

Клінічні аспекти клітинної фізіології

Навчально-методичний посібник до практичних занять і самостійної роботи студентів

За редакцією Л.О.Клименко, І.М.Карвацького

УДК 612 (075.8.)

Затверджено

На Вченій раді Навчально-наукового інституту психічного здоров'я
Протокол № 2 від 10.10. 2024

Рецензент

Бульда В.І., професор, д.м.н. ННЦ „Інститут біології та медицини” Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Авторський колектив:

Виноградова-Аник О.О., Гаргаун О.Т., Гуменюк А.В., Демидова К.Ю., Добровольський Ф.В., Лагодич Т.С., Лук'яненко І.А., Карвацький І.М., Клименко Л.О., Мисак І.А., Моторна Н.В., Строкіна І.Г.

За редакцією доцента Л.О.Клименко, доцента І.М.Карвацького

У навчальному посібнику до практичних занять і самостійної роботи студентів з варіативної дисципліни „Клінічні аспекти клітинної фізіології” подані матеріали, які сприятимуть поглибленню знань з фізіології студентами вищих медичних закладів освіти, які навчаються за кредитно-трансферною системою (ECTS). Ці матеріали розроблені на підставі фізіологічної та медичної літератури. У навчальному посібнику подано матеріали для основних видів самостійної роботи студентів (СРС), описано практичні роботи, які виконують студенти на практичних заняттях, по кожній темі представлені ситуаційні задачі, розглянуто деякі клінічні аспекти клітинної фізіології, що сприятиме формуванню фізіологічного та клінічного мислення у студентів

Л.О.Клименко, І.О.Карвацький, 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА.....	4
Вступ.....	5
Тема Активний транспорт	
<i>Карвацький І.М., Клименко Л.О., Добровольський Ф.В.</i>	8
Тема Механізми пасивного транспорту	
<i>Карвацький І.М., Моторна Н.В.</i>	14
Тема Аксонний транспорт. Участь аксонного транспорту в патологічних процесах.	
<i>Клименко Л.О.</i>	18
Тема Біопотенціали збудливих структур	
<i>Демидова К.Ю.</i>	28
Тема Старіння і загибель клітин. Некроз і апоптоз.	
<i>Гаргаун О.Т.</i>	37
Тема Механізми нервово-м'язової передачі і зв'язок збудження і скорочення в скелетних м'язах. Патологічні аспекти м'язової слабкості	
<i>Лагодич Т.С.</i>	42
Тема Електричні і механічні процеси в гладеньких м'язах	
<i>Гуменюк А.В.</i>	52
Тема Кардіоміоцити. Вплив різних чинників на електричні й механічні процеси в кардіоміоцитах	
<i>Мисак І.А.</i>	61
Тема Загальна характеристика лейкоцитів. Патофізіологічні аспекти найбільш поширених пошкоджень клітин крові	
<i>Сорокіна І.Г.</i>	65
Тема Особливості фізико-хімічних властивостей еритроцитів. Патологічно змінені форми еритроцитів	
<i>Клименко Л.О., Добровольський Ф.В.</i>	80
Тема Синаптичні медіатори. Роль метаботропних і інотропних механізмів передачі нервового імпульсу. Медіатори запалення	
<i>Лук'яненко І.А.</i>	91
Тема Роль гормонів у регуляції функціонування клітин	
<i>Виноградова-Аник О.О.</i>	96

ПЕРЕДМОВА

Необхідність видання навчально-методичного посібника „Клінічні аспекти клітинної фізіології” обумовлена важливістю поданого матеріалу, що вивчається, для поглиблення курсу „Фізіологія”, а також невеликою кількістю годин практичних занять, відведених для вивчення окремих проблем фізіології. Цей посібник дасть змогу студентам підвищити ефективність самостійної роботи під час підготовки до практичних занять, оскільки саме самостійна робота студентів лежить в основі сучасних інноваційних методів навчання.

Клітинна фізіологія вивчає морфо-функціональні особливості живого на клітинному та субклітинному рівнях організації, досліджує можливі контакти клітин один з одним та з міжклітинною речовиною. У посібнику викладено необхідні відомості про будову та функції клітинної мембрани, а також функції окремих клітин, зокрема нервових, м'язових, кардіоміоцитів, клітин крові, викладено питання старіння та загибелі клітин. Посібник добре ілюстрований і дозволяє сформувати досить повне та всебічне уявлення про біологію клітини, з урахуванням сучасних досягнень у цій сфері.

Теоретичний матеріал кожної теми розташований в логічній послідовності, доповнює структуру навчальної програми з фізіології. Матеріал може бути використаний для підготовки спецкурсу „Клінічні аспекти клітинної фізіології” для студентів медичних закладів вищої освіти. Він забезпечить отримання системи знань про фізіологічні властивості та фізіологічні механізми основних процесів життєдіяльності клітини, а також сприятиме формуванню фізіологічного мислення студента.

Матеріал, який викладений в посібнику, складає фундамент для вивчення механізмів функціональної діяльності різних органів та фізіологічних систем і є базовим для будь-якої медичної спеціальності. Ще К. Бернар характеризував фізіологію як стержень, на якому тримаються всі медичні науки. Проблеми молекулярної фізіології є надзвичайно актуальними на сучасному етапі розвитку як фізіології, так і медицини.

У посібнику також представлені клінічні аспекти фізіології на молекулярному та клітинному рівнях. Проаналізовано деякі патологічні аспекти нервово-м'язової фізіології, фізіології кардіоміоцитів, клітин крові. При цьому автори намагалися зберегти специфіку фізіологічного підходу, підкреслюючи фізіологічне значення кожного явища, що аналізується.

Метою вивчення вибіркового курсу „Клінічні аспекти клітинної фізіології” є вдосконалення знань, умінь і практичного розуміння фізіологічних процесів на клітинному рівні організації, розвиток навичок кількісного опису складних явищ на основі точних експериментів, а також ознайомлення студентів з основними методами досліджень клітинної фізіології.

Основними завданнями вибіркового освітнього компонента є формування системи знань про структурно-функціональну організацію клітини та механізми регуляції процесів життєдіяльності клітини, формування професійних компетенцій у навчальному процесі (як упродовж аудиторних занять, так і під час самостійної роботи студентів), ознайомлення з найважливішими методами, що використовуються в молекулярній та клітинній фізіології.

В основу книги покладено курси лекцій з фізіології, які автори протягом багатьох років читають у Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця.

Л.О.Клименко

ВСТУП

Клітинно-молекулярна фізіологія є розділом фізіології, що вивчає структурно-функціональну організацію еукаріотичних клітин, молекулярні механізми регуляції клітинних функцій, природу та механізм передачі сигналів, які визначають онтогенез клітин і формування міжклітинних зв'язків, репродукцію, диференціювання та старіння клітин *in vivo* та *in vitro* в нормі та при патології. Можна виділити окремі підрозділи клітинної фізіології. Це клітинна нейронаука, яка займається вивченням нейронів на клітинному рівні, нервово-м'язова фізіологія, що вивчає механізми виникнення і проведення збудження в нервових і м'язових волокнах, фізіологія клітин крові, що вивчає функції еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів тощо.

Головними завданнями сучасної клітинно-молекулярної фізіології є формування теоретичної бази біотехнології, генетичної інженерії, нових методів генетики, а також інтегрування знань про молекулярно-біологічні процеси до загальних уявлень про процеси, що відбуваються на рівні фізіологічних явищ та еволюції.

Клітинно-молекулярна фізіологія вивчає:

- будову мембрани клітини
- будову клітин
- будову окремих структур та органел клітини
- хімічний склад та перетворення в клітині
- функції клітини
- функції органел
- ріст та особливості розмноження клітин
- міжклітинну взаємодію
- внутрішньоклітинну сигналізацію
- регуляцію функцій клітини.

Повний огляд матеріалу цього розділу фізіології виходить за межі цього курсу. Тому в посібнику викладений матеріал, що безпосередньо стосується основ фізіології людини, а саме механізми та контроль клітинної сигналізації, роль клітин крові, функціонування кардіоміоцитів.

Живі організми — це складна система, яка здатна реагувати на впливи зовнішнього середовища і повинна функціонувати як єдине ціле. Тому вона потребує досконалих механізмів регуляції фізіологічних функцій як на рівні однієї клітини, так і організму в цілому. У будь-якому живому організмі діяльність усіх його структур, у т.ч. й клітини, чітко узгоджена в часі. Таку узгодженість забезпечують складні механізми регулювання фізіологічних функцій. Об'єктом регулювання є параметри системи, які підтримуються на заданому рівні. Регуляція відбувається за участю нервової та ендокринної систем. Одним з проявів регулювання є саморегуляція фізіологічних функцій. У ході еволюції сформувалися спочатку внутрішньоклітинні механізми регулювання — регуляція на рівні ферментів, мембранна і генетична регуляція. Завдяки узгодженості метаболічних процесів у клітинах у нормі не спостерігається нагромадження одних речовин і нестача інших. Необхідно також відзначити, що протікання метаболічних реакцій і їх регуляція забезпечує поступове вивільнення енергії, необхідної для життєдіяльності організму. Цей рівень регуляції здійснюють ферменти. Вони є специфічними, тому кожную реакцію контролює певний фермент. Регуляція ферментативної активності забезпечується за принципом негативного зворотного зв'язку: продукт реакції контролює активність певних ферментів. Також існує генетична регуляція, що забезпечує підтримання кількості ферментів певного типу. Вона здійснюється за рахунок репресії та індукції. Отже, ферменти слугують головними регуляторами, завдяки яким контролюється метаболізм.

Перед клітинною фізіологією стоїть завдання дати відповідь на такі питання: *яка структура клітини задіяна?, що саме відбувається в клітині?, чому і як здійснюється той чи інший фізіологічний процес?* Для відповіді на ці питання використовуються певні методи

дослідження. Найчастіше це методи дослідження фіксованих клітин: гістологічні препарати, мазок крові, зішкріб слизової тощо. Для дослідження використовують такі методи:

- Світлова мікроскопія
- Ультрафіолетова мікроскопія
- Флуоресцентна мікроскопія
- Електронна мікроскопія
- Імуноцитологічні та імуногістологічні методи дослідження
- Мікроелектродна техніка
- Клітинне моделювання

Спеціальними методами світлової мікроскопії є:

- **Темнопольна мікроскопія** (мікроскопія в темному полі). При цьому використовується спеціальний конденсор, який висвітлює препарат косими променями, що не потрапляють в об'єктив. Якщо об'єктів немає, поле зору залишається темним. За наявності об'єктів частина світла відбивається ними в об'єктив, і в полі зору з'являється зображення. Метод дозволяє виявити ті структури клітин, що мають розміри менші, ніж роздільна здатність світлового мікроскопа.

- **Фазово-контрастна мікроскопія.** Метод використовують для отримання контрастних зображень прозорих та безбарвних живих об'єктів. При цьому в конденсор поміщають спеціальну кільцеву діафрагму, а в об'єктив — фазову платівку. Фазові зміни світла, що проходить через препарат, перетворюються на зміну яскравості зображення. Цей метод дає можливість безпосереднього вивчення живих клітин без їх фіксації та дозволяє бачити об'ємні структури без спотворення.

- **Ультрафіолетова мікроскопія.** Об'єкт, що вивчається, висвітлюється ультрафіолетовими променями, які мають більш коротку довжину хвилі в порівнянні з променями видимої частини спектру, тому роздільна здатність мікроскопа зростає приблизно удвічі (0,1 мкм). Зображення, яке невидиме неозброєним оком, перетворюється у видиме шляхом реєстрації на фотопластинці або за допомогою спеціальних пристроїв.

- **Флуоресцентна (люмінесцентна) мікроскопія.** У цьому методі використовують здатність деяких речовин випромінювати видиме світло при освітленні об'єкта ультрафіолетовими променями. Розрізняють первинну (власну) та вторинну (наведену) флуоресценцію. Здатність до первинної флуоресценції мають серотонін, катехоламіни (адреналін, норадренлін), що містяться в нервових і опасистих клітинах, після фіксації тканин в парах формальдегіду при 60–80 °С (метод Фалька). Вторинна флуоресценція виникає при обробці препаратів спеціальними барвниками – флуорохромами.

У сучасних лабораторіях широко використовується **електронна мікроскопія**. В електронному мікроскопі використовується потік електронів з більш короткими, ніж у світловому мікроскопі, довжинами хвиль — 0,0056 нм. Теоретично розраховано, що роздільна здатність електронного мікроскопа становить 0,002 нм, практично роздільна здатність у сучасних мікроскопах близько 0,1-0,7 нм. Зараз використовуються трансмісійні (такі, що просвічують) електронні мікроскопи (ТЕМ) та скануючі електронні мікроскопи (СЕМ). Першим способом отримують площинне зображення, другим — просторове зображення об'єктів.

Для вивчення електричних явищ у збудливих структурах використовують **мікроелектродну техніку, метод фіксації напруги на мембрані нервової клітини, методи ізоляції окремих клітин від різних тварин, метод внутрішньоклітинного діалізу сомі ізольованих нейронів**. Остання методика в світовій науковій літературі відома як „метод Костюка”, відомого українського фізіолога, академіка НАН України, організатора науки, директора Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України. Застосування її давало можливість змінювати іонний склад зовнішнього і внутрішньоклітинного середовища нейрона і тим самим з'ясувати роль окремих іонів у процесах збудження та гальмування. Також П.Г.Костюк разом з учнями удосконалив метод фіксації напруги на мембрані нервової клітини. Сутність цього методу полягає в підтриманні на заданому рівні трансмембранної різниці потенціалів певної ділянки мембрани за допомогою підсилювача зворотного зв'язку та одночасному вимірюванню іонного

струму, який залежить від стану іонних каналів. Метод дозволяє змінювати мембранний потенціал в широкому діапазоні значень, і таким чином вивчати залежність стану каналів від величини мембранного потенціалу, кінетику їх активації, інактивації та реактивації. За допомогою цього методу було встановлено низку властивостей збудливої мембрани тіла нервової клітини, зокрема вивчено характеристику кальцієвих трансмембранних струмів.

Клітинне моделювання

Моделювання — це метод демонстрації та дослідження певних процесів, явищ або організмів за допомогою їх спрощеної імітації.

Моделі клітин і організмів дозволяють проводити дослідження без використання живих організмів. Розроблені технології вирощування клітин поза організмом. Таким чином можна вивчати вплив різних факторів на клітини без потреби в реальних живих об'єктах. Моделі можуть бути створені в контрольованих умовах, що дозволяє досліджувати специфічні аспекти клітинних процесів за різних умов, що було б складно відтворити в природі. Моделювання дозволяє перевіряти гіпотези та розробляти нові теорії щодо клітинних процесів шляхом аналізу даних, отриманих у віртуальних середовищах. Використання моделей може бути більш економічним і швидким способом проведення досліджень порівняно з проведенням реальних експериментів на живих організмах. Моделювання дозволяє поширити знання про клітинні та інші біологічні процеси через відкритий доступ до результатів досліджень та моделей, що допомагає науковій спільноті розробляти нові підходи до вирішення різноманітних дослідницьких завдань. Наприклад, спеціалісти Інституту молекулярної біології і генетики НАН України використовують цей метод для моделювання росту злоякісних пухлин в умовах поза організмом для вивчення методів боротьби з цією медичною проблемою.

Останнім часом широко використовується молекулярне моделювання біологічних систем. Молекулярне моделювання біологічних систем — це опис біологічних об'єктів та явищ на молекулярному рівні за допомогою фізико-математичних моделей і числових алгоритмів, які потребують використання потужних комп'ютерів. Це нова мультидисциплінарна галузь науки, яка об'єднує молекулярну і статистичну фізику, біофізику, молекулярну біологію, біохімію, фізіологію та комп'ютерні науки. Вона має фундаментальне значення для розвитку молекулярної біології і біофізики, цитофізіології, а також пряме практичне застосування у фармакології та біомедичних дослідженнях. Об'єктами дослідження молекулярного моделювання біологічних систем є не лише біологічні молекули, такі як білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди, а й біологічні мембрани, а також природні та штучні наноструктури, що містять біологічні молекули (Вісн. НАН України, 2018, № 6).

Таким чином, метод моделювання є важливим інструментом у біологічних науках для вивчення клітин, організмів і біологічних процесів, який допомагає розуміти складні системи та здобувати нові знання у цій галузі.

Питання для самопідготовки студента

- Вкажіть, як використовуються знання клітинно-молекулярної фізіології в медицині.
- Як здійснюється регулювання фізіологічних функцій?
- Назвіть основні методи дослідження, що використовуються в клітинній фізіології.
- Чим характеризується імуноцитологічний метод дослідження?
- Яке значення клітинного моделювання?

Л.О. Клименко

ТЕМА: АКТИВНИЙ ТРАНСПОРТ

Карвацький І.М., Клименко Л.О., Добровольський Ф.В.

Мотивація: вивчення процесу активного транспорту через мембрану важливе для розуміння механізмів обміну речовин між клітинами, зокрема в шлунку, в кишечнику, у звивистих каналцях нефрону, а також походження біопотенціалів у збудливих клітинах. Окрім того, це дозволяє зрозуміти клінічні наслідки порушення механізмів транспорту іонів через мембрани.

Питання для самопідготовки студентів

1. Загальна характеристика активного транспорту. Місце активного транспорту в забезпеченні окремих функцій.
2. Види активного транспорту.
3. Зміна активності механізмів активного транспорту при окремих функціональних станах, в умовах патології та під дією фармакологічних агентів.
4. Методи дослідження механізмів активного транспорту (електрофізіологічні, біохімічні, молекулярно-генетичні).

Зміст теми:

Для більшості біологічно важливих речовин потрібен шлях, опосередкований білком, для проходження через клітинні мембрани. Транспорт розчинених речовин можна класифікувати на основі схеми:

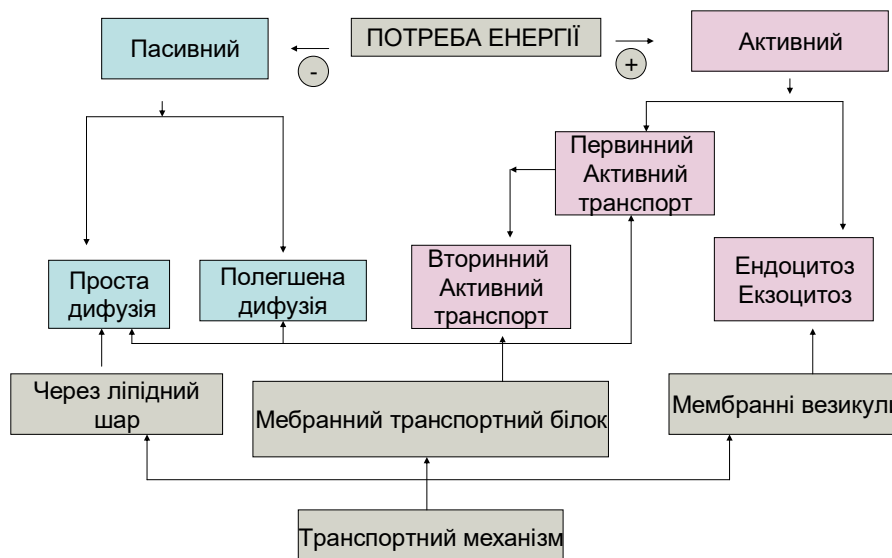


Схема1 Класифікація видів транспорту речовин в залежності від використання клітинної енергії

Активний транспорт використовує енергію аденозинтрифосфату (АТФ). Розрізняють:

- первинний активний транспорт; відбувається завдяки мембранним білкам, які безпосередньо поєднують гідроліз АТФ з рухом розчиненої речовини.
- вторинний активний транспорт; поєднує транспорт двох або більше розчинених речовин. У вторинному активному транспорті енергія використовується для створення сприятливої електрохімічної рушійної сили для однієї розчиненої речовини, яка потім

використовується для транспортування інших розчинених речовин (наприклад, спрямований усередину градієнт Na^+ забезпечує всмоктування глюкози в кишечнику).

- рух макромолекул, що відбувається в обмежених мембраною везикулах; макромолекули надходять до клітин шляхом ендоцитозу, а виходять із клітин шляхом екзоцитозу.

Подібно до фізіологічних речовин, ліки також використовують ті самі види транспорту, щоб досягти своїх мішеней. Наприклад, анестетичні гази є розчинними в ліпідах, що дозволяє їм дифундувати через ліпідні мембрани мозку. Навпаки, більшість діуретиків секретуються мембранними транспортними білками в просвіт нефрону, і таким чином досягають місця їх дії в нирках.

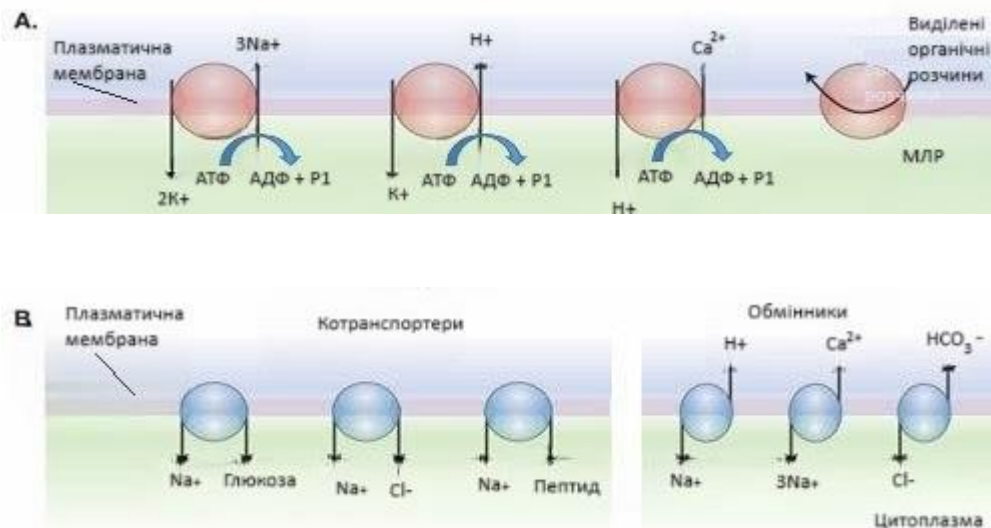


Рис. 1 Активний транспорт. **А.** Приклади первинних активних транспортерів (АТФаз) у плазматичній мембрані та в органелах. **В.** Приклади вторинних активних переносників; котранспортери транспортують розчинені речовини в одному напрямку, а обмінники – у протилежних напрямках.

ПЕРВИННИЙ АКТИВНИЙ ТРАНСПОРТ

Мембранні білки, які безпосередньо поєднують гідроліз АТФ з транспортом розчиненої речовини, називаються АТФазами. **Приклади первинного активного транспорту:**

- **Na^+/K^+ -АТФ-аза** («натрієвий насос») присутня в усіх клітинах і транспортує 3Na^+ з клітини в обмін на 2K^+ в клітину, використовуючи одну молекулу АТФ у кожному транспортному циклі. Дія натрієвих насосів пояснює високу концентрацію Na^+ зовні клітини і високу концентрацію K^+ всередині клітини.
- Прикладом лікарських засобів, що діють на Na^+/K^+ -АТФ-азу, є **серцеві глікозиди** (Схема 2) або т.з. **петльові діуретики** (фуросемид, етакринова кислота).
- **Ca^{2+} -АТФази** (Ca^{2+} -насоси) розташовані в плазматичній мембрані і мембрані саркоплазматичного ретикулуму та забезпечують підтримку низької цитозольної концентрації Ca^{2+} (напр., *SERCA* — *sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase*).
- **H^+/K^+ -АТФази** викачують H^+ із клітин в обмін на K^+ і присутні в кількох видах епітелію. Так, саме H^+/K^+ -АТФаза забезпечує кислу реакцію шлункового соку. При гіперацидних станах широко використовується препарат з групи «інгібіторів протонної помпи» — **омепразол**. Інша група препаратів, здатних зменшувати кислотність шлункового соку через вплив на «протонну помпу», має назву калій-селективних блокаторів соляної кислоти (К-КБК). На відміну від омепразолу вони є конкурентними інгібіторами цієї АТФ-ази, які перешкоджають зв'язуванню K^+ з сайтами зв'язування фермента. Результатом такої блокади є пригнічення

активності «протонної помпи», що забезпечує зменшення секреції протонів у просвіт шлунка.

- **H⁺-АТФази** експресуються всередині клітин, включаючи вакуолярну H⁺-АТФазу, яка підкислює вміст лізосом; АТФ-синтаза мітохондрій – це форма H⁺-АТФази, яка працює у зворотному напрямку.
- Відомо, що регуляція роботи натрій-калієвого насосу здійснюється, зокрема, під впливом тиреоїдних гормонів (Т3, Т4) завдяки збільшенню в клітинах-мішенях синтезу нових білків, у тому числі самої Na⁺/K⁺-АТФази, що призводить до збільшення гідролізу АТФ і тим самим до пришвидшення обміну Na⁺ та K⁺ через мембрану. У свою чергу, це потребує додаткової продукції АТФ, тому в клітинах тканин, на які діють тиреоїдні гормони, спостерігається зростання кількості мітохондрій. Наслідком зазначеного і є збільшення інтенсивності метаболізму під впливом тиреоїдних гормонів, що супроводжується збільшенням споживання кисню організмом, а це призводить до збільшення вентиляції легень, хвилинного об'єму крові (збільшення частоти і сили скорочень серця).
- Іншим прикладом впливу на роботу насосів є дія **дофаміну**, який сприяє виведенню натрію (натрійурез) шляхом інгібування Na⁺/H⁺-обмінника та Na⁺/фосфатного (P_i) котранспортера в апікальних мембранах і Na⁺/бікарбонатного (HCO₃⁻) котранспортера та Na⁺/K⁺-АТФази в базолатеральних мембранах нефроцитів. Інгібуюча дія дофаміну на Na⁺/K⁺-АТФазу посилюється натрійуретичним гормоном, (передсердним натрійуретичним пептидом, ANP), який секретується кардіоміоцитами в кровообіг.

Механізм дії серцевих глікозидів

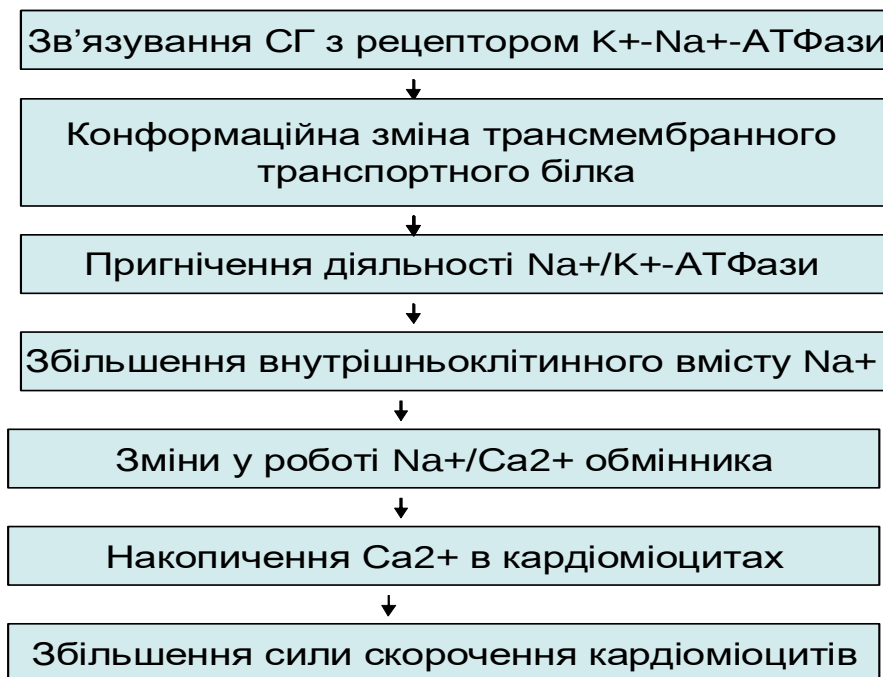


Схема 2 Механізм дії серцевих глікозидів

- Виведення лікарських речовин з клітини також пов'язане з роботою транспортних білків. Цей процес лежить в основі розвитку множинної лікарської резистентності (МЛР). Транспортерами у цьому випадку виступають АТФази, які здатні зв'язувати та виводити з клітин широкий спектр органічних молекул. Так, відомим транспортером є Р-глікопротеїн, за допомогою якого пухлинні клітини та бактерії набувають стійкості до ліків. У нормі він експресується в печінці, нирках, тонкій кишці, гематоенцефалічному бар'єрі, деяких інших тканинах і відіграє велику роль

у виведенні ксенобіотиків з клітин. Якщо його починають експресувати клітини злоякісної пухлини, ефективність хіміотерапії такої пухлини істотно зменшується. Оскільки цей білок має спорідненість до сполук різних хімічних класів, пухлина часто стає несприйнятливою одночасно до широкого спектру хіміотерапевтичних препаратів. Звідси назва — *множинна лікарська резистентність*; через це Р-глікопротеїн здобув свою іншу назву — *білок множинної лікарської резистентності 1 (MDR1)*. Інгібування Р-глікопротеїну в ракових клітинах розглядається як потенційний метод відновлення чутливості пухлинних клітин до хіміотерапевтичних засобів і є предметом інтенсивних досліджень.

