллионов

различных антител. Антитела синтезируются в лимфоцитах В (лимфоузлах, селезенке), выделяются в кровь и образуют фракцию иммуноглобулинов крови. Различают классы Ig: G, A, M, D, E. IgA состоит из 2-4 мономеров, IgM состоит из 5 субъединиц. Остальные классы – IgG, IgD, IgE – мономеры.

4. Биохимия иммунной системы

Каждый тип Ig специфически взаимодействует с определенным антигеном. При патологических состояниях содержание Ig в сыворотке крови существенно изменяется:

IgG (преобладают в крови) секретируется активированными лимфоцитами в больших количествах при вторичном иммунном ответе, когда антиген повторно попадает в организм. IgG эффективно связывает антиген, образовавшийся комплекс антиген-антитело своей константной частью взаимодействует со специфическими рецепторами макрофагов и нейтрофилов, что приводит к фагоцитозу и разрушению комплекса антиген-антитело. IgG – единственный класс иммуноглобулинов, который способен проникать через плаценту и обеспечивать внутриутробную защиту плода от инфекций.

IgA – присутствует в секретах желез (слюне, молоке, пищеварительном соке) увеличивается при алкогольном циррозе. Комплекс IgA с антигеном не поглощается макрофагами, но препятствует прикреплению антигенов к поверхности эпителиальных клеток и проникновению их в организм. (т.е. IgA играет роль в формировании местного иммунитета).

IgE связаны с рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов, поэтому они сами являются рецепторами антигенов. После присоединения антигена к IgE тучная клетка выбрасывает серотонин и гистамин, хранящиеся в секреторных пузырьках. Эти вещества отвечают за развитие воспалительных и аллергических реакций (бронхиальная астма, крапивница и т.д.)

IgM – секретируются в ответ на попадание в организм нового антигена. Если антиген расположен на поверхности микроорганизма, активирование системы комплемента вызывает нарушение целостности мембраны и гибель бактериальной клетки.

IgD – Рецепторы В-лимфоцитов, выделены из крови больных миеломной болезнью (см. табл. Содержание и функции некоторых белков плазмы крови).

5. Нарушение содержания белков крови при патологии

Нормальное содержание общего белка плазмы крови 60-80 г/л.

Гипопротеинемия - снижение содержания общего белка крови. Причины: 1) нефротический синдром, сопровождающийся альбуминурией; 2) нарушение белоксинтетической функции печени. При снижении концентрации альбуминов в крови нарушается распределение воды между кровью и тканями, что приводит к развитию отеков.

Гиперпротеинемия – увеличение содержания общего белка плазмы крови. Причины: 1) воспалительные заболевания, при которых увеличивается содержание белков глобулиновой фракции; 2) появление патологических белков и белков острой фазы.

Парапротеинемия - появление патологических белков и белков острой фазы. Например: 1) С-реактивный белок появляется в крови только в острую фазу заболевания; 2) криоглобулин появляется при нефрозе, лейкозах, циррозе печени, миеломе и т.д.; 3) интерферон препятствует размножению вирусов; 4) белки Бенс-Джонса – тяжелые цепи иммуноглобулинов – появляются в крови и моче в большой концентрации при миеломной болезни.

К белкам острой фазы также относятся α_1 -антитрипсин, гаптоглобин, фибриноген.

Диспротеинемия – нарушение соотношения белковых фракций альбуминов и глобулинов. В норме белковый коэффициент А/Г = 1,5-2,0, а при патологии может изменяться.