ВТОРИННИЙ АКТИВНИЙ ТРАНСПОРТ

Приклади вторинного активного транспорту:

- Котранспорт (симпорт) — поєднаний рух двох або більше розчинених речовин в одному напрямку. Прикладом є Na^+ -керовані котранспортери, які включають всмоктування Na^+ /глюкози в кишечнику, а також чутливий до дії діуретиків симпорт $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ і Na^+/Cl^- у нирках. Інший приклад — котранспорт H^+ /пептиду в кишечнику.
- Антипорт — поєднаний рух двох розчинених речовин у протилежному напрямку, опосередкований білками-обмінниками. Na^+ -обмінники здійснюють обмін $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ та Na^+/H^+ і є важливими для підтримання низького рівня внутрішньоклітинного $[\text{Ca}^{2+}]$ і $[\text{H}^+]$ відповідно. Ці обмінники працюють постійно; рушійною силою для них виступає трансмембранний градієнт Na^+ , який створюється Na^+/K^+ -насосом (див. вище). Проте в патологічних умовах їх робота набуває особливого значення. Пошкодження тканин, наприклад при ішемії, гіпоксії тощо, завжди супроводжується дефіцитом АТФ у клітині. У кардіоміоцитах це призводить до неконтрольованого зростання цитозольної концентрації Ca^{2+} (т.з. «перевантаження кальцієм»), унаслідок чого спочатку розвивається «жорсткість» міокарда, а потім — загибель його клітин. Пусковим фактором перевантаження кальцієм є зменшення цитозольного рН через посилення анаеробного гліколізу в умовах дефіциту O_2 . Це призводить до посилення роботи Na^+/H^+ -обмінника, у результаті чого до клітини починає надходити додаткова кількість Na^+ . Це, у свою чергу, призводить до зміни напрямку роботи $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінника на зворотний і надходження до клітини значної кількості Ca^{2+} ззовні. Останнє, разом із дефіцитом АТФ, необхідної для роботи Ca^{2+} -насосів, призводить до зростання цитозольної концентрації Ca^{2+} з подальшими часто фатальними наслідками для клітини.

Прикладом роботи аніонообмінника є обмін $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Цей механізм широко представлений, наприклад в еритроцитах, де він здійснює транспорт HCO_3^- до клітини та з неї, і є частиною системи транспорту CO_2 в крові.

Ситуаційні задачі

Завдання 1

1. Безпосереднім джерелом енергії для первинно-активного транспорту є:

- А) АТФ;
- Б) Креатинфосфат;
- В) АТФ та креатинфосфат;
- Г) Глюкоза;
- Д) АТФ, креатин фосфат та глюкоза.

2. Який з перелічених процесів відбувається безпосередньо без участі АТФази?

- А) транспорт Ca^{2+} з цитозолу до СПР та з цитозолу до позаклітинного середовища;
- Б) одночасний транспорт Na^+ та K^+ через плазматичну мембрану проти градієнта концентрації;

- В) симпорт глюкози та Na^+ через апікальну мембрану ентеро- та нефроцитів;
Г) транспорт Ca^{2+} в обмін на 2Na^+ через плазматичну мембрану та через внутрішню мембрану мітохондрій;
Д) транспорт Na^+ в обмін на H^+ через плазматичну мембрану та через внутрішню мембрану мітохондрій.
- 3. Які з перелічених процесів не є результатом активного транспорту?**
А) вхід Na^+ в клітину під час ПД на мембрані;
Б) вхід Ca^{2+} в кардіоміоцит під час фази плато ПД;
В) вихід Ca^{2+} з СПР під час латентного періоду м'язового скорочення;
Г) транспорт глюкози через апікальну мембрану ентеро- та нефроцитів;
Д) секреція H^+ у шлунковий сік.
- 4. Локалізація Na^+/K^+ -АТФази в мембрані епітеліоцитів ниркових каналців:**
А) апікальна мембрана;
Б) латеральна мембрана;
В) базальна мембрана;
Г) базолатеральна мембрана;
Д) усі відділи мембрани.
- 5. Всмокткування глюкози в тонкому кишечнику відбувається:**
А) шляхом простої дифузії;
Б) шляхом полегшеної дифузії;
В) шляхом первинно-активного транспорту;
Г) шляхом вторинно-активного транспорту;
Д) під дією інсуліну.
- 6. Реабсорбція глюкози в ниркових каналцях відбувається:**
А) шляхом простої дифузії;
Б) шляхом полегшеної дифузії;
В) шляхом первинно-активного транспорту;
Г) шляхом вторинно-активного транспорту;
Д) під дією інсуліну.
- 7. Під час ішемії міокарда в кардіоміоцитах закономірно спостерігається підвищення цитозольної концентрації Ca^{2+} («перевантаження кальцієм»). Одним з механізмів є пригнічення транспорту Ca^{2+} за участю такої структури:**
А) Ca^{2+} -канали Т-типу;
Б) Ріанодинові рецептори СПР;
В) Дигідропіридинові рецептори СПР;
Г) SERCA;
Д) Ca^{2+} -канали L-типу.
- 8. Na^+/K^+ -насос є життєво необхідним для клітини. Проте сприятливий ефект серцевих глікозидів при серцевій недостатності пов'язаний саме з пригніченням активності Na^+/K^+ -АТФази кардіоміоцитів. Це пов'язано з тим, що при серцевій недостатності:**
А) значення Na^+/K^+ -насоса в міокарді зменшується;
Б) активність Na^+/K^+ -АТФази в міокарді надмірна;
В) іонна асиметрія на мембрані кардіоміоцитів порушена і для її виправлення потрібно помірне пригнічення Na^+/K^+ -насоса;
Г) пригнічення Na^+/K^+ -насоса в міокарді позитивно позначиться на функції потенціал-залежних іонних каналів;
Д) пригнічення Na^+/K^+ -насоса позитивно позначиться на кальцієвій динаміці в цитозолі через залучення $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінника.

Завдання 2.

Вважають, що кількість молекул «насосів» (Na^+ та Ca^{2+}) на 1 мкм^2 мембрани в кілька сотен раз перевищує кількість молекул відповідних іонних каналів тієї ж мембрани. Поясніть таку різницю. Чим пояснюється така велика потреба в насосах у порівнянні з каналами?

Завдання 3.

Нефроцити витрачають 90% своєї енергії на активний транспорт. Які речовини та через які ділянки мембрани нефроцита переносяться шляхом активного транспорту?

Завдання 4.

При ішемічно-реперфузійному пошкодженні усередині клітини, окрім «перевантаження Ca^{2+} », спостерігається «вільнорадикальний вибух» — утворення великої кількості активних форм кисню (АФК). Обидва фактори викликають утворення крупних пор у внутрішній мембрані мітохондрій (mPTP — «мітохондріальна пора»). Спробуйте пояснити, чому в результаті утворення пор припиняється утворення молекул АТФ АТФ-синтазою, незважаючи на те, що постачання O_2 в клітину під час реперфузії вже відновлене? Які наслідки для клітини може мати такий стан?

Рекомендована література:

1. Фізіологія : підручники для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації / В. Г. Шевчук [та ін.] ; за ред. В. Г. Шевчука. - Вид. 4-те. - Вінниця : Нова кн., 2018. - 447 с. : табл., іл. - Бібліогр.: с. 434-438.
2. Медична фізіологія за Гайтоном і Голлом: підручник: пер. з англ. 14-го вид.: у 2 т. – 2022. - Т.1. С. 121-144.

Додаткова:

1. Metdical physiology. The big picture. / Jonathan D. Kibble, Colby R. Halsey. Copyright by The McGraw-Hill Companies – 2009. – 448p. [Medical Physiology. The Big Picture. Kibble J., Halsey C \(1\).pdf](#)
2. І.В. Чорна, І.Ю. Висоцький Молекулярні механізми множинної резистентності ракових клітин до протипухлинних препаратів / Світ Медицини та Біології. – №2(29), 2011 р. – 189-193 с
3. Л. Б. Романюк, Н. Я. Кравець, С. І. Климнюк, В. С. Копча, О. Й. Дронова. (2019) Антибіотикорезистентність умовно-патогенних мікроорганізмів: актуальність, умови виникнення, шляхи подолання. [DOI:10.11603/1681-2727.2019.4.10965](#)

ТЕМА: МЕХАНІЗМИ ПАСИВНОГО ТРАНСПОРТУ

Карвацький І.М., Моторна Н.В.

Мотивація: вивчення процесу пасивного транспорту через мембрану необхідно для розуміння механізмів обміну речовин між клітинами, зокрема, дифузій газів в легенях, дифузій іонів в еритроцитах, звивистих каналцях нефрону, а також походження біопотенціалів в збудливих клітинах.

Питання для самопідготовки студента

1. Які фактори впливають на швидкість дифузії? Поясніть вашу думку.
2. Що таке пасивний транспорт? Дайте визначення.
3. Що таке дифузія? Дайте визначення.
4. Які фактори впливають на швидкість дифузії? Поясніть вашу думку.
5. Охарактеризуйте пасивний транспорт
6. Які види пасивного транспорту Ви знаєте? Наведіть приклади в живому організмі.
7. Охарактеризуйте пасивний транспорт за допомогою мембранних білків. Наведіть приклади
8. Яке значення пасивного транспорту? Поясніть вашу думку.

Зміст теми:

Незалежно від типу задіяного носія або каналу, якщо в процесі транспортування не витрачається енергія, це вважається пасивним транспортуванням. **Пасивний транспорт** – це рух речовин завдяки градієнту концентрації або від області високої концентрації до області низької концентрації.

Види пасивного транспорту:

- проста дифузія
- полегшена дифузія
- фільтрація
- осмос

Дифузія

- За допомогою дифузії речовини переміщуються всередині цитоплазми клітини, а шляхом дифузії деякі речовини мігрують повз плазматичну мембрану.
- Процес дифузії не споживає енергії. Скоріше, різні концентрації речовин у різних частинах представляють свого роду потенційну енергію, а дифузія — це розсіювання цієї потенційної енергії, коли речовини рухаються за градієнтом концентрації, від високого до низького.
- Кожна речовина в середовищі, такій як позаклітинна рідина, має власний градієнт концентрації, який не залежить від градієнтів інших речовин. Крім того, кожен компонент буде розсіюватися відповідно до градієнта.

Фактори, що впливають на швидкість дифузії:

Ступінь градієнта концентрації: Чим більше градієнт концентрації, тим швидше відбувається дифузія. Чим ближче розподіл матеріалу наближається до рівноваги, тим повільніше швидкість його дифузії.

Маса дифундуючих молекул: Масивніші молекули дифундують повільніше, тому що їм важче мігрувати між молекулами речовини, через яку вони рухаються.

температура: Вищі температури посилюють енергію і, відповідно, рух молекул, таким чином прискорюючи швидкість дифузії.

Щільність розчинника: Коли густина розчинника збільшується, швидкість дифузії падає. Молекули рухаються повільніше, тому що їм важче проходити крізь більш щільний матеріал.

Серед систем пасивного транспорту важливу роль відіграють іонні канали, які забезпечують проникність мембрани для Na^+ , K^+ , Ca^{2+} .

Дифузія буває проста і полегшена

Проста дифузія – це переміщення хімічних речовин із області вищої концентрації в область меншої концентрації. Різниця в концентрації між двома місцями називається градієнтом концентрації, і дифузія триває, доки цей градієнт не нейтралізується. Рідини та гази зазнають дифузії, оскільки їхні частинки випадково переміщуються з одного місця в інше. Це необхідний процес для кількох життєвих процесів у живих організмах. Речовини потрапляють у клітини та виходять із них шляхом простої дифузії. Прикладом може слугувати дифузія хлориду натрію у висхідній частині петлі Генле звивистого каналу нефрону.

Полегшена дифузія – це пасивний рух іонів або молекул через клітинну мембрану за допомогою певних трансмембранних інтегральних білків. Для транспортування великих і нерозчинних молекул через плазматичну мембрану потрібна речовина-носіє. Ця процедура не вимагає зовнішньої або клітинної енергії. Транспорт глюкози, іонні канали є прикладами допоміжної дифузії. Клітинна мембрана проникна лише для обмеженої кількості крихтих неполярних молекул. Прикріплені до клітинної мембрани спеціалізовані білки називаються каналними білками або білками-переносниками. Канальні білки створюють відкритий канал або прохід для молекул, які перетинають клітинну мембрану. Багато каналних білків дозволяють дифузію іонів. Іони мають різні заряди. Без сторонньої допомоги важко перетнути клітинну мембрану через заряд. Наприклад, іони натрію перетинають мембрану через натрій-специфічний білок каналу. Білки-носії зв'язують хімічні речовини та транспортують їх через клітинну мембрану. Ці білки зв'язують молекулу з одного боку мембрани, трансформуються під час транспортування через мембрану та відкладають на протилежному боці. Незважаючи на те, що білки беруть участь у кожному з цих транспортних механізмів, жоден з них не потребує енергії. Отже, це залишаються формами пасивної мобільності.

Наприклад, кисень, потрібний клітині при диханні, та вуглекислий газ у розчині швидко дифундують крізь мембрани. Таким способом проникають до клітини також деякі фармацевтичні препарати, які є ліпідорозчинними.

Фільтрація: Процес відділення частинок від рідин і газів називається фільтрацією. Фільтрація проілюстрована вибірковою поглинанням поживних речовин організмом. Цей механізм відбувається вздовж градієнта концентрації, не потребуючи енергії. Прикладом біологічного фільтра є нефрон. Фільтрація плазми крові відбувається в судинному клубочку капсули Шумлянського-Боумена, завдяки високому кров'яному тиску в капілярах, який визначає можливість проходження значної кількості рідкого вмісту капілярів через фільтраційні щілини ниркового фільтрату в просвіт капсули. У процесі фільтрації клітинна мембрана пропускає через свої пори тільки розчинні та легкопроникні речовини.

Осмоз: Щоб вирівняти концентрацію інших речовин, вода та інші молекули протікають через вибірково проникну мембрану під час осмосу. Саме дифузію води крізь напівпроникну мембрану називають осмосом. Вода переходить з ділянки з низькою концентрацією солей до ділянки, де їх концентрація вища. Температура і градієнт концентрації впливають на осмос. Чим вищий градієнт концентрації, тим більша швидкість осмосу. Крім того, швидкість осмосу збільшується з підвищенням температури. Тиск на мембрану, що виникає при цьому, називають осмотичним. Усі живі клітини здатні регулювати осмотичний тиск, змінюючи концентрацію речовин поза клітиною та всередині клітини.

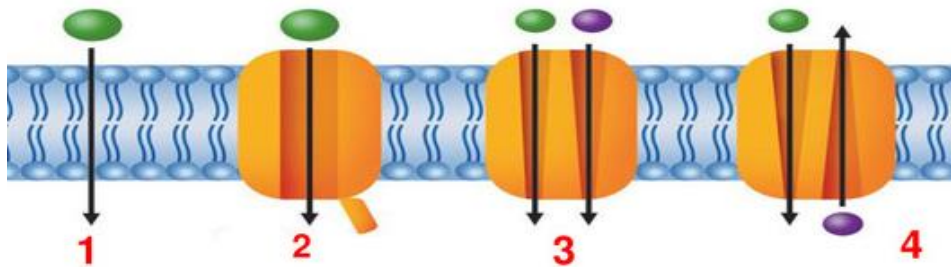


Рис. 1 Пасивний транспорт: 1 — дифузія крізь фосфоліпідний бішар, 2 — полегшена дифузія крізь канал завдяки білку-переноснику: 3 — симпорт, 4 — антипорт.

Значення пасивного транспорту:

Основний обмін: Пасивний транспорт забезпечує обмін біологічними молекулами, необхідними для функціонування клітини. Це полегшує включення життєво важливих речовин і видалення відходів, забезпечуючи належне функціонування клітин.

Гематоенцефалічний бар'єр: Пасивна дифузія має вирішальне значення для гематоенцефалічного бар'єру, дозволяючи специфічним молекулам, таким як тіопентал натрію, перетинати мембрану та досягати мозку.

Плацентарний обмін: Пасивна дифузія через плаценту, відіграє важливу роль в обміні розчинених частинок між організмом матері та плодом, дозволяючи необхідним поживним речовинам і кисню досягати плоду, що розвивається.

Маломолекулярний транспорт: Пасивні форми транспорту, такі як дифузія та осмос, сприяють переміщенню матеріалів з низькою молекулярною вагою через мембрани. Це включає в себе транспортування перетравлених молекул їжі (наприклад, амінокислот, глюкози) з кишечника в кров і видалення відходів (наприклад, вуглекислого газу, сечовини) з клітин організму в кровотік.

Газообмін: Пасивний транспорт бере участь в обміні газів, таких як кисень і вуглекислий газ. Кисень переміщується з ділянок високої концентрації (у альвеолах) до нижчої концентрації (у крові), тоді як вуглекислий газ переміщується від ділянок високої концентрації (у крові) до нижчої концентрації (у альвеолах).

Осмос і розподіл поживних речовин: Осмос, форма пасивного транспорту, відіграє вирішальну роль у розподілі основних поживних речовин по всьому тілу. Він забезпечує проходження рідких розчинників через напівпроникні клітинні мембрани, забезпечуючи належну доставку поживних речовин до клітин. Відіграє важливу роль у життєдіяльності еритроцитів.

Ниркова фільтрація: У тварин, включаючи людей, пасивний транспорт відіграє важливу роль у нирковій фільтрації, яка видаляє певні речовини з крові, підтримуючи загальний стан здоров'я та гомеостаз.

Таким чином, пасивний транспорт має важливе біологічне значення, оскільки він полегшує необхідні обміни, забезпечує розподіл поживних речовин, допомагає у видаленні відходів і підтримує загальне функціонування клітин і організмів. Його роль у різних фізіологічних процесах підкреслює його незамінну природу для підтримки життя.

Ситуаційні задачі

1. Про роль якого біологічного процесу сказано у цьому визначенні: «... він полегшує необхідні обміни, забезпечує розподіл поживних речовин, допомагає у видаленні відходів і підтримує загальне функціонування клітин і організмів». Відповідь обґрунтуйте
2. Виберіть правильне твердження про процеси клітинного транспорту:

- А. Проста дифузія молекули не є залежною на товщини клітинної мембрани.
- В. Іонні канали є відносно невибілковими і дозволяють переміщати декілька електролітів через один канал.
- С. Потенціалзалежні канали є специфічними для іонів і відкриваються відповідь на зміну мембранного потенціалу.
- Д. Вторинний активний транспорт безпосередньо використовує АТФ для переміщення речовин у клітини та з них.
- Е. Полегшена дифузія не потребує енергії для переміщення речовин в клітинах і поза ними

Рекомендована література:

1. Фізіологія : підручники для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації / В. Г. Шевчук [та ін.] ; за ред. В. Г. Шевчука. - Вид. 4-те. - Вінниця : Нова кн., 2018. - 447 с. : табл., іл. - Бібліогр.: с. 434-438.
2. Медична фізіологія за Гайтоном і Голлом: підручник: пер. з англ. 14^{-го} вид.: у 2 т. – 2022. - Т.1. С. 121-144.

Додаткова:

1. Пасивний транспорт – визначення, види, приклади <https://microbiologynote.com/uk/>
2. https://ukrayinska.libretexts.org/Біологія/Вступна_та_загальна_біологія

ТЕМА: АКСОННИЙ ТРАНСПОРТ. УЧАСТЬ АКСОННОГО ТРАНСПОРТУ В ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСАХ

Клименко Л.О.

Мотивація: вивчення аксонного транспорту дає можливість зрозуміти, як рухаються речовини всередині нейрону, яким чином нейромедіатори досягають кінцевої терміналі, які шляхи потрапляння деяких нейротропних вірусів.

Питання для самопідготовки студента

1. Назвіть види аксонного транспорту.
2. Поясніть механізм швидкого аксонного транспорту антероградним шляхом. Наведіть приклади.
3. Як експериментально можна продемонструвати механізми швидкого аксонного транспорту?
4. Поясніть механізми ретроградного транспорту. Наведіть приклади.
5. Які чинники можуть порушити швидкий аксонний транспорт?
6. Яка участь швидкого аксонного транспорту в патологічних процесах?
7. Опишіть механізми повільного аксонного транспорту.
8. Наведіть приклади речовин, що рухаються шляхом повільного аксонного транспорту.
9. Як змінюється аксоплазматичний транспорт при нейродегенеративних захворюваннях?
10. Як порушується аксонний транспорт при хворобі Альцгеймера?
11. Який вид аксонного транспорту порушується при правцевій інфекції?
12. Які є методи дослідження аксонального транспорту?

Зміст теми

Для цитозоля, як і для клітинної мембрани, характерні певні транспортні механізми. Дифузія в цитозолі протікає повільніше через високу концентрацію розчиненого білка. Активний транспорт відбувається на мембранах органел клітин. Прикладом може слугувати Ca^{2+} -насос на ЕПР. Існує транспорт за допомогою везикул. У клітині велика кількість органел і везикул, що пов'язані з ними. Ці органели і везикули знаходяться в постійному русі і транспортують свій вміст до інших органел, або до плазматичної мембрани. Також існує транспорт шляхом утворення і руйнування органел, активний рух цитоскелета та аксонний транспорт.

Аксонний транспорт — це транспорт речовин і окремих органоїдів по аксону від тіла нейрона до нервового закінчення і навпаки.

По аксону з тіла нейрона транспортуються мембранні органели (мітохондрії), різні везикули, сигнальні молекули, ростові фактори, білкові комплекси, компоненти цитоскелета, Na^{+} - і K^{+} -канали. Кінцевими пунктами цього транспорту є певні частини аксона і синаптичної бляшки. У свою чергу нейротрофічні сигнали транспортуються з області синапсу до тіла клітини. Це виконує роль зворотного зв'язку, повідомляє про стан іннервації органа.

Цитоплазма аксонів містить нейротрубочки, які є транспортною системою, по якій пакети, що містять необхідні матеріали, транспортуються через аксоплазму. РНК міститься в речовині Ніссля (**великі базofilьні гранули в нейронах, ці гранули є цистернами гранулярної ендоплазматичної сітки і місцем синтезу білка**) клітинних тіл нейронів, там же синтезуються білки і пептиди. Окрім обороту ферментів, нейромедіаторів і структурних білків, відбувається з певною швидкістю оборот клітинних органел; усі вони потребують

регулярної заміни, і антероградний аксональний транспорт є важливим для доставки їх до терміналей аксона. Моторний білок з'єднується з переміщуваною структурою («аксональний вантаж») і ступінчасто тягне його по доріжці нитки, використовуючи АТФ як джерело енергії. Транспортування на великі відстані в аксонах здійснюється членами сімейства кінезинів і динеїнів, які використовують мікротрубочки як доріжки. Мікротрубочки в аксонах, що складаються з полімеризованих димерів α - та β -тубуліну "голова-до-хвоста", розташовані так, що їхні β -кінці (плюсові кінці) спрямовані до терміналі аксона, а α -кінці (мінусові кінці) — до тіла клітини.

Види аксонного транспорту:

- **швидкий аксонний транспорт** — це транспорт зі швидкістю 5-15 мм/год за участю нейрофібрил і мікротрубочок, який потребує енергії АТФ та іонів Ca^{2+} ; розрізняють антероградний і ретроградний транспорт. **Антероградний** — це транспорт від тіла нейрона до нервового закінчення. **Ретроградний** аксонний транспорт — це транспорт речовин від нервового закінчення до тіла нейрона зі швидкістю 2,5-7,5 мм/год.

- **повільний аксонний транспорт**. Рух речовин від тіла нейрона до нервового закінчення, який не потребує енергії. Його швидкість 1-3 мм/добу; багато ферментів та інші білки цитозолю переносяться за допомогою цього типу транспорту.

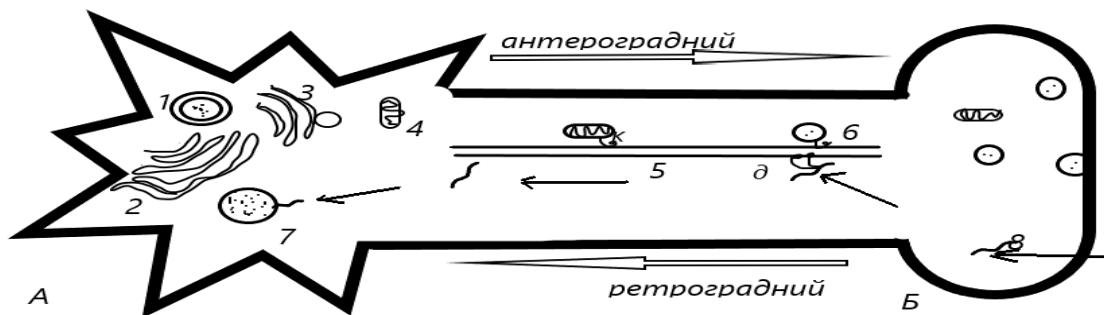


Рис 1. Схема аксонного транспорту

А – тіло нейрона, Б – пресинаптична терміналь. 1 – ядро, 2 – ЕПР, 3 – комплекс Гольджі, 4 – мітохондрії, 5 – мікротрубочки, 6 – везикули, 7 – лізосоми, 8 – вірус, к – кінезин, д – динеїн

Значення аксонного транспорту:

1. Потрібний для функціонування синапсів. Від тіла нейрона до нервової терміналі транспортуються:

- ферменти синтезу медіаторів;
- порожні синаптичні пухирці, які утворюються в апараті Гольджі;
- мітохондрії, які необхідні для енергозабезпечення процесів у синапсі.

2. Забезпечує нервову трофіку – підтримує обмін речовин у тканині, яку іннервує. За допомогою аксонного транспорту транспортуються речовини — регулятори обміну речовин у периферичних клітинах.

3. Впливає на функціонування тіла нейрона. Ретроградний аксонний транспорт забезпечує надходження до тіла нейрона факторів, які регулюють тут процеси біосинтезу білків. Якщо перерізати аксон, то в тілі нейрона розвиваються деструктивні зміни, які отримали назву хроматоліз.

4. Бере участь у розвитку деяких хвороб. Так, ретроградний транспорт забезпечує надходження в тіло нейрона деяких типів вірусів і бактеріальних токсинів, що має значення у патогенезі поліомієліту, герпесу, сказу, правця.