Таблица. Содержание и функции некоторых белков плазмы крови

Группа	Белки	Концентрация в сыворотке крови, г/л	Функция
Альбумины	Транстиретин	0,25	Транспорт тироксина и трийодтиронина
	Альбумин	40	Поддержание осмотического давления, транспорт жирных кислот, билирубина, жёлчных кислот, стероидных гормонов, лекарств, неорганических ионов, резерв аминокислот
α_1 -Глобулины	α_1 -Антитрипсин	2,5	Ингибитор протеиназ
	ЛПВП	0,35	Транспорт холестерина
	Протромбин	0,1	Фактор II свёртывания крови
	Транскортин	0,03	Транспорт кортизола, кортикостерона, прогестерона
	Кислый α_1 -гликопротеин	1	Транспорт прогестерона
	Тироксинсвязывающий глобулин	0,02	Транспорт тироксина и трийодтиронина
α_2 -Глобулины	Церулоплазмин	0,35	Транспорт ионов меди, оксидоредуктаза
	Антитромбин III	0,3	Ингибитор плазменных протеаз
	Гаптоглобин	1	Связывание гемоглобина
	α_2 -Макроглобулин	2,6	Ингибитор плазменных протеиназ, транспорт цинка
	Ретинолсвязывающий белок	0,04	Транспорт ретинола
	Витамин D связывающий белок	0,4	Транспорт кальциферола
β -Глобулины	ЛПНП	3,5	Транспорт холестерина
	Трансферрин	3	Транспорт ионов железа
	Фибриноген	3	Фактор I свёртывания крови
	Транскобаламин	25×10^{-9}	Транспорт витамина B ₁₂
	Глобулин связывающий белок	20×10^{-6}	Транспорт тестостерона и эстрадиола
	С-реактивный белок	<0,01	Активация комплемента
γ -Глобулины	IgG	12	Поздние антитела
	IgA	3,5	Антитела, защищающие слизистые оболочки
	IgM	1,3	Ранние антитела
	IgD	0,03	Рецепторы В-лимфоцитов
	IgE	<0,01	Реагин

6. Водно-солевой обмен: Распределение воды и электролитов в организме, их функции

Вода составляет основу жидкой среды организма. В ней растворены самые разнообразные вещества: белки, небелковые органические вещества и минеральные соединения. В совокупности вода и растворенные в ней веществ создают условия для нормального обмена веществ в клетках.

Распределение воды внутри организма.

Вода составляет 2/3 веса тела (65-67%). У новорожденных детей воды примерно 80%. С возрастом ткани теряют способность удерживать воду. Это связано в основном со старением белков клеток, с большей их гидрофобностью.

Основная масса воды находится в клетках – **40-45%** от массы тела.

Внеклеточная жидкость составляет **20%** от массы тела. Внеклеточная жидкость включает в себя: 1) межклеточную жидкость – **15%** от массы тела, 2) плазму крови – **4%,3)** цереброспинальную, синовиальную жидкость, лимфу - **1%**.

Баланс воды в организме.

За сутки взрослый человек должен получить 40 мл воды на 1 кг веса (2,5-3,0 л воды), ребенок – 100 мл воды на 1 кг веса.

Источники воды:

1,5 л питьевая вода

0,5 л плотная пища

0,5 л оксидационная (метаболическая) вода – вырабатывается в процессе реакций окисления субстратов (100 г жира дает 107 г воды, 100 г глюкозы – 60 мл воды, 100 г белка – 40 мл воды).

Выделение воды:

С мочой 1,5 л

С потом 0,1 л

Через легкие 0,8 л

С калом 50-100 мл.

Функции воды.

1. Вода является универсальным полярным растворителем (за счет образования водородных связей).
2. Вода обеспечивает конформацию белковых молекул в растворах и конформацию биомембран (билипидный слой).
3. Вода участвует в химических реакциях гидролиза и гидратации.
4. Транспортная функция – вода транспортирует растворенные в ней вещества.
5. тепло-регуляторная функция (за счет способности к испарению).

Электролитный состав внеклеточной жидкости и внутриклеточной жидкости.

Различные клетки и межклеточное пространство могут отличаться составом и количеством катионов и анионов, что связано с особенностями обмена каждой ткани и органа. Однако для всех тканей выявлена одна закономерность: Катионы калия, анионы фосфаты, сульфаты и белки преобладают в клетках, а катионы натрия и анионы хлора – во внеклеточной жидкости. Количество и состав электролитов в различных жидкостях неодинаковы. В межклеточной жидкости скелетной мышцы преобладают катионы Na^+ , анионы HCO_3^- , Cl^- . В плазме крови: много

катионов Na^+ (132-150 ммоль/л), анионов Cl^- , (130 ммоль/л) = 300-350 мг%, анионов HCO_3^- (170 ммоль/л), анионов HPO_4^{2-} , (2 ммоль/л) – 4-5 мг%.

Функции электролитов.

Анионы:

Хлориды (Cl^-):

1. Участвуют в обмене ионов натрия и калия, удерживают воду во внеклеточной жидкости,
2. участвуют в синтезе соляной кислоты,
3. участвуют в образовании солей аммония (NH_4Cl – форма обезвреживания аммиака в почках).

Фосфаты (H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-}):

Фосфаты существуют в ионизированной форме, в молекулярной форме (в костях), в связанной форме (фосфопротеины, фосфолипиды, нуклеотиды, нуклеиновые кислоты и др.).

1. участвуют в построении костной ткани,
2. участвуют в синтезе фосфорорганических веществ: фосфопротеины, фосфолипиды, нуклеотиды, нуклеиновые кислоты и др.
3. участвуют во всех видах обмена, т.к. осуществляют регуляцию активности ферментов путем фосфорилирования и дефосфорилирования,
4. входят в состав буферных систем организма – фосфатный буфер.

Бикарбонаты HCO_3^- :

1. участвуют в газообмене в тканях, являются транспортной формой CO_2 в крови,
2. входят в состав бикарбонатного буфера,
3. участвуют в реакциях карбоксилирования.

Катионы:

Кальций в организме находится в ионизированном состоянии (50%), в молекулярном (в костях 25%), в белок-связанном состоянии (25%) в крови и клетках.

1. участвует в построении костей.
2. играет большую роль в процессах свертывания крови.
3. участвует в мышечном сокращении.
4. Участвует в работе сердечной мышцы,
5. кофактор ряда ферментов (амилаза).
6. участвует в регуляции метаболических процессов в клетках (ионы кальция – вторичный посредник гормонов белково-пептидной природы).

Калий (внутриклеточный катион)

1. участник проведения нервного импульса.
2. стимулирует парасимпатическую нервную систему.
3. участвует в процессах фосфорилирования (компонент ферментов киназ).

Натрий (внеклеточный катион)

1. транспорт веществ в клетки (симпорт глюкозы и АК).
2. удерживает воду во внеклеточной жидкости.
3. входит в состав буферных систем.

4. участвует в построении костей (оксиапатиты).
5. участвует в проведении нервного импульса.
6. активатор симпатического отдела нервной системы.

7. Регуляция водно-солевого обмена.

Выделяют нейро-гуморальную регуляцию водно-солевого обмена и регуляцию органами и тканями, удаляющими воду и электролиты: почки, потовые железы, ЖКТ и легкие.

Нейро-гуморальная регуляция – регуляция гормонами – осуществляется, в основном, гормонами гипофиза вазопрессином и гормоном надпочечников альдостероном.