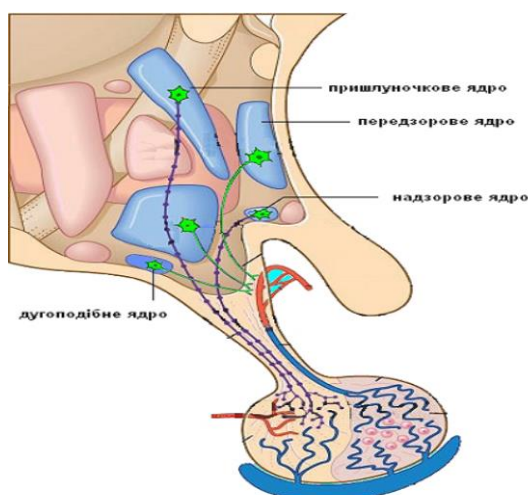


Рис 2 Приклад аксонного транспорту. Система гіпоталамус-нейрогіпофіз. У ядрах гіпоталамуса секретуються окситоцин і вазопресин. Пришлункове ядро і надзорове ядро надсилають проєкції до нейрогіпофіза, де з їх аксональних терміналей виділяються гормони

Взято <https://ppt-online.org/115537>

Механізм швидкого аксонного антероградного і ретророградного транспорту:

антероградний	ретророградний
<i>Хімічні речовини</i>, необхідні для живлення та підтримання структури нервового закінчення, виробляються головним чином в тілі клітини і повинні транспортуватись до синаптичної терміналі, а також ферменти і нейромедіатори. <i>Білки</i>, що секретуються, і молекули, що зв'язані з мембраною, рухаються по аксону з місця їх синтезу — ендоплазматичного ретикулуму до апарату Гольджі, який часто розташований біля основи аксона. Потім ці молекули, упаковані в мембранні везикули, переносяться вздовж мікротрубочок шляхом швидкого аксонного транспорту. Таким чином по аксону транспортуються невеликі трубчасто-везикулярні органели — транспортні везикули, відокремлені від апарату Гольджі, та мітохондрії. У цей же спосіб транспортуються різні білки, у тому числі нейропептиди, та непептидні нейромедіатори. <i>Руйнування мікротрубочок</i> (наприклад, колхіцином) і мікрофіламентів (цитохалазином В), зниження рівня АТФ в	<i>Ретроградний аксональний транспорт</i> переносить хімічні пакети назад до тіла клітини від аксона та нервового закінчення. Ці хімічні повідомлення стосуються цілісності та ефективності синаптичних контактів. Вважається, що фактори росту, такі як нейротрофіни, передаються від постсинаптичної клітини до пресинаптичних терміналей і транспортуються до тіла нервової клітини. Ретроградний транспорт таких речовин дозволяє нейрону отримувати інформацію про стан контакту з постсинаптичною клітиною. Отже ретроградний транспорт важливий для регенерації нейронів. За допомогою ретроградного транспорту в тіло нейрона переносяться АТФ, NO, везикули, що містять залишки зруйнованих структур, лізосоми, фрагменти мембран, ацетилхолінестераза, неідентифіковані «сигнальні речовини», що регулюють синтез білка в сомі клітини. В патологічних умовах по аксону до тіла клітини можуть

аксоні більш ніж у 2 рази і падіння концентрації Ca^{2+} блокують аксоплазматичний транспорт. <i>Медіатори</i> , що транспортуються шляхом швидкого аксонного транспорту: АХ, адреналін, норадреналін, допамін, серотонін, ГАМК, гліцин та ін. <i>Кінезин-1 і кінезин-3</i> є особливо важливими для антероградного аксонального транспорту.	транспортуватися віруси поліомієліту, герпесу, сказу і правцевий екзотоксин. Багато речовин, що надходять шляхом ретроградного транспорту, зазнають руйнування в лізосомах. <i>Цитоплазматичний динеїн</i> , для якого, здається, існує лише один різновид субодиниці важкого ланцюга, що створює силу, спрямовану на мінус-кінець, є основним двигуном для ретроградного аксонального транспорту.
---	---

Механізми повільного аксонного транспорту:

Повільний аксоплазматичний транспорт здійснюється тільки в антероградному напрямку і є пересуванням всього стовпа аксоплазми. Його можна спостерігати в дослідах зі здавленням (перев'язкою) аксона. При цьому відбувається збільшення діаметра аксона вище рівня перетяжки в результаті накопичення гіалоплазми і витончення аксона нижче місця здавлення. Швидкість повільного транспорту дорівнює 1–2 мм/добу, що відповідає швидкості росту аксона в онтогенезі і при його регенерації після пошкодження. За допомогою цього виду транспорту переміщуються утворені в ЕПР білки мікротрубочок і мікрофіламентів (тубулін, актин та ін.), ферменти цитозолу, РНК, білки каналів, насосів та інші речовини. Повільний аксоплазматичний транспорт не порушується при руйнуванні мікротрубочок, але припиняється при відокремленні аксона від тіла нейрона, що свідчить про відмінність механізмів швидкого і повільного аксонного транспорту. Нейропептиди, що рухаються шляхом повільного транспорту, — це енкефалін, субстанція Р та ін. Наприклад, енкефалін виділяється нейронами центральної сірої речовини середнього мозку і блокує передачу інформації від больових рецепторів по висхідним спіноталамічним шляхам.

Порушення аксоплазматичного транспорту:

Можуть бути обумовлені:

- механічним ушкодженням нерва;
- порушенням мікротрубочок;
- дефіцитом енергії;

Наслідок:

- порушення синтезу і депонування медіатору.

Цей механізм бере участь у розвитку нервових розладів при бері-бері (гіповітамінозі В1) і алкогольної інтоксикації (алкогольний поліневрит), хвороби Альцгеймера та ін.

Процеси аксонального транспорту є ключовими для динаміки нейронів. Синтез білка для всього нейрона відбувається в тілі клітини, яке може становити лише 0,1% від загального об'єму клітини. Отже, ріст і підтримка нейронних процесів вимагають своєчасної ефективної доставки матеріалу до аксональних і дендритних доменів.

Однією з причин пошкодження периферичної нервової системи є аксональна дегенерація. На відміну від *валлерівської дегенерації* нерва (коли периферичний нерв ушкоджується в центрі – розрив аксона) *аксональна дегенерація* виникає при порушенні синтезу відповідних речовин в тілі клітини або при зупинці швидкого антероградного аксоплазматичного току (напр. при порушенні виробки енергії мітохондріями). В цьому випадку в першу чергу страждає найбільш дистальна частина аксону, в якій починаються процеси дегенерації, що поступово поширюються на проксимальну частину (ретроградна денервація). Це пошкодження виникає при метаболічних розладах та токсичних впливах. В першу чергу страждають найдовші аксони, тому перші симптоми з'являються на стопах і кистях, а із сухожильних рефлексів першим випадає ахіловий рефлекс. Якщо дія патологічного фактору припиняється, то починається регенерація аксону, що триває кілька

місяців або рік. Якщо патологічний фактор продовжує діяти, то дегенеративний процес може поширитися на тіло нейрона, і, привести до його загибелі, після чого відновлення стає неможливим. Для аксонопатій характерний швидкий розвиток денерваційної атрофії м'язів. В тих випадках, коли переважно страждає синтез в тілі клітини компонентів нейрофіламентів, їх поступлення в аксони або їх переміщення по аксонам з повільним аксоплазматичним током, виникає зменшення числа нейрофіламентів в аксонах і відповідно калібра аксонів (аксональна атрофія).

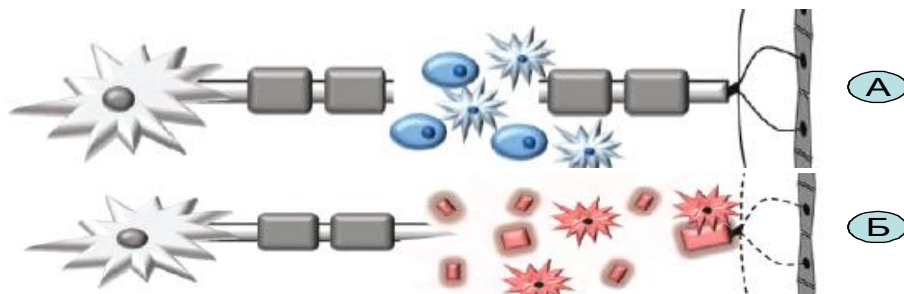


Рис. 3 Валлерівська дегенерація (А). Аксональна дегенерація (Б)

Основним патологічним механізмом, центральним для більшості нейродегенеративних захворювань, є порушення фолдингу, фібрилізація та агрегація хворобливих білків з подальшим розвитком характерних для кожної патології уражень. Механізми, що лежать в основі цих специфічних для мозку нейродегенеративних амілоїдозів, є предметом інтенсивного дослідження; було припущено, що дефекти аксонального транспорту здійснюють механічний вплив у розвитку уражень при кількох нейродегенеративних розладах. Відкриття мутацій у генах людини, що кодують моторні білки, відповідальні за аксональний транспорт, дійсно надають прямі докази участі порушень аксонального транспорту в розвитку нейродегенеративних захворювань, і ці докази підтверджуються дослідженнями на тваринних моделях нейродегенерації. Це продемонстрували зарубіжні вчені Subhojit-Roy, Bin Zhang, Virginia M-Y та ін. (<https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-004-0952>).

Аксоплазматичний транспорт при захворюваннях периферичних нервів

Аксональний транспорт при регенерації нервів	Правцева інфекція	Вірус простого герпесу типу 1 (HSV-1)
Після пошкодження нерва ретроградна передача цих хімічних сигналів припиняється, і саме відсутність нормального сигналу спричиняє процеси, які сліднують за пошкодженням нерва: хроматоліз і синтез білка. Синтез структурних білків і транспорт необхідних матеріалів для формування конуса росту та розширення аксонів є важливою частиною процесу	Патологія правця, спричинена тетаноспазміном (правцевий токсин) анаеробної бактерії <i>Clostridium tetani</i> , залежить від ретроградного транспорту тетаноспазміну в нервову систему. Токсин транспортується ретроградно вздовж аксонів мотонейронів до тіла мотонейрона. Потім він перетинає синапси, які на мембрані мотонейрона утворюють аксони інтернейронів, і потрапляє до	Вірус простого герпесу типу 1 (HSV-1) є нейроінвазивним патогеном людини, який має здатність інфікувати та розмножуватися в епітеліальних клітинах і нейронах і створювати довічну приховану інфекцію в сенсорних нейронах. HSV-1 використовує цитоскелет господаря для входу, реплікації та виходу. Після первинної інфекції в епідермісі HSV-1 потрапляє

регенерації нерва. У процесі деякі нейрони зазнають апоптозу — запрограмованої смерті клітин, тому кількість нейронів, що іннервують м'яз, зазвичай зменшується; це один із факторів, що призводить до появи великих рухових одиниць після регенерації мотонейронів. Коли в процесі регенерації аксон знову встановлює контакт із постсинаптичною клітиною (зокрема, скелетним м'язом), ретроградні хімічні сигнали, що проходять уздовж аксона, підтверджують, що синапси знову функціональні	останніх. У результаті блокується вивільнення гальмівних медіаторів (ГАМК, гліцин) цими інтернейронами. Відсутність гальмівного впливу на мотонейрони змушує їх постійно генерувати потенціали дії та викликати характерні сильні м'язові спазми, які можуть бути фатальними. Першими уражаються м'язи, які іннервуються короткими нервами, тому до того, як виникнуть генералізовані судоми, м'язи, розташовані близько до тіл своїх мотонейронів, дають ранні клінічні ознаки захворювання. Ранньою ознакою є нерухома посмішка на обличчі, а пацієнту важко відкривати рот. Це пов'язано з надмірною активністю лицевого (VII) і трійчастого (V) нервів через втрату гальмівного впливу гліцину та ГАМК на мотонейрони V і VII нервів..	в сенсорні нерви, що іннервують шкіру або слизову оболонку. Проникнення в нейрони опосередковується рН-незалежним злиттям оболонки <i>HSV-1</i> з плазматичною мембраною нейронів. Далі шляхом ретроградного аксонального транспорту по мікротрубочках потрапляє до ядра в тілі клітини. Ретроградний транспорт вхідних вірусів до ядра опосередковується клітинним моторним білком динеїном. Потрапивши до тіла сенсорного нейрона, вірус залишається там назавжди. Вірусна ДНК вивільняється в ядро через ядерні пори, і лінійний геном перетворюється на шаблон для синтезу нової ДНК. Відбувається реплікація вірусу. Під час реактивації віріони <i>HSV-1</i> переміщуються шляхом антероградного аксонального транспорту до периферичного епідермісу, викликаючи рецидив герпесу або безсимптомне виділення вірусу.
---	---	--

Аксоплазматичний транспорт при нейродегенеративних захворюваннях.

Порушення аксонального транспорту, ймовірно, задіяні в патогенезі багатьох нейродегенеративних захворювань. Деякі патологічні зміни в нейронах пацієнтів з нейродегенеративними захворюваннями мають ознаки порушення аксоплазматичного транспорту мікротрубочками. Ці захворювання включають хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона та мотонейронну хворобу. Мутації в генах KIF5A (кінезин-1) і KIF1B (кінезин-3) людини можуть спричинити, відповідно, спадкову спастичну параплегію.

Однією з характерних змін при хворобі Альцгеймера є поява в нервових клітинах нейрофібрилярних клубків, які являють собою скупчення скручених білкових ниток. Нормальні мікротрубочки транспортують везикули по аксоплазмі та зберігають цілісність у присутності білка, який називається **тау**. При хворобі Альцгеймера аномально велика кількість додаткових молекул фосфату приєднується до тау, що призводить до руйнування структури мікротрубочок, і в той же час гіперфосфорильований тау з'єднується з іншими філаментами, утворюючи своєрідну сітку. Це створює умови для повного порушення внутрішньої комунікації всередині нервової клітини та збою аксонального транспорту в обох напрямках.

Відтак порушення внутрішньої транспортної системи нейронів у цих розладах призводить до того, що хімічні речовини, які зазвичай надходять до нервових закінчень та є матеріалом для синтезу медіаторів, перестають бути доступними. Таким чином, синаптична передача порушується, і нейрони не можуть здійснювати комунікацію один з одним. Крім того, є докази накопичення везикул і ниток уздовж аксонів. Наслідком є те, що пошкоджені нейрони починають відмирати, а уражені мішені кори починають зменшуватися, і, як наслідок, мозок атрофується. При важкій формі хвороби Альцгеймера спостерігається зменшення маси мозку. Іншою патологічною зміною в мозку пацієнтів з хворобою Альцгеймера є наявність нерозчинних відкладень **бета-амілоїду ($A\beta$)**, продукту розщеплення **білка-попередника амілоїду- β ($A\beta PP$)**. У результаті спотвореного білкового синтезу з'являються пептидні фрагменти, які є токсичними для нервових клітин.

Дослідники хвороби Альцгеймера Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, Ball MJ, Bearer EL, Braak H вказують на причетність специфічних мікроорганізмів у мозку літніх людей, зокрема *вірусу простого герпесу типу 1 (HSV1)*, *Chlamydia pneumoniae* та деяких видів *спирохет*, до етіології хвороби Альцгеймера. Оскільки ця хвороба пов'язана із втратою нейронів і розвитком прогресуючої синаптичної дисфункції, що супроводжується відкладенням пептиду **амілоїду- β ($A\beta$)** і аномальних форм протеїну ***tau***, то названі вчені припускають, що все це може вказувати на інфекційну етіологію. Зокрема, відомо, що шляхом ретроградного аксонного транспорту потрапляє в нейрон вірус простого герпесу типу 1 (*HSV1*).

Методи дослідження:

Найдавніший і найпростіший підхід до вивчення аксонального транспорту полягає в тому, щоб **локально блокувати рух речовин уздовж аксона або нерва**, а потім спостерігати, які з них і з якою швидкістю накопичуються. Найбільш поширеною тактикою є накладання лігатури на нерв *in vivo* за допомогою хірургічної нитки. Речовини, що рухаються антероградно накопичуються на проксимальній стороні перев'язки та зникають на дистальній стороні. Навпаки, речовини, що рухаються ретроградно, накопичуються на дистальній стороні та зникають на проксимальній стороні. Варіантом такого підходу є «холодовий блок», при якому в місці хірургічного втручання або в ділянці ізольованого нерва використовують місцеве охолодження. Цей метод технічно більш складний, але виключає пошкодження тканин, пов'язане з накладанням лігатури.

Інший підхід, який використовували на ізольованих аксонах, виділених з периферичних нервів, і на окремих аксонах в культурі нейронів, полягає в **локальному звуженні аксонів** тонкими нейлоновими або скляними волокнами. Загальною перевагою методів накопичення є їхня простота, але основним недоліком є те, що вони не вибіркові (усе, що рухається, накопичується) і здатні давати лише обмежену інформацію про процеси, що відбуваються на молекулярному рівні, та їх кінетику.

Методи імпульсного маркування. Оригінальним і найбільш широко використовуваним методом імпульсного мічення є радіоізотопне імпульсне маркування. Радіоізотопне імпульсне мічення вибірково позначає білки, які синтезуються в місці ін'єкції, поблизу тіл нервових клітин. Дослідження з використанням цієї методики в своїй основі направлені на виявлення антероградного руху. Більшість того, що відомо про склад і кінетику аксонального транспорту, отримано в результаті досліджень із застосуванням цього підходу, який донині залишається найбільш інформативним методом вивчення складу та кінетики повільного аксонального транспорту *in vivo*.

Використання мікрофлюїдних камер забезпечує точний просторовий та часовий контроль, який має вирішальне значення для вивчення біології аксона. Оскільки порушення аксонного транспорту можуть бути пов'язані з розвитком нейродегенеративних захворювань, то виникає необхідність подальших досліджень детального механізму цього процесу. Мікрофлюїдна платформа дозволяє вивчати основні механізми та випробувати методи лікування для відновлення аксональних транспортних дефектів. Цей метод дослідження

описали і успішно використовують співробітники кафедри фізіології і фармакології медичного факультету Університету Тель-Авіва.

Практична робота №1

Вивчення аксонного транспорту з використанням методу накладання лігатури на аксон

(Використано із статті Anthony Brown Axonal Transport
https://neurofilament.osu.edu/wp-content/uploads/2017/08/Brown_2013.pdf)

Лігатуру або холодний блок накладають на аксони для блокування аксонального транспорту, при цьому спостерігається накопичення аксоплазми по обидві сторони ділянки блоку. Через 6–10 год тварину забивають, нерв фіксують та обробляють для електронної мікроскопії. Вивчають ультраструктурні зміни аксонів проксимально та дистально від місця перев'язки нерва.

Мета роботи:

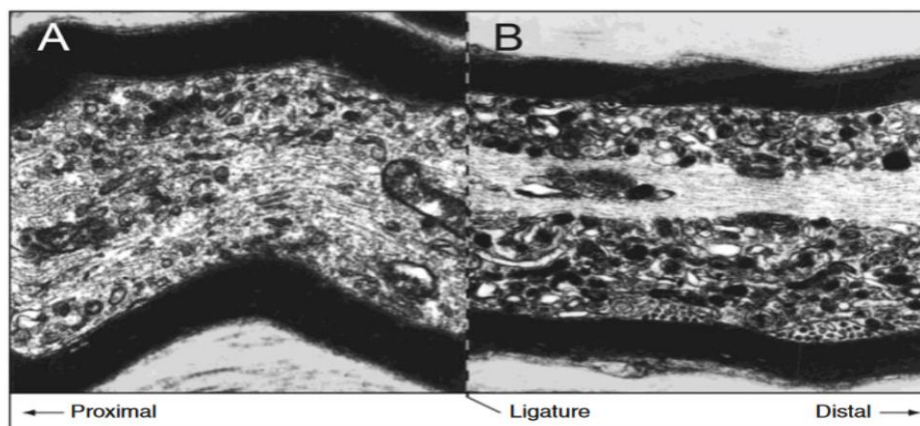
Ознайомитись з методом дослідження аксонального транспорту за допомогою накладання лігатур на аксонлігатур

Матеріали : фотографії ізольованого аксона після накладання лігатури

Хід роботи:

Розглянути фотографії підшкірного нерва, який був перев'язаний у наркотизованій миші. На фотографії видно, що в проксимальному кінці від місця перев'язки накопичуються мітохондрії і везикулярні органели, а в дистальному — лізосоми і мультивезикулярні тіла.

Накопичення мембранних органел проксимальніше та дистальніше нервової перев'язки. А) структури, що транспортуються антероградно; В) структури, що транспортуються ретроградно.



Висновки: (вказати, що доводить такий розподіл органел, що видно на фотографії)

Практична робота №2

Вивчення аксонного транспорту з використанням методу імпульсного маркування

(Використано із статті Anthony Brown Axonal Transport
https://neurofilament.osu.edu/wp-content/uploads/2017/08/Brown_2013.pdf)

Ця методика передбачає введення радіоактивно мічених попередників макромолекул (амінокислоти, цукри або нуклеотиди) поблизу тіл нейронів тварини. Використання радіоактивної мітки в амінокислотах дозволяє досліджувати рух білків. Мічені радіоактивним ізотопом амінокислоти поглинаються клітинними тілами та утворюють імпульс білків, мічених радіоактивним ізотопом. Ці білки, призначені для аксона, рухаються

всередину та вздовж аксона разом з іншими структурами аксоплазми. Вводячи ін'єкції численним тваринам і забиваючи їх через різні інтервали часу, можна проаналізувати кінетику транспорту (кожна тварина дає окрему часову точку). Важливий момент полягає в тому, щоб виділити нерви, що містять радіоактивно мічені білки, а потім розрізати їх на суміжні сегменти, що дозволяє провести біохімічний аналіз радіоактивно мічених білків субклітинним шляхом: фракціонування, імунопреципітація та/або електрофорез.

Мета роботи:

Вивчити основи методу імпульсного маркування

Матеріали : Схема, що ілюструє метод радіоізотопного імпульсного мічення

Хід роботи: Ознайомитись з методом імпульсного маркування, розглянувши схему, що ілюструє метод радіоізотопного імпульсного мічення за даними статті A. Brown *Axonal Transport* http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-1997-6_14

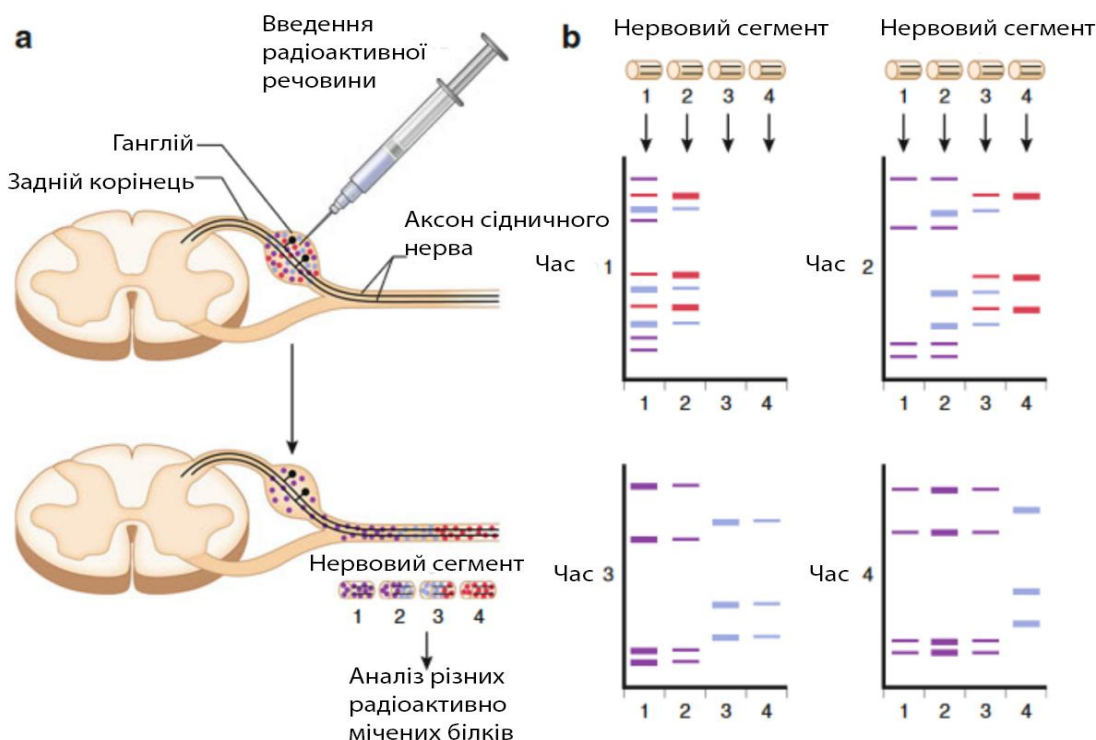


Рис. 4 Схематична ілюстрація методу радіоізотопного імпульсного мічення.

(а) Мічені радіоактивним ізотопом амінокислоти вводять поблизу тіл нервових клітин (у цьому прикладі ганглії заднього корінця СМ). Амінокислоти включаються до складу білків в тілах нервових клітин, після чого білки рухаються вздовж аксонів разом з іншими структурами аксоплазми (показаними тут як фіолетові, сині та червоні точки), які просуваються з різною швидкістю. Спочатку структури аксоплазми, що рухаються швидше та повільніше, значною мірою співпадають, але пізніше вони розділяються по довжині. (б) Для кожного моменту часу білки в кожному сегменті розділяють за допомогою електрофорезу в додецилсульфаті натрію в поліакриламідному гелі, після чого визначають величину радіоактивності, пов'язаної з кожним білком. Точки часу 1–4 відповідають чотирьом різним інтервалам часу від моменту ін'єкції до умертвіння тварини. Мічені білки, пов'язані з фіолетовими, синіми та червоними структурами аксоплазми в частині А, показані як фіолетові, сині та червоні смуги відповідно в частині В (Взято з A. Brown *Axonal Transport* http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-1997-6_14)

Висновки:(Зазначити, на яких клітинах можна проводити дослідження з використанням радіоізотопного імпульсного мічення, який вид транспорту досліджується, які переваги і недоліки цього методу)

Ситуаційні задачі

1. При правцевій інфекції ранньою ознакою є нерухома посмішка на обличчі, а пацієнту важко відкривати рот. Використовуючи знання про аксонний транспорт, поясніть механізм виникнення таких симптомів.
2. Порушення аксонального транспорту є складовою патогенезу багатьох нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера (ХА).Поясніть, які саме зміни відбуваються в аксональному транспорті у нейронах хворої людини. Які наслідки цього? Чим таке пошкодження відрізняється від можливих механічних пошкоджень периферичного нерва?

Рекомендована література

Основна

1. Фізіологія. За редакцією проф. В.Г.Шевчука. 5-те вид. Вінниця: Нова книга, 2021. – 448 с.

Додаткова

1. Макарчук М.Ю Фізіологія центральної нервової системи: підручник/ М.Ю.Макарчук, Т.В. Куценко. - К.: Видавничо-поліграфічний центр “Київський університет”, 2011. с.146–147
2. Ganong's Review of Medical Physiology 25th ed. McGraw-Hill Education. 2016. – 750 p.
3. Topaz Altman,Ariel Ionescu,Tal Gradus Pery, Eran Perlson_Axonal Transport of Organelles in Motor Neuron Cultures using Microfluidic Chambers System DOI : [10.3791/60993-v](https://doi.org/10.3791/60993-v) [Department of Physiology and Pharmacology, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Sagol School of Neuroscience, Tel AvivUniversity](https://www.researchgate.net/publication/336472214_Axonal_transport_Driving_synaptic_function)
<https://app.jove.com/v/51795/production-and-isolation-of-axons-from-sensory-neurons-for-biochemical-analysis-using-porous-filters>
4. Pedro Guedes-Dias Axonal transport: Driving synaptic function//https://www.researchgate.net/publication/336472214_Axonal_transport_Driving_synaptic_function
- 5.Monica Miranda-Saksena, Christopher Denes, Russell Diefenbach,Anthony L. Cunningham Infection and Transport of Herpes Simplex Virus Type 1 in Neurons: Role of the Cytoskeleton *Viruses* **2018**, 10(2), 92; <https://doi.org/10.3390/v10020092>

ТЕМА: БІОПОТЕНЦІАЛИ ЗБУДЛИВИХ КЛІТИН

Демидова К.Ю.

Мотивація: вивчення електрофізіологічних проявів збудження необхідно для розуміння нервової, м'язової, в.ч. серцевої діяльності. Механізми порушення збудження є важливим фактором розвитку серцево-судинних, неврологічних захворювань.