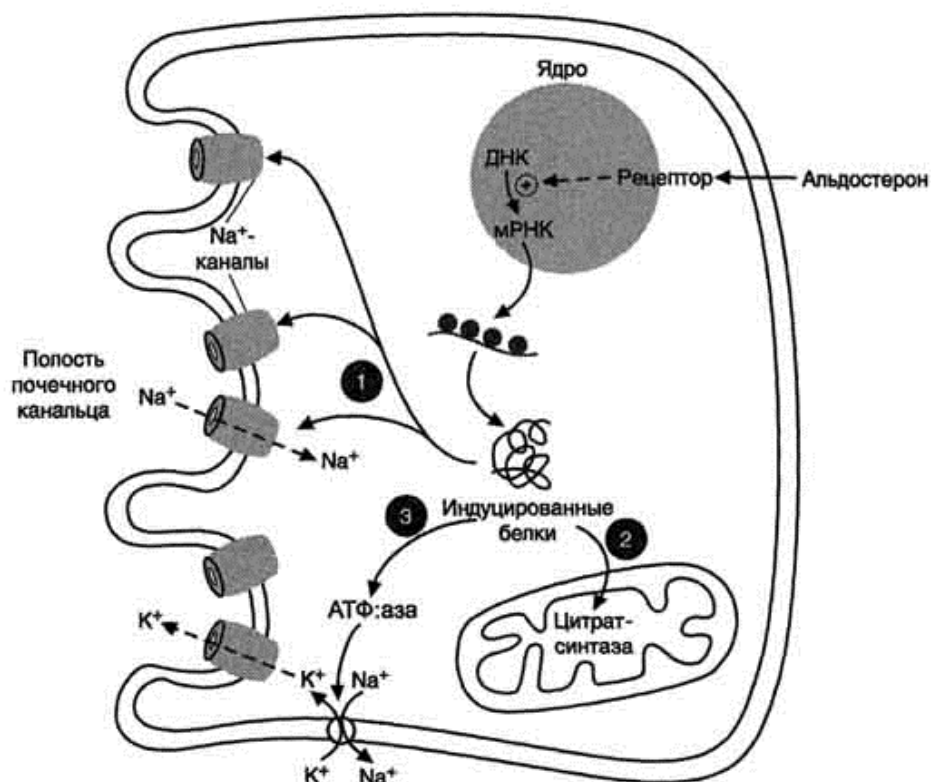
Антидиуретический гормон (АДГ) синтезируется в нейронах гипоталамуса в виде предшественника препогормона, однако зрелый антидиуретический гормон хранится в терминальных расширениях аксонов в задней доле гипофиза, из которых секретируются в кровотоки при соответствующей стимуляции.

Механизм действия АДГ

Связывание АДГ с рецептором V_2 стимулирует аденилатциклазную систему и активацию протеинкиназы А, которая фосфорилирует белки, стимулирующие экспрессию гена мембранного белка - аквапорина-2. Аквапорин-2 перемещается к апикальной мембране собирательных канальцев и встраивается в неё, образуя водные каналы. Это обеспечивает избирательную проницаемость мембраны клеток для воды, которые свободно диффундируют в клетки почечных канальцев и затем поступают в интерстициальное пространство. Кроме того, рецепторы типа V_1 локализованы в мембранах ГМК сосудов. Взаимодействие АДГ с рецептором V_1 приводит к активации фосфолипазы С, которая гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат с образованием инозитолтрифосфата и диацилглицерола. Инозитолтрифосфат вызывает высвобождение Ca^{2+} из ЭР. Результатом действия гормона через рецепторы V_1 является сокращение гладкомышечного слоя сосудов. Поскольку сродство АДГ к рецептору V_2 выше, чем к рецептору V_1 , при физиологической концентрации гормона в основном проявляется его антидиуретическое действие.

Механизм действия альдостерона

В клетках-мишенях гормон взаимодействует с рецепторами, которые могут быть локализованы как в ядре, так и в цитозоле клетки. Образовавшийся комплекс гормон-рецептор взаимодействует с определённым участком ДНК и изменяет скорость транскрипции специфических генов. Результат действия альдостерона - индукция синтеза: 1) белков-транспортёров Na^+ из просвета канальца в эпителиальную клетку почечного канальца и белков-транспортёров ионов калия из клеток почечного канальца в первичную мочу; 2) митохондриальных ферментов ЦТК, в частности цитратсинтазы, стимулирующих образование молекул АТФ, необходимых для активного транспорта ионов; 3) $Na^+, K^+, -ATP$ -азы, обеспечивающей удаление ионов натрия из клетки почечного канальца в межклеточное пространство и переносящей ионы калия из межклеточного пространства в клетку почечного канальца. Суммарным биологическим эффектом индуцируемых альдостероном белков является увеличение реабсорбции ионов натрия в канальцах нефронов, что вызывает задержку $NaCl$ в организме, и возрастание экскреции калия.



Роль системы ренин-ангиотензин-альдостерон в регуляции водно-солевого обмена.

Главным механизмом регуляции синтеза и секреции альдостерона служит система ренин-ангиотензин. Ренин - протеолитический фермент почечных клубочков, расщепляющий ангиотензиноген до неактивного ангиотензина I. Последний под действием ангиотензин-превращающего фермента превращается в ангиотензин II, который оказывает стимулирующее действие на продукцию и секрецию альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников, что, в свою очередь, вызывает задержку ионов натрия и воды, в результате чего объём жидкости в организме восстанавливается. Кроме этого, ангиотензин II, присутствуя в крови в высоких концентрациях, оказывает мощное сосудосуживающее действие и тем самым повышает АД.

Предсердный натрийуретический фактор (ПНФ)

ПНФ - это пептид, синтезирующийся, главным образом, в кардиомиоцитах предсердий, и хранится в виде препрогормона. Основным фактором, регулирующим секрецию предсердного натрийуретического фактора, является увеличение АД. Другие стимулы секреции - увеличение осмолярности плазмы, повышение частоты сердцебиений, повышенный уровень катехоламинов и глюкокортикоидов в крови. Основные клетки-мишени ПНФ - почки, периферические артерии. В почках ПНФ стимулирует расширение приносящих артериол, усиление почечного кровотока, увеличение скорости фильтрации и экскреции ионов натрия. В периферических артериях ПНФ снижает тонус гладких мышц и соответственно расширяет артериолы. Таким образом, суммарным действием ПНФ является увеличение экскреции Na⁺ и понижение АД.

Механизм передачи сигнала ПНФ не включает активацию G-белка. Рецептор ПНФ имеет доменное строение: домен связывания с лигандом, локализованный во внеклеточном пространстве, и один домен, пронизывающий мембрану и обладающий активностью гуанилатциклазы. В отсутствие ПНФ его рецептор находится в фосфорилированном состоянии и

неактивен. Связывание ПНФ с рецептором вызывает конформационные изменения и возрастание гуанилатциклазной активности рецептора. В результате ГТФ превращается в циклический ГМФ (цГМФ), который активирует протеинкиназу G.

ПНФ обычно рассматривают как физиологический антагонист ангиотензина II, поскольку под его влиянием возникают не сужение просвета сосудов и задержка натрия, а, наоборот, расширение сосудов и увеличение почечной экскреции соли.

Регуляция обмена кальция и фосфатов

Регуляция обмена кальция и фосфатов осуществляется паратгормоном, кальцитонином и кальцитриолом.

Паратгормон (полипептид) действует на кости и почки через аденилатциклязный механизм. В костной ткани рецепторы паратгормона локализованы на остеобластах и остеocyтах, но не обнаружены на остеокластах. При связывании паратгормона с рецепторами клеток-мишеней остеобласты начинают усиленно секретировать цитокины, которые стимулируют метаболическую активность остеокластов (ускоряется образование ферментов щелочная фосфатаза и коллагеназа, которые воздействуют на компоненты костного матрикса, вызывают его распад, в результате чего происходит мобилизация Ca^{2+} и фосфатов из кости во внеклеточную жидкость). В почках паратгормон стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах и уменьшает реабсорбцию фосфатов. Кроме того, паратгормон индуцирует синтез кальцитриола, который усиливает всасывание кальция в кишечнике.

Кальцитриол (1,25-диоксихолекальциферол – активная форма витамина D₃) проникает в клетки-мишени (тонкий кишечник, почки и кости) и индуцирует транскрипцию генов, в результате чего синтезируются белки Ca^{2+} -переносящих белков, которые обеспечивают всасывание ионов кальция и фосфатов из кишечника 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 витамина D₃ развивается рахит у детей и остеопороз у взрослых.

Кальцитонин (полипептид) – антагонист паратгормона; действует через аденилатциклязный механизм. Он ингибирует высвобождение Ca^{2+} 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.