Питання для самопідготовки студента

1. МПС нервових і м'язових волокон, механізми його походження; фізичні характеристики і фізіологічна роль МПС.
2. ПД як показник збудження, що поширюється в нервових і м'язових волокнах.
3. Фізичні характеристики і фізіологічна роль ПД.
4. Фізіологічні характеристики ПД (поширюється вздовж мембрани клітини на будь-яку відстань, не згасаючи, підпорядкований закону „все або нічого”, супроводжується рефрактерністю, не може підсумовуватись). Зміни збудливості під час розвитку ПД.
5. Особливості потенціалу дії гладеньких м'язів, атипових і типових кардіоміоцитів.
6. Механізми передачі збудження в центральних синапсах. Параметри ЗПСП.
7. Гальмування в ЦНС. Механізми розвитку пресинаптичного та постсинаптичного гальмування.
8. Сумація збудження і гальмування нейронами ЦНС. Види сумації та її значення. Рецепторний потенціал. Фізіологічні механізми кодування інформації в рецепторах.

Зміст теми:

Біопотенціали: мембранний потенціал спокою (МПС), потенціал дії (ПД), локальна відповідь, збуджувальний постсинаптичний потенціал (ЗПСП), гальмівний постсинаптичний потенціал (ГПСП), рецепторний потенціал (РП).

Збудливі структури (нервові, м'язові, секреторні) – здатні під дією подразника переходити в стан збудження, тобто змінювати свій мембранний потенціал.

Мембранний потенціал спокою (МПС) – це різниця потенціалів між зовнішньою і внутрішньою сторонами мембрани в стані спокою (внутрішня поверхня мембрани «-», зовнішня «+»)

Умови виникнення МПС:

1. Неоднакова концентрація K^+ , Na^+ по обидві сторони мембрани – іонна асиметрія

Тобто є градієнт - різниця концентрацій іона (наприклад, K^+) по обидві сторони мембрани (наприклад, K^+ більше у клітині, ніж у позаклітинному просторі)

2. Вибіркова проникність мембрани для різних іонів

K^+ - канали витоку в стані спокою відкриті (тому відбувається дифузія K^+ з клітини назовні за градієнтом концентрації без затрат енергії – пасивний транспорт)

Іони Na^+ в стані спокою майже не надходять шляхом дифузії до клітини

Аніони в стані спокою майже не проходять через мембрану

3. Na^+ - K^+ - насос (Na^+ - K^+ - АТФаза) виводить з клітини 3 Na^+ , вносить до клітини 2 K^+ (активний транспорт)

Параметри МПС

1. Постійний в часі
2. Полярність (внутрішня поверхня мембрани «-», зовнішня «+»),
3. Величина МПС залежить від виду збудливої клітини (для нервової ≈ -70 мВ, для м'язової ≈ -90 мВ)

4. Величина МПС залежить від швидкості дифузії іонів через мембрану, яка в свою чергу залежить від градієнту концентрацій і проникності мембрани для іонів

Деполаризація – зменшення МПС

Якщо деполаризація досягає критичного рівня ($E_{кр}$), то виникає ПД

Поріг деполаризації (ΔE - різниця між МПС і $E_{кр}$) є показником збудливості

Допорогова деполаризація супроводжується збільшенням збудливості (зменшується ΔE)

Гіперполяризація – збільшення МПС (збудливість знижується, бо збільшується ΔE)

Потенціал дії (ПД) – швидка високоамплітудна зміна мембранного потенціалу, яка забезпечує передачу інформації в нервових і м'язових клітинах на відстань

Щоб викликати ПД, на клітину необхідно діяти пороговим подразником (= порогу (ΔE)) чи надпороговим подразником (більшим, ніж ΔE).

Послідовність подій при виникненні ПД

Дія порогового чи надпорогового подразника (не менше порогової сила, тривалість дії, швидкість наростання сили) → деполаризація → відкриття активаційних воріт (m-воріт) Na^+ -каналів → дифузія Na^+ в клітину → досягнення $E_{кр}$ (відкриваються всі Na^+ -канали, натрієвий струм (потік іонів) починає перевищувати калієвий струм) → деполаризація різко прискорюється → відбувається реверсія (зміна різниці зарядів на протилежну: внутрішня поверхня +, зовнішня -) → інактивація Na^+ -каналів (закриття h-воріт) + відкриття додаткової кількості K^+ -каналів + збільшення активності Na^+, K^+ -насосів → реполяризація (відновлення МПС).

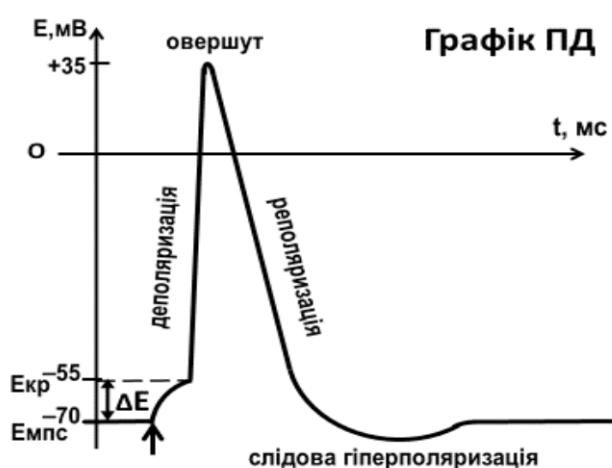


Рис. 1 Графік потенціалу дії нервового волокна

Параметри ПД:

1. Амплітуда 100-120 мВ (нервові і м'язові клітини)

Закон «Все або нічого»: якщо деполаризація досягає критичного рівня, то завжди виникає ПД з максимальною амплітудою (тобто амплітуда ПД не залежить від сили подразнення), якщо деполаризація не досягає критичного рівня, ПД не виникає

2. Тривалість ≈ 1 мс (до 350 мс у кардіоміоцитах)

3. Крутизна зростання наближена до прямокутного імпульсу струму

4. Полярність (зовнішня поверхня -, внутрішня +)

Розвиток ПД супроводжується нездатністю клітини відреагувати на наступний подразник. Ця неможливість утворити новий ПД називається **рефрактерністю**.

Рефрактерність буває двох типів:

1. **Абсолютна** (коли будь-який, навіть дуже сильний подразник не здатний викликати збудження клітини). Вона обумовлена:
на початку деполяризації - відчиненням активаційних воріт всіх Na^+ каналів.
далі – інактивацією Na^+ каналів
2. **Відносна** (коли на мембрані клітини може виникнути ПД, якщо сила подразника перевищуватиме порогову величину). Обумовлена тим, що частина Na^+ каналів, але не всі, вийшли зі стану інактивації.

Фактори, від яких залежить швидкість поширення ПД:

- Наявність мієлінової оболонки
- Діаметр волокна
- Поріг деполяризації (ΔE)
- Амплітуда ПД
- Крутизна висхідної фази ПД.

Які основні причини зміни порогу деполяризації, амплітуди ПД, крутизни висхідної фази ПД?

- Зміна стану іонних каналів (натрієвих, калієвих)
- Зміна градієнту концентрації іонів (Na^+ , K^+)

Закономірності проведення ПД нервовими волокнами

- Двобічне поширення
- Бездекрементне поширення – без затухання, без зниження амплітуди ПД
- Проведення за умови, що фактор надійності (ФН) більше 1
 $\text{ФН} = \text{амплітуда ПД} / \Delta E$
- Ізольоване проведення
- Проведення з достатньою швидкістю
- Проведення без втоми

Наприклад, місцеві анестетики (лідоканін, новокаїн) змінюють стан Na^+ -каналів (впливають на активаційні ворота), тому зменшується дифузія Na^+ у нервові волокна. Як наслідок зменшується крутизна фази деполяризації, зменшується амплітуда ПД, збільшується ΔE , бо Екр зміщується вгору (до менш від'ємних значень). Отже, швидкість проведення збудження під впливом місцевих анестетиків зменшується. Місцеві анестетики зменшують амплітуду ПД (або ПД взагалі не виникає) і збільшують ΔE . Якщо, як наслідок, фактор надійності стає менше 1 → збудження не проводиться далі, тобто нервовий імпульс від больових рецепторів не передається до мозку і не виникає відчуття болю.

Особливості біопотенціалів гладеньких м'язів

Типи гладеньких м'язів: вісцеральні (унітарні), поліелементні (мультиунітарні), гладкі м'язи судин (мають властивості обох попередніх типів).

Вісцеральні (унітарні) м'язи містяться у стінках порожнистих органів, передають збудження від клітини до клітини щільними контактами низького опору, що дає їм можливість реагувати як одна клітина (функціональний синцитій). Вони спонтанно активні, мають водії ритму (пейсмекери), які модулюються під впливом гормонів чи нейромедіаторів. МПС для цих волокон не характерний, тому що в активному стані клітини він низький, під час її гальмування – високий, а в стані спокою дорівнює близько -55мВ . Для них характерні так звані синусоїдальні повільні хвилі деполяризації, на які накладаються пікові ПД, тривалістю від 10 до 50 мс.

У механізмі генерації ПД гладких м'язів і їх скороченні значну роль відіграють іони кальцію.

Поліелементні (мультиунітарні) гладенькі м'язи (м'язи райдужки ока, ціліарний м'яз ока, пілоеректорні м'язи волосин шкіри). Вони складаються з окремих одиниць без сполучних містків, і відповідь цілого м'яза на подразнення складається з відповіді окремих

м'язових волокон. Кожне м'язове волокно іннервується одним нервовим закінченням (як у скелетних м'язах). Скорочуються завдяки нервовим імпульсам, що передаються через нервово-органні синапси автономної нервової системи, медіатори якої можуть викликати як збудження, так і гальмування.

Особливості біопотенціалів кардіоміоцитів

Типові кардіоміоцити (типіві КМЦ) забезпечують насосну функцію міокарда. Їм характерні збудливість, провідність і скоротливість.

Атипові кардіоміоцити (пейсмейкери) – це спеціалізовані клітини провідної системи серця, які мають ще й таку властивість, як автоматія. **Автоматія** – це здатність атипових клітин серця до спонтанної ритмічної деполяризації мембрани, яка призводить до генерації ПД і скорочення міокарда.

ПД атипових кардіоміоцитів (КМЦ)

1. Мембранний потенціал (МП) атипових клітин синоатріального вузла (САВ) близько -60 мВ. Проте він не є стабільним і тому його називають максимальний діастолічний потенціал (МДП). **Повільна діастолічна деполяризація (ПДД)** – саме ця фаза обумовлює автоматію. При реполяризації в кінці попереднього ПД, коли рівень МП стає від'ємнішим, ніж -40 , -50 мВ, починають відкриватися фанні-канали (від англ. funny – смішний). Через фанні-канали дифундують Na^+ і K^+ , але Na^+ дифундує значно більше, тому це призводить до автоматичного виникнення деполяризації. Застосування інгібіторів фанні-каналів – наприклад, івабрадин, кораксан, дозволяє сповільнити виникнення деполяризації і тому знизити ЧСС.

Повернення МП після попереднього ПД до вихідного рівня (-60 мВ) призводить до відкриття повільних потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів Т-типу (від transient – тимчасовий), через які збільшується вхід Ca^{2+} у КМЦ, що призводить до розвитку деполяризації цих клітин, яка досягає критичного рівня (-40 мВ). Це найголовніший фактор, який викликає автоматичне виникнення деполяризації.

Можливо певну роль у виникненні ПДД відіграють: зменшення проникності для калію (закриття K^+ -каналів) і збільшення входу хлору у клітину.

2. Фаза **швидкої деполяризації** за рахунок входу Ca^{2+} через Ca^{2+} -канали L-типу (від long-lasting – довготривалий).

3. Фаза **реполяризації** – викликана збільшенням виходу іонів K^+ з клітини, що призводить до відновлення потенціалу до вихідного рівня (-60 мВ).

А далі все повторюється спочатку. У відповідь на кожний ПД, що виникає у САВ, у серці виникає одне скорочення. Тобто, якщо серце скорочується 70 разів за хвилину, значить у САВ (водії ритму) виникають ПД з частотою 70 за хвилину.

При використанні блокаторів повільних кальцієвих каналів (наприклад, ніфедипін) відбувається зниження частоти генерації ПД САВ, а отже і зниження ЧСС.

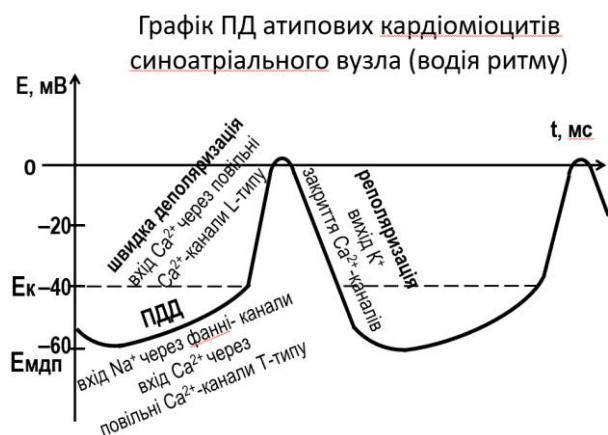


Рис. 2 Графік потенціалу дії атипівих кардіоміоцитів



Рис.3 Графік потенціалу дії типових кардіоміоцитів

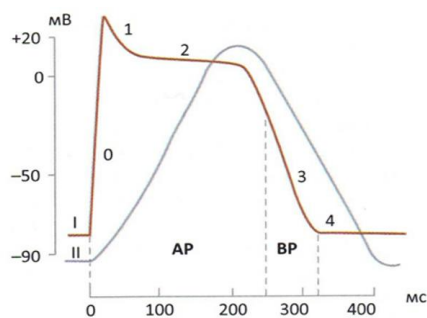
ПД типових клітин міокарда

Потенціал спокою (ПС) типових клітин є стабільним і становить -90 мВ.

Фази ПД типових КМЦ:

1. Фаза **швидкої деполаризації** виникає завдяки входу іонів Na^+ через швидкі натрієві потенціалозалежні канали.
2. Фаза **швидкої початкової реполяризації** обумовлена натрієвою інактивацією, входом іонів Cl^- і початком виходу K^+ .
3. Фаза **плато** є наслідком входу Ca^{2+} через повільні кальцієві канали і підтримує рівень мембранного потенціалу близько 0.
4. Фаза **остаточної реполяризації** обумовлена швидким виходом з клітин K^+ і закриттям Ca^{2+} -каналів. Це призводить до відновлення МПС.

Під час розвитку ПД мембрана кардіоміоцитів втрачає здатність відповідати на інші подразники, стає незбудливою (**рефрактерною**).



Тривалість ПД (I), м'язового скорочення (II)
та абсолютної (AP) і відносної (BP) рефрактерності у ти-
пових клітинах міокарда

Із Шевчук В.Г.,
Фізіологія, 2021

Рис.3 Графік потенціалу дії типових кардіоміоцитів і їх скорочення

Велика тривалість фази абсолютної рефрактерності кардіоміоцитів позбавляє можливості виникнення тетанусу, попереджує міокард від швидкого повторного збудження, що важливе для наповнення камер серця кров'ю саме під час розслаблення серця (діастолі).

Рефрактерність також попереджує розвиток колового руху збудження по міокарду, що міг би призвести до порушення ритмічності роботи серця (аритмії). Якщо значно скоротиться тривалість ПД, то скоротиться і тривалість абсолютної рефрактерної фази. Саме тому збудження зможе «повертатися» туди, де воно нещодавно мало місце - може виникнути патологічна рециркуляція збудження. Це порушує нормальну послідовність скорочень відділів серця і його насосну функцію.

Діяльність ЦНС обумовлена взаємодією двох процесів: збудження і гальмування, які забезпечують координацію діяльності нервової системи.

У нервових центрах передача інформації з одного нейрона на інший відбувається завдяки синапсам, які називаються центральними синапсами.

Послідовність процесів, що призводить до передачі інформації у збуджувальному синапсі та генерації ПД:

1. Деполяризація пресинаптичної мембрани збуджувального нейрону.
2. Відкриття потенціалозалежних кальцієвих каналів у пресинаптичній мембрані і вхід іонів кальцію у кінцеву терміналь.
3. Збільшення внутрішньоклітинної $[Ca^{2+}]$, запускає з'єднання синаптичних везикул з пресинаптичною мембраною та вихід збуджувального нейромедіатора у синаптичну щілину (екзоцитоз).
4. Дифузія нейромедіатора до постсинаптичної мембрани і взаємодія його з циторецепторами постсинаптичної мембрани.
5. Відкриття хемозалежних натрієвих каналів і вхід іонів натрію через постсинаптичну мембрану, що призводить до її деполяризації – розвитку збуджувального постсинаптичного потенціалу (ЗПСП).
6. Виникнення місцевих електричних струмів катодного напрямку між деполяризованою постсинаптичною мембраною і мембраною аксонного горбика, завдяки чому виникає деполяризація мембрани аксонного горбика. Якщо внаслідок сумарії декількох ЗПСП деполяризація досягає критичного рівня деполяризації, то генерується серія ПД на мембрані аксонного горбика.

Основні збуджуючі медіатори: глутамат, ацетилхолін.

Види збудження в НС:

1. Місцеве збудження:
 - Локальна відповідь (виникає при дії допорогового подразника, сила якого становить більш ніж 50-75% порогової сили, пов'язана з відкриттям незначної кількості натрієвих потенціалозалежних каналів)
 - ЗПСП
 - Рецепторний потенціал
2. Ритмічний розряд нейрона (серія ПД)

Параметри ЗПСП:

- Здатність до сумарії
- Не поширюється на значну відстань
- Підкоряється закону силових відношень
- Супроводжується зменшенням ΔE (збільшенням збудливості)
- Амплітуда ≈ 1 мВ
- Тривалість ≈ 15 мс

Закономірності передачі збудження в центральних синапсах:

1. Одностороннє проведення (*визначається напрямом руху і дії медіатора*)
2. Сповільнене проведення, тобто наявність синаптичної затримки (*проміжок часу між появою ПД на пресинаптичному і постсинаптичному нейронах $\approx 2-3$ мс, а більше всього часу йде на сумарію ЗПСП на аксонному горбикі*)
3. Швидке стомлення (*пов'язано із зменшенням кількості медіатора*)
4. Трансформація ритму (*1 ПД викликає 1 ЗПСП, тому одиночні ПД не передаються, тобто умовою передачі збудження є сумарія ЗПСП на аксонному горбикі*)

Гальмування - це процес, який викликаний збудженням гальмівного нейрона і полягає в пригніченні або припиненні іншого збудження.

Види гальмування:

- Постсинаптичне (за механізмом розвитку – гіперполяризаційне)
- Пресинаптичне (за механізмом розвитку - деполяризаційне)

Послідовність процесів, що призводить до розвитку постсинаптичного гальмування:

- 1.Деполаризація пресинаптичної мембрани гальмівного нейрону.
- 2.Відкриття потенціалозалежних воріт кальцієвих каналів у пресинаптичній мембрані і вхід іонів кальцію у кінцеву терміналь.
- 3.Збільшення внутрішньоклітинної $[Ca^{2+}]$ запускає з'єднання синаптичних везикул з пресинаптичною мембраною та вихід гальмівного нейромедіатора у синаптичну щілину (екзоцитоз).
- 4.Дифузія гальмівного нейромедіатора (гліцину, ГАМК) до постсинаптичної мембрани і взаємодія його з циторецепторами постсинаптичної мембрани.
- 5.Відкриття хемозалежних воріт калієвих каналів і вихід іонів калію через постсинаптичну мембрану або вхід у клітину іонів хлору, що призводить до гіперполяризації постсинаптичної мембрани – розвитку гальмівного постсинаптичного потенціалу – ГПСП.
- 6.Виникнення місцевих електричних струмів анодного напрямку між постсинаптичною мембраною (ГПСП) і мембраною аксонного горбика, завдяки чому виникає гіперполяризація мембрани аксонного горбика і зменшення збудливості, що призводить до припинення генерації ПД на мембрані аксонного горбика або зменшення їх частоти.

Крім ГАМК, до основних гальмівних медіаторів відносять гліцин. Він відкриває хлорні канали, хлор дифундує у клітину завдяки переважанню концентраційного градієнту, викликаючи гіперполяризацію.

1 ПД → 1 ГПСП (амплітуда ≈ 1 мВ, тривалість ≈ 15 мс)

Механізм розвитку пресинаптичного гальмування:

Гальмівний медіатор виділяється аксоном гальмівного нейрону (у аксо-аксональному синапсі) і взаємодіє з циторецепторами постсинаптичної мембрани. Збільшується проникність мембрани для іонів хлору, що призводить до стійкої деполаризації мембрани. Стійка деполаризація поступово інактивує Na^{+} -канали та відкриває потенціалозалежні K^{+} -канали. Критичний рівень деполаризації зміщується до менш від'ємних значень. Зменшується амплітуда ПД і ймовірність виникнення ПД, що поширюється по пресинаптичній мембрані збуджувального синапсу. Зменшується надходження іонів кальцію до кінцевої терміналі збуджувального нейрону і блокується виділення збуджувального медіатора у синаптичну щілину збуджувального аксосоматичного синапсу.

Процеси сумачії в центральних синапсах:

- Просторова сумачія (одночасна) – виникає в разі, коли в двох або більше нейронах, які утворюють синапси з одним спільним нейроном, одночасно виникає збудження.
- Часова сумачія (послідовна) - виникає в тому випадку, коли в тих самих синапсах виділяється медіатор через короткі інтервали часу завдяки збільшенню частоти генерації ПД на пресинаптичній мембрані. Чим частіше відбуваються ЗПСП, тим більше частота ритмічного розряду нейрона.
- Сумачія збудження та гальмування нейронами ЦНС.

Рецепторний потенціал

При дії подразника на рецептори в них виникає рецепторний потенціал (РП). РП - це місцевий потенціал. РП може бути:

1. **Деполаризаційний РП** виникає в наслідок збільшення проникності мембрани рецептора для іонів Na^{+} , що призводить до зменшення мембранного потенціалу рецептора - деполаризації та виникнення місцевих електричних струмів між мембраною рецептора та першим перехватом Ранв'є мембрани нервового волокна, що призводить до генерації серії ПД.
2. **Гіперполяризаційний РП** виникає внаслідок зменшення проникності мембрани рецептора для іонів Na^{+} , або збільшення проникності мембрани рецептора для іонів K^{+} чи Cl^{-} , що призводить до збільшення мембранного потенціалу рецептора та зменшенню фонові

активності генерації ПД на мембрані аферентного нервового волокна. Такі РП генеруються в паличках та колбочках при дії на них світла та деяких інших рецепторах.

Рецептори:

- первинні (нервові закінчення аферентного нейрона, що сприймають дію подразника, кодують і передають інформацію) – тактильні, температурні, ноцицептори, пропріорецептори, нюхові
- вторинні (спеціалізовані клітини, що сприймають дію подразника і передають інформацію через синапс на нервові закінчення аферентного нейрона) – зорові, слухові, вестибулорецептори, смакові.

Як рецептор кодує силу подразника (на прикладі тільця Фатер-Пачіні)?

При збільшенні сили подразника (збільшенні тиску):

- більша деформація капсули і нервового закінчення
- відкривається більше механочутливих каналів у мембрані нервового закінчення
- більше Na^+ заходить у нервові закінчення шляхом дифузії
- збільшується амплітуда рецепторного потенціалу (але ніколи не сягає до 0-рівня)
- збільшується сила місцевих струмів між деполяризованою ділянкою рецептора і першим перехватом Ранв'є
- швидше виникають ПД у першому перехваті Ранв'є
- збільшується частота ПД, що передаються по аферентному волокну.

Практична робота №1.

1. Ознайомлення зі змінами стану натрієвих і калієвих каналів під час розвитку потенціалу дії (фільм).

Мета роботи: вивчити як змінюється стан натрієвих і калієвих каналів під час розвитку потенціалу дії.

Хід роботи. У фільмі показані процеси, що відбуваються у мембрані нейрона під час генерації потенціалу дії.

Результати роботи:

Натрієвий потенціалозалежний канал може перебувати у _____ станах, калієвий потенціалозалежний канал може перебувати у _____ станах.

Висновки: (у висновках дати відповідь на питання: у яких станах перебуває більшість натрієвих і калієвих каналів під час окремих фаз потенціалу дії)

Ситуаційні задачі

1. Пацієнту призначено препарат, що блокує потенціалозалежні K^+ -канали. Поясніть, як під впливом цього препарату зміниться тривалість реполяризації, тривалість ПД, тривалість абсолютного рефрактерного періоду. Чому такі зміни можуть перешкоджати виникненню патологічної рециркуляції збудження у збудливих структурах?
2. В експерименті різні збудливі структури обробляють лідокаїном. Як ви вважаєте, чи порушиться внаслідок дії цієї речовини виникнення ПД, ЗПСП, ГПСП і рецепторного потенціалу. Відповідь обґрунтуйте.

Рекомендована література

Основна

1. Фізіологія людини. Вільям Ф.Ганонг. Переклад з англ. Львів: БаК, 2002. – С.45-54, 70, 73-76, 80-84, 112-114, 501-503.

2. Фізіологія. За редакцією проф. В.Г.Шевчука. 5-^{те} вид. Вінниця: Нова книга, 2021. – С.29-39, 48, 54-64, 291-295, 301.
3. Медична фізіологія за Гайтоном і Голлом: підручник: пер. з англ. 14-го вид.: у 2 т. Т.1 / Джон Е. Голл, Майкл Е. Голл; наук. ред. укр. вид. Степан Вадзюк; наук. ред. пер.: Катерина Тарасова, Ігор Міщенко. — К.: ВСВ «Медицина», 2022. — С. 67-80, 103, 137-144.

Допоміжна

1. Ganong's Review of Medical Physiology 25th ed. McGraw-Hill Education. 2016. – P. 47-51, 89-93, 102-103, 113, 123-128, 163, 519-521.
2. Kim J.H., Marton J., Ametamey S.M., Cumming P. A Review of Molecular Imaging of Glutamate Receptors. *Molecules*. 2020 Oct 16;25(20):4749.
3. Bennett D.L., Clark A.J., Huang J., Waxman S.G., Dib- Hajj S.D. The role of voltage- gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev* 99, 2019. P.1079-1151.

ТЕМА: СТАРІННЯ І ЗАГИБЕЛЬ КЛІТИН. НЕКРОЗ І АПОПТОЗ

Гаргаун О.Т.

Мотивація: вивчення теми сприятиме кращому розумінню процесів старіння і загибелі клітин, зокрема механізмів апоптозу та некрозу, що лежать в основі розвитку патологічних процесів в організмі.

Питання для самопідготовки студента

1. Класифікація пошкоджуючих факторів та основні механізми їх дії.
2. Універсальні механізми пошкодження клітин.
3. Типові ознаки клітинного ушкодження (ультраструктурні, функціональні, молекулярні).
4. Види термічних ушкоджень (гіпотермія, відмороження, гіпертермія, опіки).
5. Механізми розвитку первинного та вторинного старіння.
6. Поняття про мутації та їх класифікація. Порушення збереження і передавання генетичної інформації.
7. Наслідки шкідливої дії іонізуючого випромінювання.
8. Некроз. Причини і наслідки некротичної загибелі клітин.
9. Поняття про апоптоз, як про фізіологічну (запрограмовану) загибель клітин.

Зміст теми

Найтиповіша зміна структури різних органів, яка виникає в разі старіння, полягає в поступовому зменшенні їхнього клітинного складу. При цьому решта клітин змушена компенсувати відсутні, і в них можна виявити явища, що характеризують гіпертрофію клітин загалом або окремих їхніх структурних елементів. Унаслідок цього порушується природне співвідношення «працюючих» і «резервних» одиниць, що є однією з причин розвитку процесів гіпертрофії. Зазначена ситуація значно погіршує адаптаційні можливості цього органу й організму загалом. Водночас в умовах, коли організм перебуває в стані, подібному до відносного спокою, його системи можуть функціонувати досить успішно і за основними показниками гомеостазу мало відрізнятися від таких молодого організму.

Старіння виникає в різних структурах клітини – ядрі, мітохондріях, ендоплазматичному ретикулумі, мембранах. Значної перебудови мембранних структур клітин зазнають як ліпідні, так і білкові компоненти. У мембранах порушується співвідношення різних ліпідних елементів, що змінює рухомість і активність рецепторів, іонних каналів і насосів, пов'язаних із ними ферментів, вторинних посередників. Механізми синтезу білкових компонентів, які порушуються з віком, своєю чергою, впливають на функціональні властивості мембран й інших структур клітин. Особливу роль у процесах старіння відіграють вікові перебудови плазматичної мембрани клітин, які досить різноманітні й мають як загальний, так і специфічний характер, що залежить від функціонального призначення клітини. При цьому вони є не лише негативними, в них можна виявити й компенсаторно-адаптаційні прояви.

Зміни іонотранспортних систем, пов'язані з перебудовою плазматичних мембран, позначаються на функціях не лише збудливих клітин, а і незбудливих (гепатоцитах, клітинах ендокринних залоз та ін.).

Можна виділити три типи старіння клітин:

1. клітини, яким властиве первинне старіння;
2. клітини, в яких старіння є вторинним, тобто результатом комплексу регуляторних впливів;

3. клітини, старіння яких є результатом власних вікових змін і впливу регуляторних або трофічних механізмів, пов'язаних з первинним старінням інших клітинних елементів.

До першої групи належать нервові клітини і деякі елементи сполучної тканини; до другої – епідерміс, епітелій багатьох органів; до третьої – м'язові та залозисті клітини, гепатоцити, нефроцити.

Запрограмована смерть клітини, або апоптоз – це процес, який включає специфічний протеолітичний каскад, що змушує клітину скорочуватися й ущільнюватися, розбирати її цитоскелет і змінювати її поверхню так, що сусідня клітина-фагоцит, наприклад макрофаг, може приєднатися до клітинної мембрани і перетравити клітину.

На відміну від запрограмованої смерті, клітини, які гинуть унаслідок гострої травми, зазвичай набухають і тріскаються, оскільки втрачають цілісність клітинної мембрани, - процес, що називається клітинним некрозом. Некротичні клітини можуть виливати свій вміст, спричиняючи запалення й uszkodження сусідніх клітин. Апоптоз, однак, є впорядкованою загибеллю клітини, що призводить до дезінтеграції та фагоцитозу клітини до того, як станеться витік її вмісту, а сусідні клітини зазвичай залишаються здоровими.

Апоптоз ініціюється активацією родини протеаз, що називаються каспазами,- ферментами, що синтезуються і зберігаються в клітині як неактивні прокаспаси. Механізми активації каспаз складні, але після активації ферменти розщеплюють та активують інші прокаспаси, запускаючи каскад, який швидко розщеплює білки всередині клітини. Таким чином, клітина сама розбирається (дезінтегрується), і її залишки швидко перетравлюються сусідніми клітинами-фагоцитами.

Каспази беруть участь у двох різних шляхах апоптозу: зовнішньому, який здійснюється за допомогою «рецепторів смерті» TNFR (або FAS) та подальшої активації каспази-8, і внутрішньому, мітохондріальному шляху, який опосередкований активацією каспази-9. У той же час, каспаза-8, яка утворюється на зовнішньому шляху, також може активувати внутрішній шлях через Bid (Bid — проапоптичний домен BH3 bcl2), тобто через проапоптичний член сімейства білків bcl-2. Крім того, існують способи активації каспази-8 без «рецепторів смерті».

Величезна кількість явищ апоптозу відбувається в тканинах, які ремоделюються під час розвитку. Навіть у дорослої людини мільярди клітин гинуть щогодини в таких тканинах, як кишечник і кістковий мозок, і замінюються новими клітинами. Фізіологічними проявами апоптозу можуть бути:

1. ембріогенез – видалення та заміщення ембріональних клітин (наприклад, під час формування внутрішнього вуха);
2. функціонування лімфатичної системи (знищення незрілих або самореактивних Т-лімфоцитів у ході розвитку). Апоптоз клітин імунної системи захищає організм від автоімунних процесів і пояснює цитотоксичність Т-лімфоцитів. В-клітини також є суб'єктами апоптозної загибелі на всіх етапах перетворення преВ- на В-клітини – 60-70% цих лімфоцитів втрачається в кістковому мозку під час дозрівання;
3. постійне оновлення клітин (епітелій ворсинок кишечника, клітини крові та сперматогонії, що диференціюються) і забезпечення клітинного гомеостазу;
4. регуляція числа нервових клітин. При цьому виживають лише ті нейрони, до яких надійшов «сигнал виживання». Останній формується внаслідок зв'язування специфічних нейротропних факторів (NGF, BDNF, NT3), що виділяються клітинами-мішенями, з їхніми специфічними Trk-рецепторами (receptor tyrosin kinases) нервових клітин. Таким чином досягається баланс між кількістю нейронів і числом клітин-мішеней. Загалом, близько 50% нейронів гине шляхом апоптозу під час ранніх стадій розвитку нервової системи;
5. при формуванні гормонзалежних органів (грудної залози у жінок, яєчника);
6. знищення мутованих, вірус-інфікованих, чужорідних клітин;

7. апоптоз відіграє певну роль у протіканні низки динамічних процесів – у ремоделюванні тканин, у відповіді на стрес.

Запрограмована загибель клітини, однак, нормально врівноважується утворенням нових клітин у здорових дорослих. В іншому випадку тканини організму зморщуються або надмірно розростаються. Аномалії апоптозу можуть відігравати ключову роль при нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера, а також при раку та аутоімунних порушеннях. Виявлено, що деякі препарати, які успішно використовуються для хіміотерапії, спричиняють апоптоз у ракових клітинах.

Оскільки розвиток патологічного процесу є результатом дисбалансу між проліферацією клітин і апоптозом, клінічний інтерес становить можливість використання стимуляції апоптозу в процесах лікування будь-якої патології. Концепція позитивних і негативних наслідків активації імунокомпетентних клітин при імунодефіцитних й аутоімунних захворюваннях полягає в тому, що надмірна активація імунокомпетентних клітин при імунодефіцитних станах закінчується загибеллю клітин (негативна активація, апоптоз); при аутоімунних захворюваннях активація призводить до накопичення аутореактивних клонів (позитивна активація, відсутність апоптозу).

З огляду на те, що апоптоз є одним з основних механізмів, що викликають загибель патологічних клітин, а також те, що його модуляція може впливати на результат лікування різних захворювань, стратегічним завданням сучасної медицини є пошук шляхів розвитку механізмів стимуляції апоптозу.

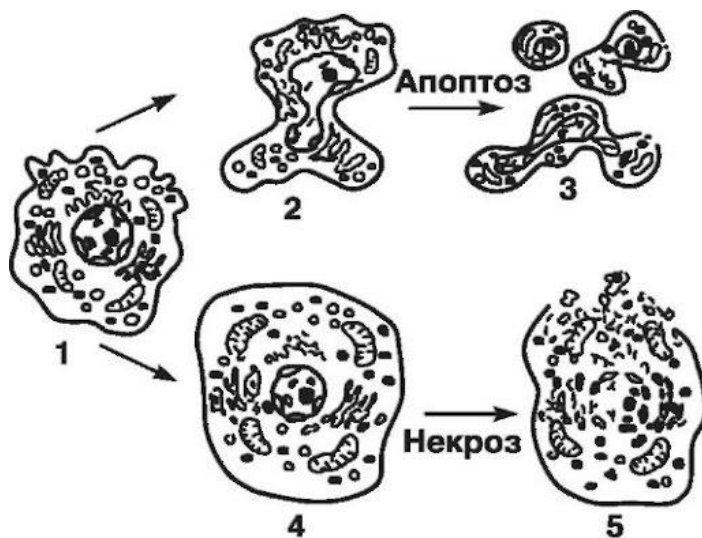


Рис. 1 Шляхи загибелі клітини

1 - Нормальна клітина 2 – Стиснення клітини, конденсація хроматину 3 – Утворення апоптичних тілець 4 – Пошкодження мембрани, набухання клітини, 5 - Лізис клітини і вивільнення її внутрішнього вмісту

Некроз - це загибель клітин у результаті незворотного пошкодження під дією шкідливих чинників. До них, зокрема, належать: перегрівання, переохолодження, нестача кисню, порушення кровопостачання, механічні травми, дія отрут та хімічних препаратів. Необоротне ушкодження клітин і поява морфологічних проявів некрозу тісно пов'язані з надходженням іонів Ca^{2+} до клітини: якщо в нормі внутрішньоклітинна концентрація кальцію становить приблизно 0,0001 частину від його вмісту в позаклітинному середовищі (цей градієнт підтримується мембраною клітини, яка активно транспортує іони Ca^{2+} із клітини), то при некротичному ушкодженні клітин спостерігається накопичення кальцію. Ці іони діють як активатори низки ферментів – ендонуклеаз, фосфоліпази, протеаз, які здатні

викликати, наприклад, гідроліз ДНК, руйнування мембран і деструкцію цитоскелета. Збільшення активності цих ферментів можна виявити гістохімічними методами. Активність окисно-відновних ферментів (наприклад, сукцинатдегідрогенази) різко знижується або навіть зникає. Зростання рівня кальцію в клітині також сприяє дисоціації рибосом, унеможливаючи синтез білків клітиною, і гальмує процеси мітозу.



Рис. 2 Наслідки некрозу

<https://evnuir.vnu.edu.ua/bitstream/123456789/17106/9/%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F%208.pdf>

Основною фізіологічною відмінністю некрозу від апоптозу є розвиток реакції запалення, що виникає внаслідок впливу продуктів розпаду клітин. Етіологія некрозу безпосередньо пов'язана з природою фактору критичної альтерації. Критична альтерація – молекулярно-субклітинне ушкодження цілої клітини або її окремих елементів (плазматичної мембрани, рецепторів, мітохондрій, генетичного апарату, системи біосинтезу молекул, цитоскелету, системи утилізації), що загрожує загибеллю клітини. Причини критичної альтерації поділяють на три групи: внутрішньоклітинні причини, зовнішні причини і так звана «імунологічна катастрофа». До внутрішньоклітинних причин її виникнення належать:

- нестача енергії в клітині;
- критичне збільшення кількості кальцію в цитозолі;
- ушкодження вільними радикалами;
- ацидотична альтерація;
- пероксидація ліпідів цитоплазми та мембран;
- ушкодження транспортних механізмів плазмолем;
- ушкодження нейронів надлишком медіаторів;
- синтез і кумуляція в клітині ендотоксичних пептидів

Виділяють шість груп молекулярних механізмів, які мають важливе значення в патогенезі ушкодження клітини: ліпідні, кальцієві, електролітно-осмотичні, ацидотичні, протеїнові, нуклеїнові.

Ситуаційні задачі:

1. Відомо, що процес апоптозу характерний не для цілої тканини, а лише для окремих клітин чи їхніх певних груп як в нормі, так і при патології. Наведіть приклади фізіологічного апоптозу.
2. Необоротне ушкодження клітин і поява морфологічних проявів некрозу тісно пов'язані з надходженням іонів Ca^{2+} до клітини. Поясніть механізми внутрішньоклітинного ураження під впливом цих іонів.
3. Етіологія некрозу безпосередньо пов'язана з природою фактору критичної альтерації. Назвіть внутрішньоклітинні причини її виникнення.

4. Встановіть відповідність:

Види старіння	Типи клітин
1) клітини, яким властиве первинне старіння;	a. клітини ендокринних залоз;
2) клітини, в яких старіння є вторинним, тобто результатом комплексу регуляторних впливів;	b. гепатоцити;
3) клітини, старіння яких є результатом власних вікових змін і впливу регуляторних або трофічних механізмів, пов'язаних з первинним старінням інших клітинних елементів.	c. деякі сполучнотканинні клітини;
	d. міоцити;
	e. нервові клітини;
	f. клітини нирок;
	g. епітеліальні клітини

Рекомендована література

Основна

1. Guyton and Hall, Medical Physiology, 14-edition, 2021, p. 31-47.
2. Медична фізіологія за Гайтоном і Голлом: підручник: пер. з англ. 14-го вид.: у 2т. Т1 / Джон Е. Голл, Майкл Е. Голл; наук. ред. укр. вид. Степан Вадзюк; наук. ред. пер.: Катерина Тарасова, Ігор Міщенко.- К.: ВСВ «Медицина», 2022. – xiv, 634 с. – с. 31-49.
3. Фізіологія людини: підручник / В.І.Філімонов. – К.: ВСВ «Медицина», 2010. – 776 с. – с. 364-383.

Додаткова

1. Остапченко Л.І. Біохімічні механізми апоптозу: навч. Посібник/ Л.І. Остапченко, Т.Б. Синельник, Т.В. Рибальченко, В.К. Рибальченко – К. : ВПЦ «Київський університет», 2010. – 312 с.
2. Мурашко НК. Позитивні й негативні наслідки апоптозу в медичній практиці. 2008;4(10).
3. Strokina I, Pavlenko O. The influences of alkaloids of *Chelidonium majus* L., *Colchicum autumnale* L, *Catharanthus roseus* (L.) G.Don and *Vinca minor* L. on malignant neoplasms, the review of modern researches. 2023;4(142):145-52.
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(142\).2023.145-152](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(142).2023.145-152)
4. Строкін ІГ, Клименко ЛЮ. Вплив деяких лікарських грибів, що використовуються у ентомології, на злоякісні клітини. 2024;20(1):146-54.
DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2024.19>
5. Letai A. Apoptosis and Cancer. 2017;1:275-94.
<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-cancerbio-050216-121933>
6. Nagata S. Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells. 2018;36:489-517.
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053010>

ТЕМА: МЕХАНІЗМИ НЕРВОВО-М'ЯЗОВОЇ ПЕРЕДАЧІ І ЗВ'ЯЗОК ЗБУДЖЕННЯ І СКОРОЧЕННЯ В СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ. КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ М'ЯЗОВОЇ СЛАБКОСТІ.

Лагодич Т.С.

Мотивація: вивчення теми дасть можливість розширити уявлення про вплив на передачу збудження через нервово-м'язовий синапс стимуляторів, блокаторів і використання цих речовин з лікувальною метою при різних порушеннях проведення збудження через НМС; ознайомитись з клінічними аспектами (міастенія, синдром Ламберта-Ітона) та методами корекції порушень з лікувальною метою. Дасть можливість використовувати знання будови і функції скелетних м'язів для розгляду клінічних аспектів різних порушень, а саме, міопатії, дистрофії.

Питання для самопідготовки студента

1. Механізм передачі нервового імпульсу в нервово-м'язовому синапсі
2. Медіатор, мембранні циторецептори в нервово-м'язових синапсах.
3. Електроміографія, механізми формування електроміограми.
4. Клінічні аспекти нервово-м'язової передачі: (myasthenia gravis), синдром Ламберта-Ітона.
5. Блокада нервово-м'язової передачі
6. Фізіологічне обґрунтування доцільності застосування міорелаксантів
7. Рухові одиниці: швидкі, повільні.
8. Механізми процесів електромеханічного спряження. Молекулярні основи м'язового скорочення
9. Клінічні аспекти м'язової слабкості (дистрофії, дистрофія Дюшена, міопатії)
10. Електростимуляція скелетних м'язів.

Зміст теми:

Певні зміни в нервово-м'язових синапсах ведуть до порушень нервово-м'язової передачі зачіпають і, зазвичай, викликають м'язову слабкість без сенсорних дефіцитів. Порушення цієї передачі можуть призвести до різних неврологічних захворювань, таких як міастенія гравіс, ботулізм, а також різні форми паралічу. Для лікування таких станів застосовуються різні препарати, які впливають на нервово-м'язову передачу.

Основними причинами порушень нервово-м'язової передачі є:

1. Механічне ушкодження нервів, яке призводить до:
 - порушення проведення ПД до нервових терміналей в результаті пошкодження нерва;
 - розладів аксоплазматичного транспорту, що спричинює порушення транспорту медіатору.
2. Токсини і отрути:
 - ботулінічний токсин – екзотоксин *Clostridium botulinum*;
 - зміїна отрута – α -бунгаротоксин;
 - кураре – екстракт, який отримують із рослин *Strychnos* і *Chondodendron*;
 - інсектициди;
3. Фармакологічні препарати, які використовують з лікувальною і профілактичною метою.
4. Спадкові фактори.

Огляд порушень нервово-м'язової передачі:

Синдром Ітона-Ламберта ((МСЛІ, LEMS)

У 70% випадків хвороба розвивається на тлі центрального бронхогенного раку легень (дрібноклітинна карцинома), рідше - пухлин іншої локалізації (у тому числі й тимом), а також асоціюється з мозочковою дегенерацією. Приблизно у 90% пацієнтів, які страждають на цю хворобу, є патогенні антитіла до потенціалзалежних кальцієвих каналів P/Q-типу (VGCC). Дисфункція чи зменшення кількості цих каналів інгібує вивільнення ацетилхоліну з пресинаптичної кінцевої пластинки, що призводить до порушення нервово-м'язової передачі та м'язової слабкості.

Відмінною рисою МСЛІ є синдром «впрацювання»: короточасне наростання сили в досліджуваних м'язових групах (переважно -дистальних) у процесі навантаження. Так, при дослідженні м'язової сили м'язів кистей хворий не може швидко стиснути пальці досліджувача, але протягом 10-15 сек максимального зусилля наростає сила.

Цьому феномену відповідають електроміографічні особливості: на тлі низької вихідної амплітуди з наявністю декременту викликаного М-відповіді, у період після тетанізації (стимуляція частотою 40-50 Гц протягом 5 с або після максимального фізичного навантаження протягом 10 с) відзначається приріст амплітуди М-відповіді, що перевищує 70% від вихідного рівня. А. Pinto та B. Lang (2002), диференціюючи основні мішені для АТ до кальцієвих каналів при МСЛІ, показали, що важливою метою для них є $\alpha 1A$ субодиниця P/Q-типу кальцієвого каналу у 85% хворих. Крім цих АТ Rauer S. та ін. (2002) виявили при пухлинній формі МСЛІ анти-Н_у АТ, поява яких корелювало з розвитком характерної неврологічної симптоматики, тобто, автори показали їх діагностичну та прогностичну значимість. Balestra B. та ін. (2000) показали наявність АТ до нейрональних $\alpha 7$ АХР при цьому захворюванні.

В 2001 році Benatar M. та ін. досліджували лінію пухлинних клітин від хворий на МСЛІ на присутність у них нейрональних антигенів. Виявилось, що клітини експресують деякі 33 субодиниці АХР та молекули, характерні для моторних нервів. При непухлинній формі МСЛІ Wirtz P.W. та ін. (2003) було виявлено високий вроджений рівень секреції IL-10 та TNF- α .

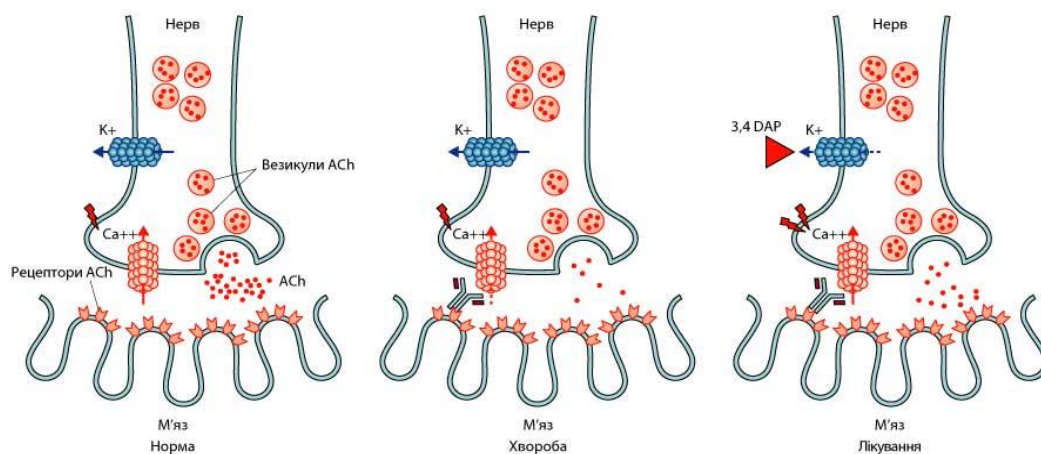


Рис. 2 Патофізіологія МСЛІ та ефекти симптоматичного лікування. (Взято з <http://msvitu.com/archive/2015/november/article-3.php>)

(А) Нормальна деполаризація пресинаптичної нервової терміналі з допомогою іонних каналів спричиняє посилення потоку іонів кальцію і скорочення м'яза.

(В) При МСЛІ антитіла до VGCC блокують потік кальцію, що приводить до зниження вивільнення везикул з ацетилхоліном із пресинаптичної мембрани. Внаслідок цього менша

кількість медіатору доступна для зв'язування з постсинаптичними ацетилхоліновими рецепторами.

(С) Лікування 3,4-діамінопіридином блокує потік іонів калію назовні, пролонгуючи тривалість деполяризації. Внаслідок цього патологічно уражені кальцієві канали залишаються довше відкритими, посилюючи потік кальцію всередину клітини і його внутрішньоклітинну концентрацію, що сприяє злиттю ацетилхолінових везикул із пресинаптичною мембраною і вивільненню нейромедіатору.

Скорочення в малюнку.

ACh — ацетилхолін;

3,4-DAP — 3,4-діамінопіридин;

Діагноз LEMS ґрунтується на виявленні антитіл до VGCC за допомогою радіоімуннопреципітаційного аналізу та/або за наявності типових аномалій повторної стимуляції нервів (RNS): реакція м'язів на низькоамплітудну електричну дію (CMAP), декрементна реакція на слабку стимуляцію, та інкрементна реакція на інтенсивну стимуляцію, або після короточасного фізичного навантаження (нейром'язова фасилітація після фізичних вправ).

Аномальна ЕМГ із одиничним волокном (SFEMG) може служити підтвердженням ураження нервово-м'язового синапсу, але не є специфічним ознакою.

Діагностування LEMS практично завжди передуює виявленню SCLC.

Міастенія Гравіс

Це аутоімунне захворювання можуть провокувати вірусні інфекції, при яких відбувається стимуляція експресії молекул мембран атакуючого комплексу (МАК), що полегшує розпізнавання антигену імунною системою.

Міастенія (хвороба Ерба-Гольдфлама) може зустрічатися також у пацієнтів із доброякісною пухлиною тимусу. Утворення таких аутоантитіл частіше має місце у осіб - носіїв специфічних типів (DR3 і DQw2) МАК класу II або HLA.

У поодиноких випадках міастенія викликана генетичними дефектами каналів, рецепторів АХ або ацетилхолінестерази. При міастенії відзначаються аутоімунні зрушення, які можна частково пояснити спадковими особливостями організму. Функції вилочкової залози, що впливає на антитілоутворення, підвищені. Передбачається, що антитіла "змагаються" з ацетилхоліном за постсинаптичну частину рухової пластинки, блокують її і роблять недоступною ацетилхоліну. У багатьох хворих на міастенію знаходять персистуючий тимус, тимому або гіперплазію тимусу. Із вилочкової залози виділено гамма-бутиробетайн, що викликає зниження чутливості кінцевих постсинаптичних пластинок. За відсутності ефекту від медикаментозного лікування проводять рентгенотерапію вилочкової залози або тимектомію.

При електронній мікроскопії м'язів хворих на міастенію виявлено зміни пресинаптичних та постсинаптичних структур. У пресинаптичних структурах відзначається підвищена густина аксоплазми. Синаптичні складки деформовані, зменшені, синаптична щільність майже відсутня.

Діагноз ґрунтується на виявленні антитіл до ацетилхолінових рецепторів, якщо вони не виявляються — виявлення антитіл до м'язово-специфічної тирозинкінази — MuSK), у разі відсутності антитіл до АХР та MuSK — проведення ЕМГ.

У разі підозри на міастенію імунологічна лабораторна діагностика повинна бути поетапною:

- спочатку оцінюють наявність антитіл до АХР. Якщо вони виявляються — діагноз підтверджено, інші дослідження (виявлення антитіл до MuSK, ЕМГ) не проводять, бо діагноз вважається підтвердженим;
- якщо антитіла до АХР у крові не виявляються, після цього проводять виявлення антитіл до MuSK;

- якщо антитіла до MuSK також не виявляються, проводять ЕМГ (спочатку стимуляційну, при негативному результаті — ЕМГ окремого нервового волокна);

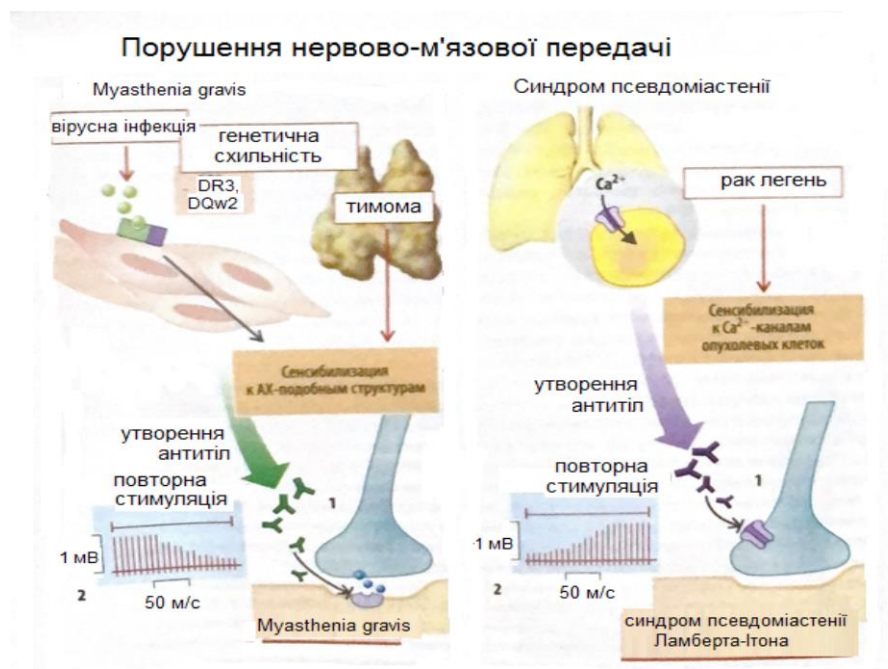


Рис.3 Порівняльна характеристика порушень нервово-м'язової передачі

Взято з https://meduniver.com/Medical/otorinolaringologia_bolezni_lor_organov/208.html
https://meduniver.com/Medical/Neurology/sindrom_lamberta-itona.html

- якщо результати перелічених досліджень негативні (не виявлено антитіла до АХР, MuSK, негативні дані ЕМГ), пацієнта слід скерувати до спеціалізованих закладів (або фахівців, що займаються міастенією);
- додатковим, проте необов'язковим діагностичним тестом є неостигмінова (прозеринаова) проба;
- при підозрі на міастенію хворим слід проводити візуалізацію переднього середостіння на предмет виявлення тимому (КТ або МРТ);
- якщо діагноз міастенії підтверджено, пацієнтам слід провести скринінгову оцінку функції щитоподібної залози (Т₄-вільний, ТТГ).

М'язова дистрофія Дюшена (МДД)

Даний розлад є рецесивним захворюванням зчепленим х Х-хромомомою. Дистрофін відповідає за з'єднання цитоскелету кожного м'язового волокна до основної базальної пластинки (позаклітинного матриксу) через білковий комплекс, який складається з багатьох субодиниць. Дистрофін знаходиться на внутрішньоклітинній поверхні сарколеми вздовж усієї довжини м'язових волокон і входить до складу дистрофінасоційованого глікопротеїнового комплексу (ДАГК, DGC). Він зв'язується одним кінцем з F-актином цитоскелета, а іншим – з β-дистрогліканом, що стабілізує волокна під час скорочення. Ген дистрофіну — один із найдовших у людини. Дистрофін зв'язується з актиновими філаментами (частина цитоскелета) через домени N-ABD та ABD2) та з ДАГК через домени CR та CT.

Відсутність дистрофіну призводить до проникнення надлишкового кальцію у сарколему (клітинну мембрану). При дистрофії скелетних м'язів, мітохондріальна дисфункція призводить до посилення стресу викликаного цитозольно-кальцієвим сигналом і посилення виробництва стрес-індукованих активних форм кисню (АФК). У цьому складному каскадному комплексі, який включає в себе кілька реакцій ще до сьогодні не зрозуміло до кінця, чому через пошкодження сарколеми збільшуються прояви окисного стресу, який

зрештою призводить до смерті клітини. М'язові волокна зазнають некрозу і, зрештою відбувається заміна м'язової тканини жировою і сполучною - розвивається фіброз - проксимальна слабкість м'язів ніг і таза, пов'язана з втратою м'язової маси.

М'язові контрактури, які суттєво зменшують функціональність ахіллового і підколінного сухожилля, оскільки кількість м'язових волокон зменшується і характерним є виникнення фіброзу м'язів. Збільшення литкових м'язів також спричинено заміною м'язової тканини жировою та сполучною.

Діагноз ґрунтується на лабораторних дослідженнях:

- Генетичне тестування – може бути виявлена мутація в гені Хр21, що кодує білок дистрофін (ген DMD). Мутації в гені дистрофіну можуть бути успадковані. Встановлено, що дистрофін відсутній у хворих з міопатією Дюшенна вже на стадії ембріона, через що порушується процес формування м'язів. Не тільки мутація, а й «поломки» гена (делеції - у 65% хворих, дуплікації - у 6% хворих) також можуть викликати дюшенівську міодистрофію (Беккера).
- ДНК-тест – м'язово-специфічна ізоформа гену дистрофіну складається з 79 екзонів. Тестування ДНК та його аналіз дають змогу визначити тип мутації екзона або ж визначити які екзони пошкоджені. Визначити відсутність дистрофіну.
- Аналіз крові - дуже високий рівень креатин-кінази (КФК-ММ) у крові теж може стати показником розвитку та прогресування захворювання. КФК - фермент, що міститься в основному в скелетних і серцевому м'язах. При порушенні цілісності м'язової мембрани він потрапляє в кровотік, тому підвищення активності КФК в крові є маркером некрозу м'язової тканини. Виділяють 2 фракції КВК - серцеву (МВ-КФК) і м'язову (ММ-КФК). Активність МВ-фракції в крові підвищується при інфаркті міокарда, а ММ-КФК - при некрозі м'язових волокон. Рівень КФК корелює зі ступенем активності процесу. На пізніх стадіях захворювання активність КФК в крові знижується. При міопатіях з незначною спонтанною активністю (структурні, мітохондріальні, ендокринні міопатії) КФК, як правило, залишається в межах норми. При ПМД Дюшенна активність КФК в крові підвищується в 20 - 100 разів
- Електроміографія - при проведенні електроміографії (ЕМГ) видно, що слабкість організму викликана пошкодженням м'язової тканини, а не пошкодженням нервової провідності. ЕМГ – є одним з методів оцінки стану м'язів при ПМД. Вона дозволяє виявити первинно-м'язовий тип змін і спонтанну активність, що корелює зі ступенем прогресування м'язової дистрофії. Середня тривалість, середня амплітуда ПДЕ знижені більш ніж на 12% норми, ступінь зниження побічно відображає вираженість змін в м'язах. Іноді реєструють міопатичний патерн: дрібні потенціали накладаються один на одного. Спонтанна активність у вигляді потенціалів фібриляцій і позитивних гострих хвиль побічно дозволяє судити про ступінь активності процесу. При повільноперебігаючих ПМД виявляють поодинокі потенціали фібриляції і позитивні гострі хвилі (0- 3), при помірно прогресуючих ПМД їх кількість досягає 5-15. При швидкоплинних ПМД (форма Дюшенна) в м'язах виявляють бурхливу спонтанну активність (кількість потенціалів фібриляцій та позитивних гострих хвиль не піддається підрахунку). За вираженості спонтанної активності можна судити і про ефективність підтримуючої терапії та реабілітаційних заходів (наприклад, при ПМД Дюшенна на тлі терапії глюкокортикоїдами відзначають виразне зниження спонтанної активності).

Практична робота №1.

Електроміографія (ЕМГ).

Електроміографія (ЕМГ) – це метод дослідження сумарних електричних потенціалів (СПД), що виникають у скелетному м'язі під час його роботи. Скорочення м'яза відбувається

в результаті співдружної дії великого числа нейромоторних одиниць. Загальна величина м'язового скорочення залежить від числа активованих рухових одиниць і частоти нервових імпульсів, які вони отримують.

Імпульси розміщуються у часі так, що плавні рухи виконуються за рахунок скорочення рухових одиниць у різні моменти часу (асинхронно). При деяких захворюваннях рухові одиниці починають працювати майже синхронно, що призводить до тремору, або посмикувань.

Звичайна частота розряду нейромоторної одиниці не перевищує 10-30 імп/сек, але при відведенні електричних реакцій від цілого м'яза ("глобальна", або інтерференційна міографія) частота імпульсації досягає 300 на 1 сек при амплітуді біля 5 мВ. Це пояснюється тим, що рухові одиниці збуджуються неодноразово (коефіцієнт синхронізації коливається від 2 до 18%). Із збільшенням напруги м'язів амплітуда потенціалів лінійно зростає.

Стан нейромоторних одиниць під час розвитку втоми, пов'язаної з виконанням надзвичайно важкої роботи, супроводжується збільшенням амплітуди м'язових струмів і зниженням їх частоти.

Електроміографію поділяють на два основні типи.

Перший – це поверхнева ЕМГ, яку реєструють з поверхні шкіри, та яка відображає сумарні розряди рухових одиниць. Дане відведення ЕМГ є найкращим, коли електроди розміщують над поверхнею черевця м'яза, або групи м'язів. Такий тип реєстрації ЕМГ отримав назву інтерференційної, або глобальної ЕМГ. Цей метод широко використовується у клінічній практиці. Використовують електроди з відносно великою поверхнею (нашкірні диски з діаметром 1 см² і більше (міжелектродна відстань – 1-2 см). При цьому ЕМГ відображає різницю потенціалів у двох ділянках шкіри, що розміщуються під електродами. Кожен з цих потенціалів відображає складну інтерференцію електричних коливань, що розвиваються у численних м'язових волокнах.

Другий тип ЕМГ забезпечує можливість відведення коливань електричного потенціалу від дуже малої ділянки м'яза, або м'язового волокна. Це так звана локальна міографія. Голкоподібні електроди, які мають малу відвідну поверхню і малу міжелектродну відстань, занурюють у м'яз. Цей тип ЕМГ має свої переваги, але його недоліком є те, що уведення голок може викликати больове відчуття. Тому використання інтерференційної ЕМГ для навчальних потреб є більш вживаним методом.

Електроміограма нормальних рухових реакцій

1. Стан спокою довільно розслаблених м'язів. В нормі ЕМГ спокою відображає лише низьковольтні часті коливання, що виникають у людини в стані неспання у зв'язку з легким тонічним напруженням м'язів. Електрогенез екстензорних антигравітаційних м'язів (ший, спини, жувальні м'язи) дещо вищий, ніж згиначів, а можливість їх довільного розслаблення нижча.

2. Довільні скорочення. Електроміограми довільних скорочень в нормі характеризуються високою частотою коливань і асинхронністю їх розвитку, величиною амплітуд потенціалів, які відповідають в певних межах скороченню м'язів, а також залежністю структури ЕМГ від виду довільного руху. Типові для нормального довільного руху ЕМГ характеризуються:

1) латентний період (ЛП) початку електричної реакції – час між сигналом до руху і появою перших коливань. Цей період не перевищує 100-250 мсек і дещо змінюється в залежності від функціональних особливостей м'язів.

2) швидкість "рекрутування" мотонейронів і відповідних рухових одиниць (час від появи першого коливання до встановлення максимальної амплітуди) не перевищує 150–250 мсек. 3) швидкість припинення електричної активності м'язів (ЛП між сигналом до припинення руху і повною відсутністю осциляцій на ЕМГ; в нормі феномен "продовженої активності" не перевищує 200–500 мсек.

4) стійкість середньої величини амплітуд коливань потенціалу впродовж фази активного скорочення.

Це визначає чіткість структури ЕМГ і можливість диференціювати особливості електричної активності в різні фази руху: при вихідному спокої, у фазу інтенційної підготовки до руху, на початку, на максимумі та в кінці скорочення. Відведення електроміограми обстежуваного здійснюють із застосуванням пластинчастих срібних електродів, розташованих на знежиреній поверхні шкіри над м'язом (наприклад, променеліттьовим). Міжелектродна відстань – 1–2 см. Електрод заземлення розташовують на внутрішній поверхні зап'ястка.

Електроміографія поодиноких волокон

Електроміографія поодиноких волокон (Single-fiber electromyography, SFEMG) – найчутливіший діагностичний тест для виявлення аномальної нервово-м'язової передачі. При його проведенні окремі потенціали дії м'язових волокон, генеровані одним мотонейроном, реєструються спеціалізованою концентричною голкою з реєструючою поверхнею 25 мкм та високочастотним фільтром 500 Гц. Даний метод забезпечує достатньо високу точність діагностики, оскільки уражене волокно може знаходитись серед здорових, і менш прицільна електроміографія може бути недостатньо інформативною.

Часто спочатку досліджують спільний розгинач пальців. Якщо результати виявляються нормальними, далі досліджуються м'язи обличчя: для м'язів обличчя та кінцівок SFEMG є більш ніж на 97% чутливим методом виявлення міастенії. Виявлення нормального збудження у клінічно слабкому м'язі фактично виключає міастенію як причину слабкості цього м'яза. Однак SFEMG також демонструє аномальну нервово-м'язову передачу, пов'язану з іншими розладами рухових одиниць, включаючи рухові нейропатичні та міопатичні розлади. З огляду на свою знижену специфічність, SFEMG необхідно проводити та інтерпретувати у відповідному клінічному контексті, щоб уникнути помилково позитивних результатів, спричинених іншими захворюваннями.

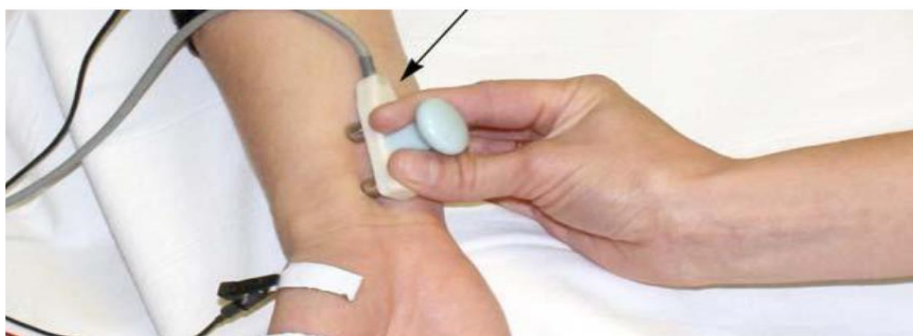


Рис. 1 Поверхневий електрод



Рис.2 Голчастий електрод

Результати обстеження: Зареєстрували електроміографію (ЕМГ) В результаті лікар отримує інформацію про амплітуду, частоту, періодичність нервових і м'язових скорочень у спокої та фізичної активності. Фахівець порівнює отримані показання з нормальними, визначає ступінь відхилення, спираючись на ці та інші клінічні дані, ставить діагноз.

Дослідження №1

Порівняти ЕМГ здорової людини і пацієнта з початковою формою дистрофії Дюшенна.
(Взято з О.Г. Гайко, Ю.М. Гук, А.М. Зима Електроміографічне дослідження в оцінці структурно-функціонального стану скелетних м'язів у хворих з прогресуючою м'язовою дистрофією // Травма, 2009, т.10, № 2)

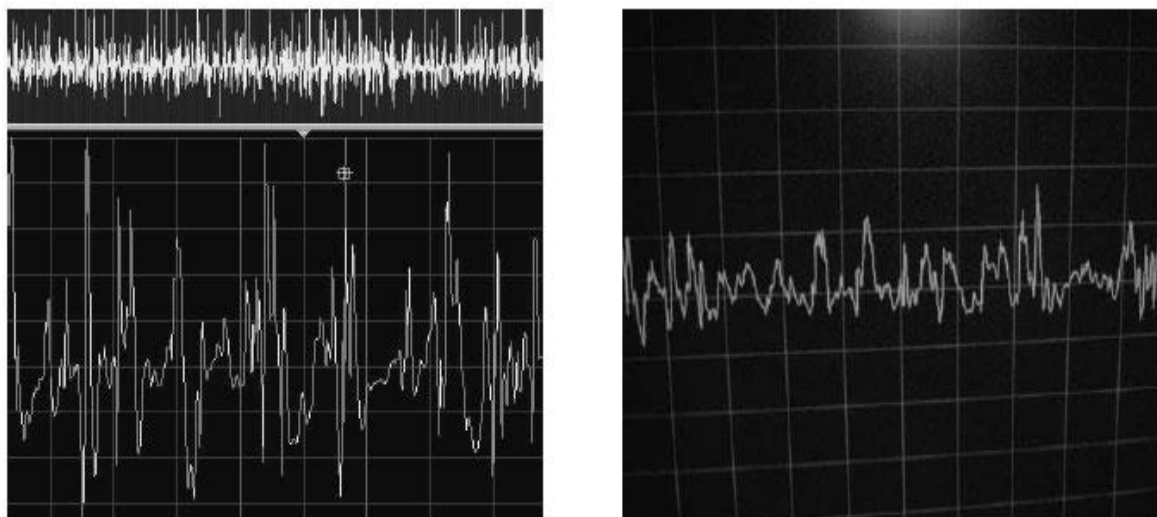


Рисунок 3. Інтерференційна ЕМГ m. rectus femoris: зліва в нормі; справа при ПМД Дюшенна

Дослідження 2.

(Взято С.К. Евтушенко, М.Р. Шаймурзин, О.С. Евтушенко, Л.Ф. Евтушенко, Е.В. Дегонская, И.С. Евтушенко, Д.А. Сохань Ранняя клинико-инструментальная диагностика и терапия

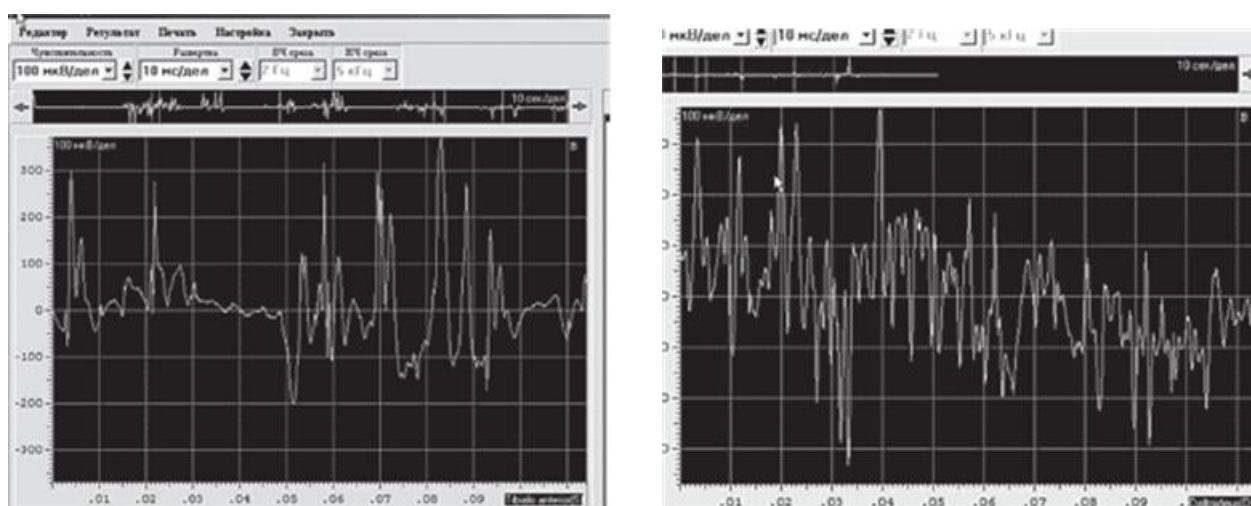


Рис. 4 ЕМГ Дитини 14 р. в нормі(зліва) і ЕМГ Дитини 4 р.
ДІАГНОЗ ПРОГРЕСУЮЧА ФОРМА ДИСТРОФІЇ ДЮШЕНА (ЗПРАВА)

Висновки:

(Порівняти ЕМГ здорової людини і пацієнта з прогресуючою м'язовою дистрофією. Зазначити причини виникнення таких змін. Яке значення має ЕМГ дослідження)

Ситуаційні задачі:

1. Чоловік 50 років скаржиться на слабкість в м'язах, йому важко ходити по сходах, або вставати зі стільця. Швидко втомлюється. Відмічає сухість у роті, закрепи. В анамнезі дрібноклітинний рак легень (SCLC) діагностований 2 роки тому. Була проведена операція. Пацієнт відмічає, що слабкість в м'язах починалася із м'язів стегон, потім поширювалася на м'язи плечей, а потім вниз по рукам і ногам до кистей і стоп. При огляді спостерігається опускання повік, болючість верхніх частин рук і стегон, знижені сухожильні рефлексі.
 - А. Пояснити можливі причини виявлених симптомів і скарг пацієнта
 - В. Пояснити механізм розвитку симптомів. Які симптоми можна ще виявити?
 - С. Які внутрішньоклітинні зміни можуть спостерігатися у хворих
 - Д. Які лабораторні дослідження слід провести?
2. Жінка 40 років скаржиться на стомлюваність, пов'язану з різними групами м'язів, а саме, стомлюваність м'язів кінцівок, ший, тулуба, яка з'являється і посилюється при повторних рухах, але після того, як він відпочине, і його м'язи розслабляться – він може пройти. Ще скарги на двоїння в очах (диплопія). Воно може посилюватися, коли рухи очей часто повторюються або ж у вечірній час. Є скарги і на утруднене ковтання, а також нечіткість вимови слів і гугнявість голосу, нечіткий зір, порушення роботи кишечника (періодичність рідкого стільця або запорів).

Крім того, при огляді у пацієнта спостерігається опущення верхніх повік, ЧСС в стані спокою 96 /хв.

Для діагностики зробили прозеріновий тест (введення прозерину в дозі 0,125 мг/кг маси тіла) – введення прозерину для оцінки сили м'язів.

Через 20 хвилин виявився позитивний ефект - було відновлення м'язової сили. Пацієнт став краще говорити та ковтати їжу, краще рухатись. Такий стан тривав 2-3 години, а потім знову розвинулася слабкість в м'язах.

 - А. Пояснити можливі причини виявлених симптомів і скарг пацієнта.
 - В. Пояснити механізм розвитку симптомів. Які симптоми можна ще виявити?
 - С. Які внутрішньоклітинні зміни можуть спостерігатися у хворих
 - Д. Які лабораторні дослідження слід провести?

Рекомендована література

1. Стандарти медичної допомоги «Діагностика та лікування міастенії». Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах. «Міастенія Гравіс», 2022.
2. МІАСТЕНИЧНИЙ СИНДРОМ ЛАМБЕРТА-ІТОНА.
[HTTP://MSVITU.COM/ARCHIVE/2015/NOVEMBER/ARTICLE-3.PHP](http://msvitu.com/archive/2015/november/article-3.php)
3. Hülsbrink R, Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome — diagnosis, pathogenesis and therapy. Clin Neurophysiol. 2014 Dec;125(12):2328-36.
4. https://www.orpha.net/data/patho/RU/Lambert-Eaton-myasthenic-syndromeRUrusAbs10583_.pdf

5. НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ЦЕНТР «ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» Кафедра фізіології людини і тварин. Пасічніченко О.М., Макаруч М.Ю. ФІЗІОЛОГІЯ НЕРВІВ І М'ЯЗІВ Навчальний посібник. Київ, 2020
6. <https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy>
7. Myasthenia Gravis signs and symptoms. Available from: <https://www.mda.org/disease/myasthenia-gravis/signs-and-symptoms>. Last accessed August 08, 2022.
8. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. Available from: <https://www.mda.org/disease/facioscapulohumeral-muscular-dystrophy>. Last accessed August 08, 2022.
9. ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ НЕРВОВО-М'ЯЗОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ Навчальний посібник для лікарів-інтернів за спеціальностями «Неврологія», «Психіатрія», «Загальна практика - сімейна медицина». Запоріжжя, 2020
10. <https://p-ostrov.com.ua/?p=3335>

ТЕМА: ЕЛЕКТРИЧНІ І МЕХАНІЧНІ ПРОЦЕСИ В ГЛАДКИХ М'ЯЗАХ

Гуменюк А.В.

Мотивація: так як гладка мускулатура створює стінки більшості порожнистих органів та судин знання електричних і механічних процесів в гладких м'язах сприятиме в майбутньому обирати шляхи корекції тонуусу гладких м'язів, зокрема стінок кровоносних судин для нормалізації рівня артеріального тиску.

Питання для самопідготовки студента

1. Ультраструктурні особливості клітин гладких м'язів.
2. Види гладкої мускулатури, їх морфофункціональні особливості.
3. Мембранні потенціали спокою та потенціали дії клітин гладких м'язів.
4. Механізми скорочення та розслаблення гладких м'язів.
5. Порівняльна характеристика скорочення гладких та скелетних м'язів.
6. Нервові, гуморальні та місцеві чинники, що впливають на тонус гладких м'язів.
7. Основні шляхи регуляції тонуусу гладких м'язів.

Зміст теми:

Електричні і механічні процеси в гладких м'язах

Гладка мускулатура створює стінки більшості порожнистих органів, включаючи стінки резистентних судин, шлунково-кишкової, дихальної, сечовидільної та репродуктивної систем. Тонус гладкої мускулатури регулює такі змінні, як кровотік, вентиляція легенів і моторика шлунково-кишкового тракту.

Параметри гомеостазу можуть порушуватися занадто великим або занадто малим тонусом гладкої мускулатури, що призводить до патологічного стану. Наприклад, надмірне скорочення гладкої мускулатури дихальних шляхів може викликати недостатню вентиляцію легень та гіпоксію, наприклад, під час нападу бронхіальної астми. Приклад неадекватного тонуусу виникає в гладкій мускулатурі судин під час септичного шоку. Інфекційний агент вивільняє медіатори запалення, які викликають розширення системних кровоносних судин, що призводить до важкої гіпотензії.

Ультраструктурні особливості гладкої мускулатури

Розслаблене гладком'язове волокно має довжину 30-200 мкм. Воно найтовще посередині (3-8 мкм) і звужується на кожному кінці. В середині кожного волокна знаходиться єдине, овальне, центрально розташоване ядро. Саркоплазма гладком'язових волокон містить як товсті нитки, так і тонкі, в співвідношеннях між 1:10 і 1:15, але вони не розташовані у вигляді впорядкованих саркомерів, як у поперечно-смугастих м'язах. Гладком'язові волокна також містять проміжні нитки. Оскільки різні нитки не мають регулярного малюнка перекриття, гладкі м'язові волокна не виявляють посмугованості, і це обумовлює гладкий зовнішній вигляд. Гладком'язові волокна також позбавлені поперечних каналців і мають лише невелику кількість саркоплазматичного ретикулума для зберігання Ca^{2+} . Хоча в гладком'язовій тканині немає поперечних каналців, існують невеликі мішкоподібні інвагінації плазматичної мембрани, звані кавеолами, які містять позаклітинний Ca^{2+} , який можна використовувати для м'язового скорочення.

У гладком'язових волокнах тонкі нитки прикріплюються до структур, так званих щільними тілами, які функціонально схожі на Z-диски в поперечно-смугастих м'язових волокнах. Деякі щільні тіла розосереджені по всій саркоплазмі; інші прикріплені до сарколемми. Пучки проміжних ниток також прикріплюються до щільних тіл і тягнуться від одного щільного тіла до іншого. Під час скорочення за механізмом ковзання, що включає товсті і тонкі нитки, створює напругу, яке передається проміжним ниткам. Вони, в свою чергу, тягнуть щільні тіла, прикріплені до сарколемми, викликаючи вздовж укорочення

м'язового волокна. У міру скорочення гладкого м'язового волокна воно обертається в міру обертання штопора. Волокно скручується спіраллю, коли стискається, і обертається в протилежному напрямку, коли розслабляється (рис. 1).

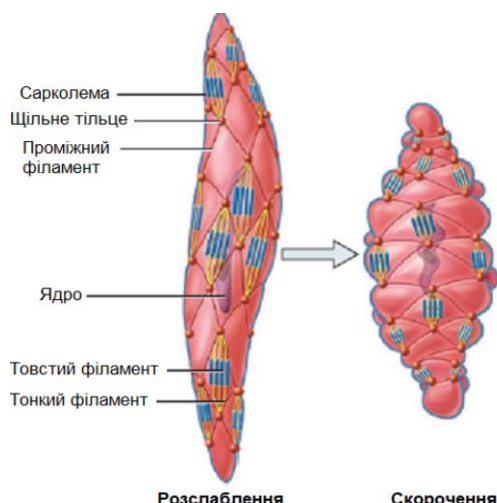


Рис. 1. Морфологія одиночних гладком'язових клітин

Взято <https://www.slideshare.net/slideshow/excitable-tissues-musclepdf/262381912#18>

Види гладкої мускулатури

Унітарні гладкі м'язи. М'язи цього типу організовані у пласти або пучки, їх клітинні мембрани щільно прилягають один до одного у багатьох точках утворюючи щілинні контакти малого опору, через які вільно дифундують іони і передають збудження. Клітини всередині пучка реагують як функціональний синцитій, тобто як одна клітина. Тому збудження, що розвивається в одній гладком'язовій клітині, швидко передається іншим (розташованим у стінках вісцеральних органів) (рис.2).

Унітарні гладкі м'язи спонтанно активні, мають водії ритму.

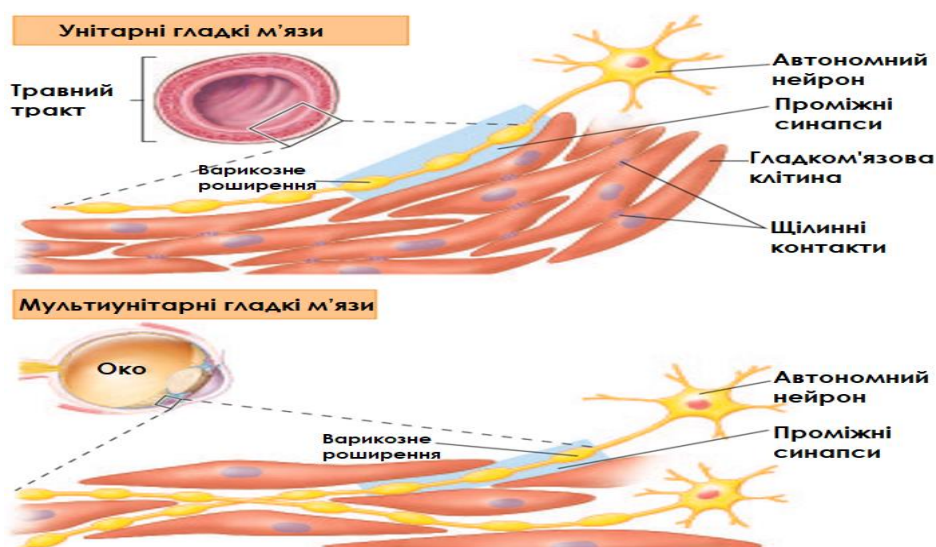


Рис. 2. Морфологія унітарних та мультиунітарних гладких м'язів

Взято <https://nicolepozoz.wordpress.com/wp-content/uploads/2019/02/capitulo-8-fisio-pdf.pdf>

Мультиунітарні гладкі м'язи. М'язи цього типу складаються з окремих ізольованих гладком'язових волокон. Клітини функціонують індивідуально, оскільки клітини не з'єднані щільними контактами. Кожне волокно функціонує незалежно від інших і часто інервується одиночним нервовим закінченням — кожне м'язове волокно може скорочуватись окремо від інших, а регуляція здійснюється головним чином нервовими сигналами (м'яз райдужної оболонки ока, війчастий м'яз) (рис. 2).

Мембранні потенціали та потенціали дії в гладкій мускулатурі

Мембранні потенціали в гладкій мускулатурі. У стані спокою внутрішньоклітинний потенціал зазвичай становить від -50 до -60 мілівольт, що приблизно на 30 мілівольт менше, ніж у скелетних м'язах.

Потенціали дії в унітарній гладкій мускулатурі. Потенціали дії виникають в унітарних гладких м'язах (таких як вісцеральні м'язи) так само, як вони відбуваються в скелетних м'язах.

Потенціали дії вісцеральної гладкої мускулатури відбуваються в одній з двох форм: (1) спайкові потенціали або (2) потенціали дії з плато.

Спайкові потенціали. Типові спайкові потенціали зустрічаються в більшості типів унітарних гладких м'язів. Тривалість такого типу потенціалу дії становить від 10 до 50 мілісекунд (рис 3, А). Для унітарних м'язів характерні повільні хвилі деполяризації, на які накладаються пікові ПД (рис 3, В). Ці повторювані послідовності потенціалів дії викликають ритмічне скорочення гладком'язової маси. Тому повільні хвилі називаються хвилями водія ритму (пейсмейкер). Такі потенціали дії можуть бути ініційовані різними способами - наприклад, електричною стимуляцією, дією гормонів на гладку мускулатуру, дією нейротрансмітерів, розтягуванням або в результаті спонтанної генерації в самому м'язовому волокні.

Потенціали дії з плато. Реполяризація затримується на кілька сотень до цілих 1000 мілісекунд (1 секунда) (рис 3, С). Важливість плато полягає в тому, що воно може пояснити тривале скорочення, яке відбувається в деяких типах гладкої мускулатури, таких як сечовий міхур, матка за деяких умов і певні типи гладкої мускулатури судин.

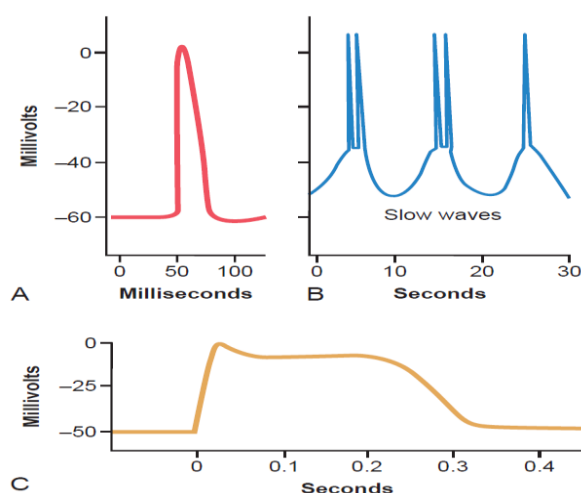


Рис. 3. А, Типовий потенціал дії гладкої мускулатури (спайковий потенціал), викликаний зовнішнім подразником. В, Повторювані спайкові потенціали, викликані повільними ритмічними електричними хвилями, які спонтанно виникають у гладкій мускулатурі стінки кишечника. С, Потенціал дії з плато, записаний з гладкого м'язового волокна матки.

Взято <https://nicolepozoz.wordpress.com/wp-content/uploads/2019/02/capitulo-8-fisio-pdf.pdf>

Деполяризація мультиунітарних гладких м'язів без ПД. Гладкі м'язові волокна мультиунітарної гладкої мускулатури (такі як м'яз райдужної оболонки ока або

пілоеректорний м'яз кожного волоска) зазвичай скорочуються головним чином у відповідь на нервові подразники. Нервові закінчення виділяють ацетилхолін або норадреналін. Нейротрансмітери викликають деполяризацію гладком'язової мембрани, і ця деполяризація, в свою чергу, викликає скорочення. Потенціали дії зазвичай не розвиваються, оскільки волокна занадто малі, щоб генерувати потенціал дії. (Коли потенціали дії виявляються у вісцеральних унітарних гладких м'язах, від 30 до 40 гладком'язових волокон повинні деполяризуватися одночасно, перш ніж виникне потенціал дії, що самопоширюється.) Проте в дрібних гладком'язових клітинах, навіть без потенціалу дії, локальна деполяризація (звана потенціалом з'єднання), викликана нейротрансмітером, поширюється «електротонічно» по всьому волокну і це все, що необхідно для того, щоб викликати скорочення м'язів.

Механізм скорочення гладких м'язів

Як і у скелетній мускулатурі, пусковим стимулом для скорочення є збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Джерелом Ca^{2+} зазвичай є позаклітинна рідина. Ca^{2+} потрапляє в клітину через потенціалзалежні канали Ca^{2+} за електрохімічним градієнтом, коли клітинна мембрана стає деполяризованою. Деполяризація мембранного потенціалу до порогу відкриття каналів Ca^{2+} може бути результатом збудливих нейромедіаторів або гормонів або спонтанних коливань мембранної напруги. Скорочення також може бути результатом другого стимульованого месенджером вивільнення Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикулума.

Замість тропоніну гладком'язові клітини містять інший регуляторний білок — *кальмодулін*.

1. Іони кальцію з'єднуються з кальмодуліном.
2. Комплекс кальмодулін-кальцій з'єднується з фосфорилуючим ферментом *міозинкіназою* (*кіназа легкого ланцюга міозину*) і активує її.
3. Міозинкіназа фосфорилує *регуляторний ланцюжок* голівки міозину, яка набуває здатність до повторного зв'язування з актиновим філаментом і здійсненню циклічного процесу з'єднань і від'єднань голівки міозину, що лежить в основі скорочення (рис. 3).

Механізм розслаблення гладких м'язів

Зниження концентрації іонів кальцію призводить до розвитку зворотніх процесів, окрім фосфорилування голівки міозину. Для зворотного розвитку цього процесу необхідний фермент *міозинфосфатаза*, що локалізується у цитоплазмі. Цей фермент відщеплює фосфат від регуляторного легкого ланцюжка голівки міозину. Після цього циклічна активність припиняється, а разом з цим і скорочення (рис. 3).

Порівняння скорочення гладких та скелетних м'язів

- **Повільна циклічна активність міозинових поперечних містків.** У гладких м'язах значно нижча швидкість циклічної активності міозинових поперечних містків (у 10-300 разів повільніше за скелетні м'язи).
- **Енергія необхідна для скорочення гладких м'язів.** Гладкі м'язи потребують у 10-300 разів менше енергії у порівнянні зі скелетною мускулатурою для підтримання того ж ступеню напруги.
- **Уповільненість початку скорочення і розслаблення гладких м'язів.** Тривалість одиночного скорочення гладкої мускулатури у 30 разів більша за скелетну. Існує дуже багато типів гладких м'язів, тому скорочення деяких із них можуть бути як короткими (0,2 сек), так і тривалими (30 сек). Важливою особливістю деяких гладких м'язів (наприклад, сфінктерів) є здатність зберігати силу протягом тривалого часу. Підтримка м'язового тону

без високих показників споживання АТФ можлива, оскільки поперечні мости можуть залишатися прикріпленими до актину протягом тривалого часу. Це називається станом «моста-засувки» і є результатом повільних темпів від'єднання поперечних містків у гладкій мускулатурі.

- **Сила м'язового скорочення.** Максимальна сила скорочення гладких м'язів часто вище, ніж сила скорочення скелетних м'язів. Ця велика сила скорочення гладких м'язів є наслідком тривалого періоду прикріплення міозинових голівок містків до ниток актину.

- **Здатність значно розтягуватись.** На відміну від поперечно-смугастих м'язових волокон, гладком'язові волокна можуть значно розтягуватись і при цьому зберігати свою скоротливу функцію. При розтягуванні гладких м'язових волокон вони спочатку скорочуються, розвиваючи підвищену напругу. Протягом хвилини або близько того напруга знижується. Це явище, яке називається реакцією стрес-релаксація, дозволяє гладкій мускулатурі зазнавати великих змін довжини, зберігаючи здатність ефективно скорочуватись. Таким чином, навіть незважаючи на те, що гладка мускулатура в стінках кровоносних судин і порожнистих органів, таких як шлунок, кишечник і сечовий міхур, може розтягуватись, тиск на вміст всередині них змінюється дуже мало. Коли орган спорожняється, гладка мускулатура в стінці розслабляється, а стінка зберігає свій тонус.

Чинники, що впливають на тонус гладких м'язів

Більшість гладких м'язових волокон скорочуються або розслабляються у відповідь на дію вегетативної нервової системи. Крім того, багато волокон гладкої мускулатури скорочуються або розслабляються у відповідь на розтягнення, гормони або місцеві фактори, такі як зміни рН, рівня кисню і вуглекислого газу, температури і концентрації іонів. Наприклад, гормон адреналін, що виділяється мозковою речовиною надниркових залоз, викликає розслаблення гладкої мускулатури в дихальних шляхах і в стінках деяких кровоносних судин (коронарних, судин скелетних м'язів, печінки), діючи через рецептори β_2 . водночас адреналін викликає скорочення гладкої мускулатури системних судин, судин шкіри, мозку, черевної порожнини, впливаючи на α_1 -адренорецептори

Збудження вісцеральних гладких м'язів при їх розтягненні

При достатній мірі розтягування вісцеральних (унітарних) гладких м'язів зазвичай генеруються спонтанні потенціали дії. Вони виникають у результаті комбінації: (1) нормальних повільнохвильових потенціалів; (2) зниження загальної негативності мембранного потенціалу, пов'язаного із самим розтягуванням. Це дозволяє кишковій стінці при надмірному розтягуванні автоматично та ритмічно скорочуватись.

Наприклад, коли кишечник переповнюється, місцеві автоматичні скорочення часто спричиняють перистальтичні хвилі, які переміщують вміст із переповненої кишки у дистальному напрямку.

Зниження артеріального тиску, викликаючи зменшення розтягування гладкої мускулатури судин, призводить до розширення дрібних кровоносних судин.

Вплив гормонів на скорочення гладких м'язів

Більшість циркулюючих в крові гормонів впливають на скорочувальну активність гладких м'язів певною мірою, а деякі з них мають потужний вплив. До найважливіших відносять *норадреналін, адреналін, ацетилхолін, ангіотензин, ендотелін, вазопресин, окситоцин, серотонін та гістамін*.

Один гормон може викликати, як скорочення, так і розслаблення гладких м'язів, і це залежить від рецепторів, розташованих на мембрані м'язової клітини (напр. адреналін). Гормон викликає скорочення гладких м'язів, якщо мембрана м'язової клітини містить

збуджуючі рецептори, керовані відповідним гормоном. І навпаки, гормон викликає гальмування, якщо мембрана містить *гальмівні рецептори* для даного гормону.

Зв'язування гормонів з деякими рецепторами мембрани гладких м'язів викликає відкриття натрієвих або кальцієвих іонних каналів, як наслідок деполяризацію мембрани. Така деполяризація дозволяє іону кальцію проникати в клітину, що ініціює скорочення. Рослаблення відбувається, коли комплекс гормон-рецептор закриває натрієві та кальцієві канали, запобігає входу цих позитивних іонів в клітину. Гальмування також виникає, якщо в нормі закриті калієві канали відкриваються, дозволяючи позитивним іонам калію дифундувати з клітини. Обидві ці дії збільшують негативний заряд всередині м'язової клітини, стан, який називається гіперполяризацією, що гальмує скорочення м'язів.

Іноді скорочення або гальмування гладкої мускулатури ініціюється гормонами, не викликаючи безпосередньо змін мембранного потенціалу. У цих випадках гормон може активувати мембранний рецептор, який не відкриває жодних іонних каналів, але викликає внутрішні зміни в м'язовому волокні, такі як вивільнення іонів кальцію з внутрішньоклітинної саркоплазматичної сітки. Потім кальцій індукує скорочення. Для гальмування скорочення інші рецепторні механізми активують фермент аденілатциклазу або гуанілатциклазу в клітинній мембрані, викликаючи утворення в клітині циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) або циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), так званих вторинних месенджерів. цАМФ або цГМФ має багато ефектів, одним з яких є зміна ступеня фосфорилування декількох ферментів, які опосередковано пригнічують скорочення. Активується насос, який переміщує іони кальцію з саркоплазми в саркоплазматичну сітку, а також насос клітинної мембрани, який переміщує іони кальцію з самої клітини. Ці ефекти знижують концентрацію іонів кальцію в саркоплазмі, тим самим пригнічуючи скорочення.

Гладкі м'язи мають значну різноманітність у тому, як вони ініціюють скорочення або розслаблення у відповідь на різні гормони, нейромедіатори та інші речовини. У деяких випадках одна і та ж речовина може викликати або розслаблення, або скорочення гладкої мускулатури в різних судинах. Наприклад, норадреналін гальмує скорочення гладкої мускулатури в кишечнику, але стимулює скорочення гладкої мускулатури в кровоносних судинах.

Тонус гладкої мускулатури у відповідь на місцеві тканинні фактори

Судини малого діаметру практично не іннервовані. Проте гладка мускулатура скорочується, швидко реагуючи на зміни місцевих хімічних умов в навколишній міжтканинній рідині і на розтягнення, викликане змінами артеріального тиску.

У нормальному стані спокою дрібні кровоносні судини залишаються скороченими. Однак, коли необхідний додатковий приплив крові до тканини, кілька факторів можуть розслабити стінку судини, тим самим забезпечуючи збільшення потоку. Деякі з конкретних факторів контролю такі:

1. Нестача кисню в тканинах викликає розслаблення гладкої мускулатури і, отже, розширення судин.
2. Надлишок вуглекислого газу викликає розширення судин.
3. Підвищена концентрація іонів водню викликає розширення судин.
4. Аденозин, молочна кислота, збільшення іонів калію, зниження концентрації іонів кальцію і підвищення температури тіла - все це може викликати місцеву вазодилатацію.

Блокатори кальцієвих каналів та тонус гладких м'язів

Механізм дії усіх препаратів, що належать до групи блокаторів кальцієвих каналів, полягає у блокуванні повільних каналів кальцію L-типу та гальмуванні надходження кальцію в клітини гладких м'язів судин та кардіоміоцити.

Згідно сучасній класифікації, блокатори кальцієвих каналів поділяються на класи згідно хімічної будови молекули лікарського засобу. Найбільшим за кількістю препаратів є клас *дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів*. Це відносно специфічні препарати, що використовуються саме для блокування кальцієвих каналів в гладких м'язах судин, які призводять до розширення судин, зниження судинного опору, відповідно і артеріального тиску. До цього класу належать **ніфедипін** (препарат, який відносять до першого покоління дигідропіридинових антагоністів кальцію). Дигідропіридинові антагоністи кальцію не зменшують або у деяких випадках сприяють збільшенню частоти серцевих скорочень.

Препарати класу *фенілалкілових похідних (верапаміл)*, та групи *похідних бензотіазепинів (дилтіазем)* мають здатність не тільки зменшувати тонус гладкої мускулатури судин, що сприяє покращенню коронарного кровообігу, а й знижувати частоту серцевих скорочень, що зменшує потребу міокарду в кисні (так звані кардіоселективні антагоністи кальцію).

Регенерація гладких м'язів

Гладком'язова тканина, як і скелетна і серцева м'язова тканина, може піддаватися гіпертрофії. Крім того, деякі гладком'язові волокна, такі як ті, що знаходяться в матці, зберігають свою здатність до поділу. Крім того, нові гладком'язові волокна можуть виникати з клітин, званих перицитами, стовбуровими клітинами, які знаходяться в асоціації з кровоносними капілярами і маленькими венами. Гладком'язові волокна також можуть розмножуватися при певних патологічних станах, наприклад, виникати при розвитку атеросклерозу. У порівнянні з двома іншими типами м'язової тканини, гладком'язова тканина має значно більшу здатність до регенерації. Така властивість все ж обмежена, якщо порівнювати з іншими тканинами, такими як епітелій.

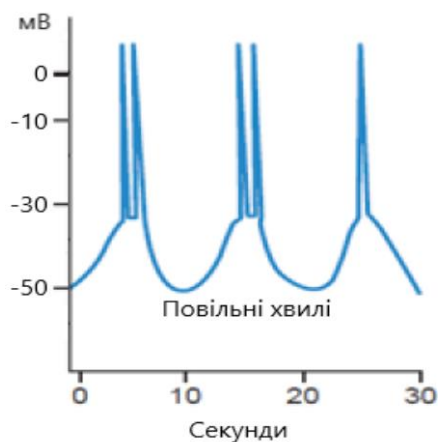
Практична робота

Дослідження та порівняльний аналіз графіків потенціалів дії гладкої мускулатури стінки тонкої кишки та стінки сечового міхура.

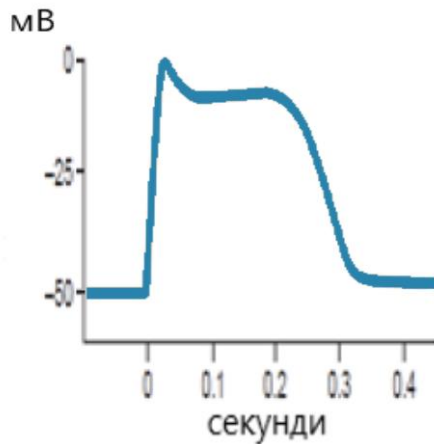
Мета роботи: визначити належність та зазначити особливості графіків потенціалів дії гладкої мускулатури стінки тонкої кишки та стінки сечового міхура.

Для роботи потрібні: графіки потенціалів дії, записані з гладкої мускулатури стінки тонкої кишки та стінки сечового міхура.

Результат роботи.



Спайкові ПД на фоні повільних хвиль характерні для гладких м'язів _____



ПД з плато характерне для гладких м'язів _____.

Висновок. 1) Дати характеристики ПД гладких м'язів різних внутрішніх органів та пов'язати з руховою функцією цих органів. 2) Визначити до якого типу гладком'язової мускулатури належать подані графіки ПД.

Ситуаційні задачі:

1. В експерименті *in vitro* до середовища, у якому перебувають дві ізольовані судини додали розчин адреналіну. При цьому одна судина звужилась, інша розширилась.
 - А. Поясніть різну реакцію гладких м'язів судин на адреналін.
 - В. Поясніть механізми скорочення та розслаблення гладких м'язів судин при дії адреналіну.
 - С. Назвіть можливу локалізацію цих судин в організмі людини.
2. Організація філаментів актину і міозину в клітинах гладкої мускулатури відрізняється від їх організації в поперечно-смугастих м'язових клітинах.
 - А. Поясніть особливість організації філаментів актину і міозину в клітинах гладкої мускулатури.
 - В. Назвіть фізіологічне значення цих відмінностей.

Рекомендована література

Основна

1. Фізіологія. За редакцією В.Г. Шевчука. 5-е вид. Вінниця: Нова книга, 2021. 48-49 с. ISBN 978-966-382-694-3
2. Основи біохімії м'язової діяльності : навч. посіб. / Г. А. Осипенко. 2-е вид., без змін. Київ : Олімпійська література, 2019. 198 с. ISBN 966-7133-85-0.
3. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier, Inc, 2021. 97-109 p. ISBN: 9780323597128

Додаткова

1. Bryan H. Derrickson, Gerard J. Tortora Principles of Anatomy and Physiology. 15th ed. 2016. 321-329 p. ISBN: 978-1-119-32064-7
2. Ganong's Review of Medical Physiology. 25th ed. McGraw-Hill Education, 2016. 74-77 p. ISBN 978-0-07-182510-8
3. Fox, Stuart Ira Fox Human Physiology. McGraw-Hill Education, 2019. 393-398 p. ISBN: 9781259252372, 125925237X
4. Jonathan D. Kibble Big Picture Physiology-Medical Course and Step 1 Review. 2nd ed. New York, N.Y., McGraw-Hill Education LLC, 2021. 24-26 p. PUBNUM : 18849631

5. Takashi Akata Cellular and molecular mechanisms regulating vascular tone. *II J. of Anesthesia* 2007; 21: 220-231. DOI: 10.1007/s00540-006-0487-5
6. Zhou B., Perel P., Mensah G.A., Ezzati M. Global Epidemiology, Health Burden and Effective Interventions for Elevated Blood Pressure and Hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18:785–802. doi: 10.1038/s41569-021-00559-8.

ТЕМА: КАРДІОМІОЦИТИ. ВПЛИВ РІЗНИХ ЧИННИКІВ НА ЕЛЕКТРИЧНІ Й МЕХАНІЧНІ ПРОЦЕСИ В КАРДІОМІОЦИТАХ

Мисак І.

Мотивація: знання молекулярних та іонних механізмів особливостей фізіологічних властивостей кардіоміоцитів сприятиме вмінню встановлювати причини та наслідки різних порушень міокарду з метою успішного лікування хворого; вмінню попереджувати розвиток захворювань та їх поширення.

Питання для самопідготовки студента:

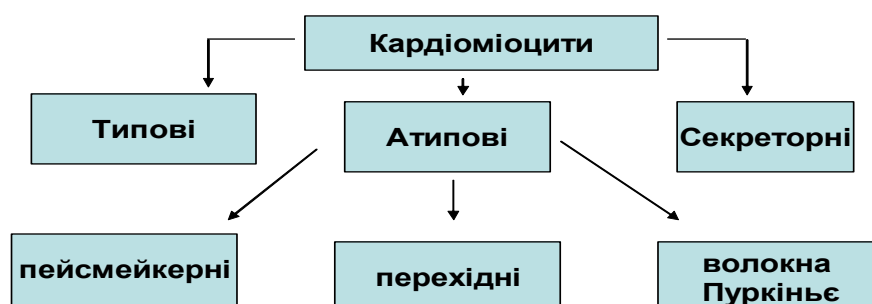
1. Порівняльний аналіз графіків потенціалів дії атипівих і типових кардіоміоцитів
2. Молекулярні механізми скорочення і розслаблення міокарду, їх особливості.
3. Бета-адренергічна стимуляція і сигналізація, її інотропна дія та стимуляція розслаблення кардіоміоцитів, регульоване фосфаламбаном (ФЛ).
4. Дія серцевих глікозидів, інгібіторів фосфодіестерази на силу скорочення.
5. Дія блокаторів кальцієвих каналів і бета-адреноблокаторів на силу скорочення.
6. Особливості скорочення і розслаблення міокарда при гіпертрофії.
7. Механізми зменшення сили скорочення міокарду при деяких типах міопатії.
8. Зміни стану каналів під впливом гіпоксемії, вплив зміни іонного складу позаклітинної рідини, вплив речовин на роботу каналів і насосів

Зміст теми:

Кардіоміоцити, як і всі м'язові клітини мають наступні властивості: провідність, збудливість, скоротливість, а також мають специфічну здатність – автоматизм.

Виділяють скоротливі, або типові, і провідні, або атипіві, що утворюють в провідну систему серця, а також секреторні кардіоміоцити. Робочі кардіоміоцити становлять основну масу міокарда і мають у розрізі прямокутну форму. Скоротливі кардіоміоцити мають довжину від 50 до 120 мкм, ширину 15... 20 мкм. У кардіоміоцитах багато саркоплазми і відносно мало міофібрил порівняно зі скелетними м'язовими волокнами. У саркоплазмі серцевих міоцитів є значна кількість мітохондрій. На відміну від шлуночкових кардіоміоцитів, які мають циліндричну форму, передсердні міоцити часто мають відростки, у них менше мітохондрій, міофібрил, саркоплазматичної сітки. В кардіоміоцитах передсердь є розвинена гранулярна ендоплазматична сітка і комплекс Гольджі, які беруть участь у синтезі специфічних передсердних гранул діаметром 300—400 нм. Гранули містять передсердний натрійуретичний фактор. Атипіві КМЦ-мають здатність до самозбудження ,без дії подразника і до них належить такі структури як :синоатріальний вузол,атріовентрикулярний вузол,пучок Гіса,волокна Пуркінє`с

КЛАСИФІКАЦІЯ КАРДІОМІОЦИТІВ



Пейсмейкери кардіоміоцити у центральній частині синусно-передсердного вузла. Перехідні кардіоміоцити, функціональне значення яких полягає у передачі збудження від пейсмейкерних клітин до клітин пучка і скоротливих елементів міокарду, локалізуються на периферії синусно-передсердного вузла і становлять більшу частину передсердно-шлуночкового вузла. Клітини третього типу — це волокна Пуркінє. Вони передають збудження від перехідних клітин до скоротливих серцевих міоцитів шлуночків.

Електрофізіологічні властивості скоротливих кардіоміоцитів

В скоротливих КМЦ рівень МПС в межах $-90/ -95$ мВ і є стабільним та створений іонами калію і хлору, ПД поділяється на такі фази: швидка деполяризація (активація натрієвих каналів та вхід в клітину) швидка початкова реполяризація (зменшення входу натрію в обмін на збільшення виходу калію та входу хлору) повільна реполяризація/плато(вхід іонів кальцію через повільні канали), кінцева реполяризація (закриття кальцієвих каналів та відкриття калієвих каналів, що зумовлює вихід калію з клітини і відновлення потенціалу до вихідного рівня).

Електрофізіологічні властивості атипових кардіоміоцитів та механізм формування ПД

В цих клітинах відсутній МПС, але є повільна діастолічна деполяризація з пороговим значенням -60 мВ яка характеризується збільшенням проникності для іонів кальцію. Характерна наявність натрієвих каналів витоку. Для клітин СПВ характерний високий фоновий натрієвий потік, що протидіє розвитку калієвого рівноважного потенціалу. Швидкі натрієві канали атипових кардіоміоцитів ін активовані. ПД має певні фази: фаза ПДД (збільшується проникність для іонів кальцію в більшій мірі і для іонів натрію в меншій мірі, а також зменшення проникності для іонів калію та хлору) фаза швидкої деполяризації (відбувається завдяки іонам кальцію через канали Т-типу та L-типу) фаза реполяризації (закриття кальцієвих довготривалих каналів і вихід калію з клітини).

Амплітуда потенціалів дії є тим вища, чим у клітини більш негативний потенціал спокою. Тому всі чинники, що спричиняють деполяризацію серцевих клітин, викликають зменшення амплітуди їх потенціалів дії та сповільнення проведення. У робочих кардіоміоцитах передсердь та шлуночків, а також у системі Гіса та Пуркінє — дуже висока амплітуда потенціалів, оскільки залежить від натрієвого потоку. В цих зонах проведення швидке ($0,5-2$ м/с) і на нього впливають втручання, що модифікують активність натрієвих каналів (антиаритмічні ЛЗ I класу сповільнюють проведення, оскільки блокують натрієві канали). Натомість у клітинах синусового вузла та АВ-вузла амплітуда потенціалів невелика, оскільки залежить від кальцієвого потоку типу L. Тому проведення в обох вузлах є дуже повільним (<10 см/с) та модифікується шляхом втручань, що впливають на кальцієві канали. Швидкість проведення у вузлах підвищують катехоламіни та всі фактори, які збільшують концентрацію цАМФ у клітині. Проведення в обох вузлах знижують блокатори кальцієвих каналів.

Енергетика кардіоміоцитів та коронарний кровотік

Кардіоміоцити пристосовані до аеробної продукції АТФ, тому мітохондрії займають 30–40% об'єму кардіоміоцитів, а судини мікроциркуляторного русла — 30–40% об'єму усієї тканини серця. Специфіка коронарного кровообігу полягає в тому, що екстракція кисню з крові серцем складає 60–70%, і в ситуаціях, коли збільшується навантаження на серце і його потреба у кисні — екстракція кисню уже практично не може зростати. Підвищення коронарного кровотоку — це єдиний спосіб підвищення подачі кисню до серця. У здоровому серці коронарний кровотік зростає лінійно, разом зі зростанням навантаження на серце.

Клінічні аспекти:

ГІПЕРТРОФІЯ МІОКАРДУ – збільшення міокарда внаслідок потовщення стінок під впливом провокуючих факторів. Фактори: постнавантаження, викликані фізичною активністю або внутрішніми патологіями, які безпосередньо відбиваються на роботі серцево-судинної системи.

Фізіологічні механізми розвитку гіпертрофії міокарда:

На клітинному рівні гіпертрофія проявляється збільшенням розміру кардіоміоцитів, підвищенням синтезу білків і збільшенням кількості сакромерів. Гіпертрофії зазвичай супроводжуються комплексом змін у генетичному апараті. Вибіркова експресія деяких генів призводить до зміни внутрішньоклітинного гомеостазу (пригнічення кальцієвої АТФази саркоплазматичного ретикулуму і зміни в роботі $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насосу), зниження впливу на β_1 -адренергічні та M_2 -холінергічні рецептори та зміни у відношенні AT_2 - до AT_1 -субтипів ангіотензинових рецепторів.

Чинники гіпертрофії міокарду можуть бути зовнішні і внутрішні.

До зовнішніх чинників можна віднести перевантаження тиском та об'ємом при фізичному навантаженні, що супроводжується розтягнення кардіоміоцитів, а також вплив нейрогуморальних агентів, таких як ангіотензин II, катехоламіни, трансформуючий чинник росту B та інтерлейкін-1.

Внутрішні чинники – це порушення експресії або мутації в генах, що кодують білки скоротливого апарату кардіоміоцитів, серед яких найбільш вивченими є мутації в генах для важких ланцюгів β -міозину, α -тропоміозину, тропоніну I, серцевого тропоніну T, міозинзв'язувального білка C, легких ланцюгів міозину та серцевого α -актину.

АРИТМІЯ – порушення звичного ритму серця послідовності та сили скорочень серцевого м'яза. Тахікардія – більшення ЧСС, брадикардія – зменшення ЧСС, блокади серця - вид аритмії, що характеризується тим, що проведення імпульсів по всім структурам міокарда сповільнюється або припиняється.

ГІПОКСІЯ – це патологічний стан, під час якого тканини й органи недостатньо насичуються киснем або косно достатньо але він не може засвоюватися тканинами. В умовах ішемії міокарду відбувається ряд порушень стану плазматичних мембран, це призводить до змін іонної проникності. Перше порушується робота натрій-калієвого насоса. Підвищення проникності клітин спричиняє нагромадженню іонів натрію, хлору, усередині клітини, а назовні калію, і з одного боку це провокує розбухання кардіоміоцитів через залучення води, а з іншого боку – змінна іонної проникності порушує процеси збудження.

До зниження рівня мембранного потенціалу призводить вихід іонів калію з клітини це зумовлює: збільшення у клітині вільного кальцію, зниження активності натрій-калієвого насоса, зростання позаклітинного калію, що додатково підвищує проникність мембрани до цього іону. Внаслідок цього тривалість ПД знижується через укорочення фази плато, крім цього може викликати деполяризацію клітин кардіоміоцитів провідної системи серця через що зростатиме частота спонтанної активності.

Зміни кальцієвого трансмембранного транспорту порушуються також внаслідок ішемії, внаслідок чого клітини перенавантажуються вільним кальцієм. Зниження рівня АТФ і КФ при гіпоксії зумовлює зниження активності кальцієвого насоса на сарколемі кардіоміоцитів і в саркоплазматичному ретикулумі, внаслідок чого різко знижується виведення цього іону з цитозолу. Одночасне зниження активності натрій-калієвого насоса впливає на ріст рівня внутрішньоклітинного кальцію, оскільки це спричинює падіння активності натрій-кальцієвого сполучення. При цьому іони кальцію у великій кількості накопичуються у мітохондріях і активність синтезу АТФ у них знижується. Тому, чим менше кардіоміоцити встигли накопичити іонів кальцію у мітохондріях при ішемії, тим краще відбуватиметься наступне відновлення їх функцій.

Застосування β -адреноблокаторів:

β -адреноблокатори - це протиаритмічні засоби, їх також використовують у якості антигіпертензивних препаратів. β -блокатори, впливаючи на специфічні β -рецептори, блокують дію катехоламінів і через них пригнічують вплив симпатичної нервової системи на кардіоміоцити. За рахунок блокади **β_1 -адренорецепторів** зменшується ЧСС, сила скорочень (негативний інотропний та хронотропний ефект), знижується збудливість, провідність міокарда (негативний дромотропний і батмотропний ефекти). За рахунок такої пригнічуючої дії зменшується потреба міокарда в кисні. Зниження артеріального тиску відбувається за рахунок зменшення серцевого викиду через зниження частоти серцевих скорочень і зменшення ударного об'єму серця.

В багатьох випадках корисний терапевтичний ефект на діяльність серця несе блокада лише β_1 -адренорецепторів (при стенокардії, артеріальній гіпертензії), а блокада β_2 -адренорецепторів не бажана. Тому останніми роками було розроблено вибіркові блокатори β_1 -адренорецепторів. Звідси β -блокатори поділяють на **селективні**, тобто такі, що здатні блокувати тільки β_1 -адренорецептори та **неселективні**, що взаємодіють з усіма β -адренорецепторами в організмі. При використанні **неселективних β -блокаторів** периферичний опір судин помірно підвищується. Тонус бронхів у зв'язку зблокадою β_2 -адренорецепторів підвищується. Прикладом неселективних β -блокаторів може слугувати пропранолол, селективних - карведілол, целіпролол, бісопролол.

Основні ефекти серцевих глікозидів на діяльність кардіоміоцитів:

Серцеві глікозиди (СГ) — група лікарських засобів рослинного походження, що мають позитивний вплив на серцево-судинну систему. Показами для використання глікозидів є хронічна серцева недостатність.

1. Позитивна інотропна дія (збільшення сили скорочень типових кардіоміоцитів, укорочення систоли), на ЕКГ відзначається підвищенням амплітуди зубця R, зменшення тривалості QRS, згладжуванням або інверсією зубця T;
2. Негативна хронотропна дія (уповільнення генерації ПД. атипovими кардіоміоцитами СПВ, подовження діастолі й уповільнення ЧСС), на ЕКГ — подовження інтервалу R-R₁);
3. Негативна дромотропна дія (уповільнення проведення імпульсів по провідній системі серця). На ЕКГ подовження інтервалу PQ;
4. У низьких дозах серцеві глікозиди можуть викликати негативну батмотропну дію, у більших — позитивну батмотропну дію, що проявляється підвищенням збудливості міокарду. На ЕКГ при цьому помічена поява екстрасистол.

Основна дія серцевих глікозидів направлена на нормалізацію гемодинамічних ефектів серця: наближенням до норми розмірів серця, посиленням і скороченням тривалості систоли; збільшенням ХОК, УО, зменшення венозного тиску; нормалізацію АТ; підвищенням кровопостачання серця; зменшення об'єму циркулюючої крові; зменшення набряків; підвищенням діурезу.

Рекомендована література:

1. Філімонов В.І.клінічна фізіологія:підручник /В.І.Філімонов .- К.:ВСВ «Медицина»,2013-317с.
2. А.С. Свінціцький, М.І. Загородний Гіпертрофія міокарда: патогенез, прояви, вплив на перебіг артеріальної гіпертензії /. Практикуючий лікар, №2, 2012 | www.likar-praktik.kiev.ua http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/4116/1/%D0%9F%D0%9B_2012_2_5-10.pdf

ТЕМА: ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЙКОЦИТІВ. ПАТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ НАЙБІЛЬШ ПОШИРЕНИХ ПОШКОДЖЕНЬ ЛЕЙКОЦИТІВ.

Строкіна І.Г.

Мотивація: вивчення даної теми дасть можливість систематизувати уявлення про види та функції лейкоцитів, їх фізіологічну роль при забезпеченні специфічного та неспецифічного імунітету; розвине вміння пояснювати роль специфічного та неспецифічного імунітету у підтримці сталості внутрішнього середовища організму; розвине спроможність аналізувати види кількісних та якісних порушень функцій нейтрофілів, еозинофілів, базофілів та моноцитів-макрофагів.

Питання для самопідготовки студента:

1. Специфічний та неспецифічний імунітет, їх фізіологічна роль.
2. Види лейкоцитів, їх функції.
3. Види кількісних та якісних порушень функцій нейтрофілів, еозинофілів, базофілів та моноцитів-макрофагів.
4. Специфічний клітинний імунітет, Т-лімфоцити.
5. Специфічний гуморальний імунітет, В-лімфоцити.
6. Роль різних типів лейкоцитів у формуванні імунітету при вакцинації та ревакцинації.
7. Роль різних типів лейкоцитів у резус-конфлікті. Антигени системи резус, що здатні викликати резус-конфлікт.
8. Роль різних типів лейкоцитів у реакції відторгнення трансплантату..
9. Глюкокортикоїди - гуморальні чинники, що володіють імунокорегуючою дією. Вплив на різні види лейкоцитів.
10. Механізм дії глюкокортикоїдів для зниження реакції відторгнення трансплантату.

Зміст мему:

Неспецифічний імунітет. Фагоцитоз.

Здійснюється *гранулоцитами та моноцитами-макрофагами*.

Гранулоцити: *нейтрофіли, еозинофіли, базофіли. Макрофаги* - тканинні клітини, що утворюються з моноцитів у тканинах.

Гранулоцити та моноцити утворюються тільки у кістковому мозку. Лейкоцити, що сформувалися у кістковому мозку, зберігаються там доки не виникне необхідність їх виходу до системи кровообігу. Потім, при виникненні потреби, різні чинники спричиняють їх виділення. Проте, деяка кількість їх завжди є у кров'яному руслі та інших органах.

Нейтрофіли

Нейтрофільні гранулоцити є найбільшою групою циркулюючих лейкоцитів. У зв'язку з наявністю характерного багаточасткового (сегментованого) ядра нейтрофіл називають також поліморфно-ядерним лейкоцитом (ПМЯЛ). Ці високоспеціалізовані клітини мігрують до осередків інфекції, де вони розпізнають, захоплюють і знищують бактерії. Здійснення цієї функції можливе завдяки наявності у нейтрофілів здатності до хемотаксису, адгезії, пересування та фагоцитозу. У них є метаболічний апарат для продукування токсичних речовин і ферментів, що руйнують мікроорганізми.

Продукція нейтрофілів

Нейтрофіли безперервно поставляються в шкіру, слизові оболонки та інші периферичні тканини. Їхній щоденний оборот становить близько 100 млрд клітин. Нейтрофіли мають унікальну здатність збільшувати свою чисельність, коли це необхідно

організму, як за рахунок розширення пулу проліферуючих, так і за рахунок "рекрутування" зрілих клітин.

Більшу частину свого 15-денного життя клітини нейтрофілу дять у кістковому мозку. Саме тут відбувається розширення пулу нейтрофілів. Мітотичний, або проліферативний, пул клітин складається з комітованих мієлоїдних клітин-попередників КУО-ГМ і КУО-Г і нейтрофільних попередників аж до стадії мієлоциту. Розширення цього кістковомозкового пулу прискорюється запальними цитокінами – f-КСФ та ГМ-КСФ. На шляху до периферичних тканин нейтрофіли проводять приблизно 10 год, перебуваючи у внутрішньосудинному просторі. Цей внутрішньосудинний компартмент є для них не просто коридором, що веде від кісткового мозку до периферичних тканин: у будь-який момент часу тільки половина внутрішньосудинних гранулоцитів знаходиться в русі, інша - оборотно прилипає до ендотеліальної поверхні мікросудинного русла. Ці так звані клітини пристінку є запасний пул зрілих клітин, які можуть бути потрібні у разі інфекції або запалення.

Функція нейтрофілів

Функція нейтрофілів полягає у захисті організму від інфекції. Цей процес включає хемотаксис, фагоцитоз та знищення мікроорганізмів. Хемотаксис передбачає здатність до виявлення і цілеспрямованого руху по напрямку до мікроорганізмів і вогнищ запалення. Нейтрофіли мають специфічні рецептори для C5a-компонента системи комплементу (виробляється в класичному або альтернативному шляхах активації комплементу) і протеаз, що виділяються при ушкодженні тканин або при безпосередньому бактеріальному впливі. Крім того, у нейтрофілів є рецептори для N-формільних пептидів, що виділяються бактеріями та ураженими мітохондріями. Вони реагують і на такі продукти запалення, як лейкотрієн LTB₄ і фібрінопептиди.

Нейтрофіли просуваються до осередків запалення по градієнту хемота-ксису. Рух здійснюється за рахунок складної взаємодії між молекулами на їх поверхні та контррецепторами ендотеліальних тканин. Нейтрофіли котяться по ендотеліальній поверхні, уповільнюючи свій рух щодо швидкості потоку крові. Це явище ініціюється, коли поверхневі молекули нейтрофілу, відомі як L-селектини, взаємодіють з фукозильними і сульфатидильними залишками, розташованими на ендотеліальній поверхні. Р- і Е-селектини - споріднені молекули, які експресуються ендотеліальними клітинами у відповідь на вироблення запальних цитокінів і зв'язуються з молекулами клітинної поверхні нейтрофілів. Потім лейкоцити експресують адгезивні молекули інтегринового суперсімейства, зокрема β2-інтегрини, які є гетеродимерами. Вони складаються з молекули CD18 і однієї з трьох молекул CD11. β2-інтегрини зв'язуються з контррецепторами на ендотеліальних клітинах, наприклад ICAM-1 та ICAM-2.

Локомоторна система, що нагадує скорочувальний апарат м'яза, дозволяє нейтрофілу просуватися по ендотеліальній поверхні до місця запалення. Нитки актину взаємодіють зі скоротливим білком міозином в процесі, при якому споживається АТФ. Повільно рухаючись, нейтрофіли випускають псевдоподії в напрямку запальних хемотаксинів. При цьому процесі білок гелзолін каталізує перехід цитоплазматичної актинової решітки зі стану гелю в стан золя. Потоки цитоплазматичного вмісту спрямовуються в псевдоподію, за ними слідує ядро, форма клітини змінюється. Мікротубули підтримують стабільність клітини під час процесу міграції.

Нейтрофіли розпізнають сторонні організми за допомогою рецепторів до опсонінів. Фіксація сироваткового IgG та комплементу на бактеріях робить їх розпізнаваними для гранулоцитів. Нейтрофіл має рецептори для Fc-фрагменту молекули імуноглобуліну та продуктів каскаду комплементу. Ці рецептори ініціюють процеси захоплення, поглинання та адгезії сторонніх об'єктів.

Нейтрофіли поглинають опсонізовані мікроорганізми з допомогою цитоплазматичних бульбашок, званих фагосомами. Ці бульбашки просуваються від складчастих псевдоподій і зливаються з первинними і вторинними гранулами за рахунок енергетично залежного процесу, під час якого в фагоцитах відбувається вибухова активація гліколізу і глікогенолізу.

При дегрануляції клітини вміст гранул викидається у фагосому та виділяються ферменти деградації: лізоцим, кисла та лужна фосфатази, еластаза та лактоферин.

Нейтрофіли руйнують бактерії, метаболізуючи кисень з утворенням продуктів, токсичних для поглинутих мікроорганізмів. Оксидазний комплекс, що генерує ці продукти, складається з флавін- та гемовмісного цитохрому b558. У цих реакціях використовується відновлюючий агент нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФН), а стимуляторами їх є глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа та інші ферменти гексозомонофосфатного шунта. В результаті клітина генерує супероксид (O_2^-) та перекис водню (H_2O_2), які виділяються у фагосому для знищення бактерій. Лактоферин бере участь в утворенні вільних гідроксильних радикалів, а мієлопероксидаза, використовуючи галоїди як кофактори, - в продукції гіпохлорної кислоти ($HOCl$) і токсичних хлорамінів. Активні форми кисню токсичні як мікроорганізму, так самої клітини. Але завдяки тому, що вони локалізовані у фагоцит-тарній вакуолі, поразка інших компартментів клітини незначна. До інших механізмів захисту клітини від впливу цих продуктів відносяться: супероксиддисмутаза, що перетворює супероксид на перекис водню; каталаза, що руйнує перекис водню; відновлений глутатіон, що також руйнує перекис водню (і сприяє тим самим регенерації НАДФН, який надалі може знову використовуватися для пероксидації). Поряд з виробленням токсичних активних форм кисню нейтрофіл володіє й іншими механізмами бактерицидної дії: згубне для мікроорганізмів кисле середовище фагосоми; лізоцим, що гідролізує мукопептидну клітинну стінку деяких бактерій; бактерицидні білки, що виробляються у фагосомі (дефензини і перфорини), що змінюють проникність мембран клітин-мішеней.

Порушення функції нейтрофілів

Щоб захистити організм від бактерій, нейтрофіли повинні взаємодіяти з іншими видами клітин. Оскільки для розпізнавання і деструкції бактерій необхідна опсонізація останніх, синдроми недостатності антитіл і порушення системи комплементу можуть викликати рецидивуючі бактеріємії, менінгіт і легеневі інфекції. Агаммабобулінемія або гіпогаммабобулінемія, а також аномія C3-компонента комплементу привертають до інфекцій, що викликаються такими патогенами, як стрептококи, пневмококи, гемофільні та синьогнійні палички. Ці стани дефіциту захисних ланок можуть бути вродженими та набутими внаслідок лімфопрліферативних порушень, аутоімунних захворювань та імунокомплексної патології. Синдром Джоба - порушення невідомої етіології, при якому рецидивні абсцеси та легеневі інфекції пов'язані з високим вмістом імуноглобуліну E (IgE).

Порушення локомоції нейтрофілів та захоплення ними мікроорганізмів

Кортикостероїди порушують здатність нейтрофілів мігрувати у вогнище запалення і поглинати мікроорганізми, проте механізм, за допомогою якого це порушення виникає, невідомий. Пацієнти, які отримують великі дози стероїдів, а також хворі з синдромом Кушинга дуже чутливі до піогенної інфекції.

Порушення адезивної здатності лейкоцитів - рідкісна аутосомно-рецесивна аномалія, при якій спостерігаються повільне загоєння пуповинної куки, рецидивні бактеріальні та грибові інфекції. При цьому порушенні нейтрофіли погано прилипають до поверхні і не можуть адекватно реагувати на бактерії, покриті C3. У разі можливі різні молекулярні дефекти; але завжди виявляється кількісна чи якісна аномалія лейкоцитарного інтегрину CD18. Дисфункція актів на нейтрофілів - рідкісна аутосомно-рецесивна порушення локомоції нейтрофілів та їх захоплюючої здатності. Воно пов'язане з дефектом полімеризації актину. Для синдрому Чедіака-Хігасі характерні ней-тропенія, поява гігантських лізосомальних гранул, які не можуть нормально зливатися з фагосомами, і порушення хемотаксису. Порушення міграції нейтрофілів визначається у тесті "шкірного вікна" - методиці оцінки міграції лейкоцитів *in vivo*.

Порушення бактерицидної активності

Хронічний гранулематоз (ХГ) є аутосомно-рецесивним або зчепленим з Х-хромосомою порушенням, при якому нейтрофіли не здатні метаболізувати кисень у супероксид або перекис водню. У більшості випадків захворювання викликано аномалією

оксидаз, що генерують ці токсичні форми кисню. Уражені фагоцити не вбивають мікроорганізми (стафілококи, більшість грамнегативних ентеробактерій) і грибки, що експресують каталазу, яка руйнує перекис водню. У хворих спостерігаються рецидивні інфекції шкіри, кісток і внутрішніх органів, що викликаються каталаза-позитивними мікроорганізмами. Через те, що дефектні нейтрофіли не метаболізують кисень, активність гексозомонофосфатного шунта не підвищується.

Нейтрофілія

Діагноз нейтрофілії зазвичай ставиться у тому випадку, коли кількість нейтрофілів становить понад 7500/мкл. Стійка нейтрофілія, особливо при запальному процесі зі збільшенням незрілих циркулюючих мієлоїдних попередників ("зсув вліво"), може бути визначена як лейкомоїдна реакція. Причиною нейтрофілії зазвичай є стимулювання і розширення мієлоїдного проліферуючого паростка у зв'язку з інфекцією, запаленням, пухлиною або ендокринними порушеннями. Гостра нейтрофілія зазвичай характеризується збільшенням числа циркулюючих гранулоцитів у порівнянні з пристінковими, а також рекрутуванням зрілих клітин з кістково-мозкового резерву. Швидка мобілізація пристіночного пулу може бути викликана адреналіном, гострим стресом, гіпоксією або фізичним навантаженням. Мобілізація кістково-мозкового пулу відбувається під впливом кортикостероїдів, ендотоксину, хімічної інтоксикації або хронічного стресу.

Реактивні причини нейтрофілії слід відрізнити від первинних порушень ремоєзу, зокрема лейкозів. Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) являє собою "злаякісну експансію мієлоїдних клітин, пов'язану, як правило, з наявністю філадельфійської хромо-соми, яка утворюється внаслідок реципрокної транслокації хромо-сом 9 і 22. ХМЛ часто поєднується зі спленомералізацією і тромом лейкоцитів. Однак відрізнити її від реактивної нейтрофілії на підставі аналізу мазка крові та дослідження кісткового мозку важко. Гострий нелімфоцитарний лейкоз (ГНЛЛ) асоціюється з припиненням дозрівання ней-трофілів у кістковому мозку та периферичній крові. Незрілі мієлоїдні клітини, або "бласти", можуть містити тільця Ауера - довгасті синього кольору цитоплазматичні включення, які являють собою видозмінені гранули.

Нейтропенія

Нейтропенія (кількість нейтрофілів менше 1800/мкл), як і нейтрофілія, може бути викликана тимчасовими або постійними змінами різних нейтрофілів і підтверджується кількома послідовними аналізами крові. Якщо абсолютна кількість нейтрофілів становить більше 500/мкл, зазвичай істотного порушення імунного захисту організму немає. Однак важка нейтропенія (особливо при показниках нижче 200/мкл) завжди пов'язана з підвищеним ризиком виникнення інфекції, особливо якщо зниження рівня нейтрофілів відбувається швидко.

Тяжка гостра нейтропенія може бути викликана виснаженням резерву нейтрофілів у зв'язку з септицемією, високою температурою, протрацією. Ця форма нейтропенії, особливо пов'язана з гарячковим станом, вимагає швидкої оцінки і раннього початку лікування антибіотиками широкого спектру дії. Хронічне постійне виснаження нейтрофільного резерву може бути клінічно безсимптомним і виявлятися незначним підвищенням температури, стоматитом, лімфа-денопатією і рецидивуючими абсцесами. Серед здорових афро-американців нижня межа норми кількості нейтрофілів менша за звичайну (140/мкл), що проте не підвищує ризик розвитку у них інфекцій.

Нейтропенія іноді викликається різними лікарськими препаратами, найчастіше сульфаніламидами, фенотіазинами, антитиреоїдними засобами та анагетиком фенілбутазоном. При багатьох видах хіміотерапії відбувається дозозалежна супресія гранулоцитообرازования; ці препарати можуть бути найбільш частою причиною ятрогенної гранулоцитопенії. Вміст гранулоцитів у крові знижується при таких системних порушеннях, як ревматоїдний артрит і системний червоний вовчак. У деяких випадках причиною можуть бути анинейтрофільні антитіла, які беруть участь в інтрамедулярній деструкції дозріваючих нейтрофілів або впливають на виживання та проліферацію попередників нейтрофілів.

Псевдонейтропенія обумовлена підвищеною маргінацією (крайове стояння) гранулоцитів. Такі тимчасові зрушення можуть бути викликані реакцій підвищеної чутливості, віремією, гемолізом або гемодинамічних змін.

Періодична, або циклічна, нейтропенія - аутосомно-домінантне на рушіння, що зустрічається з різною частотою, яке вперше проявляється в дитячому віці і зберігається десятиліттями. Кожні 3-4 тижні у хворого розвивається нейтропенія, що триває протягом 3-6 днів і супроводжується високою температурою, мукозитом, шкірними інфекціями. У цей час у кістковому мозку виникає мієлоїдна гіпоплазія. Хоча причина невідома, вважають, що циклічна нейтропенія є десинхронізацією механізмів зворотного зв'язку, які регулюють утворення гранулоцитів та їх вихід у кров. У деяких хворих позитивні результати дає лікування ГМ-КСФ чи ГКСФ. Доброякісна аутосомна нейтропенія Глассена, успадкована за домінантним типом; відноситься до сімейних нейтропеній.

Синдром Костманна, навпаки, є аутосомно-рецесивним захворюванням, у якому постійно спостерігається низький вміст нейтрофілів. Багато пацієнтів помирають від сепсису у дитячому віці. Вроджені порушення метаболізму, наприклад хвороба Гоше, так само як і мієлофтиз (наприклад, внаслідок метастазів пухлин), змінюють архітектуру кісткового мозку і здатні також призводити до нейтропенії.

Еозинофіли

Еозинофіли мають дводольчасте ядро і цитоплазму, заповнену чітко видимими гранулами, що набувають червоного кольору після фарбування по Райту Гімзе. Еозинофіли проходять ті ж стадії дозрівання, що і нейтрофіли, проте через свою нечисленність попередники еозинофілів в кістковому мозку виявляються рідше (за винятком деяких патологічних станів). Під час дозрівання попередники еозинофілів акумулюють у цитоплазмі великі гранули, що забарвлюються в червоний колір, а не нейтрофільні вторинні гранули; їхнє ядро не сегментується, як у ній-трофілів. Дозріванню еозинофілів сприяють інтерлейкіни 3 та 5.

Еозинофіли відіграють особливу роль у боротьбі з паразитами та контролі алергії. Оскільки вони рідко виявляються в периферичній крові, їх участь у захисті від бактеріальних інфекцій неясна. Однак, подібно до нейтрофілів, еозинофіли здатні до хемотаксису, фагоцитозу і мають бактерицидну активність. Еозинофільні гранули містять особливу групу бактерицидних білків.

Еозинофілія (абсолютна кількість еозинофілів більше 700/мкл) зазвичай спостерігається у тому випадку, коли еозинофіли становлять понад 10 % від загальної кількості лейкоцитів. Як правило, це викликано алергічними або атопічними станами, паразитарною інфекцією, аутоіммунними або запальними процесами, злоякісними пухлинами, а також хворобою Ходжкіна. Еозинофілію часто можна спостерігати у поєднанні з базофілією при хронічному мієлолейкозі. Характерний синдром гострого нелімфоцитарного лейкозу з наявністю незвичайних попередників еозинофілів асоціюється з аномалією хромосоми 16. Гіпереозинофілія (кількість еозинофілів вище 1500/мкл) може призвести до характерного ураження органів, особливо якщо вона зберігається протягом багатьох місяців. Вона може бути викликана прямою інфільтрацією тканин, впливом токсичних продуктів кисню та гранулярних білків. Як правило, уражаються ендокард та ЦНС. Лікування зазвичай включає застосування кортикостероїдів або антиметаболітів, наприклад гідроксимочевини.

Базофіли

Базофіли - найменша група циркулюючих гранулоцитів, що становить менше 1% лейкоцитів. У великих цитоплазматичних гранулах базофілів містяться сульфатовані або карбоксильовані кислі білки, такі як гепарин, що набувають синій колір при фарбуванні по Райту-Гімзе. Базофіли опосередковують алергічні реакції, особливо ті з них, що базуються на IgE-залежних механізмах. Вони експресують IgE-рецептори та при відповідній стимуляції звільняють гістамін. Не виключено, що базофіли споріднені з огрядним тканинним клітинам,

які також виділяють вазоактивні речовини, наприклад гістамін, у відповідь на вплив IgE та антигену.

Якщо кількість базофілів становить понад 150/мкл, встановлюється діагноз базofilії. Як і еозинofilія, вона може бути пов'язана з гострими реакціями підвищеної чутливості, наприклад з алергічними реакціями за типом кропив'янки. Іншими причинами базofilії можуть бути вірусні захворювання (вітрянка, грип), хронічні інфекції (туберкульоз), запальні процеси (ревматоїдний артрит, виразковий коліт), дефіцит заліза, рак. Базofilія може спостерігатися при мієлопроліферативних порушеннях і вказувати на бласт трансформацію при хронічному мієлолейкозі. Гострий нелімфоцитарний лейкоз за наявності клітин, що нагадують базофіли, асоціюється з симптомами, поява яких пов'язана з вивільненням гістаміну.

Аномалії гранулоцитів

Морфологічно ідентифікують різні аномалії гранулоцитів. Токсична зернистість - це наявність в цитоплазмі безлічі азуро фільних гранул, що можна спостерігати при важких інфекційних захворюваннях або запаленні. Тельця Деле - це сіруватосині цитоплазматичні включення, що концентруються на периферії, які також іноді виявляються при сильній стресовій реакції. Вони являють собою залишки ендоплазматичного ретикулума, що містить рибосоми. Хвороба Альдера-Рейлі - це спадкова аномалія, при якій не порушуються функції нейтрофілів, але за рахунок зміни метаболізму полісахаридів з'являються пофарбовані в бузковий колір азурофільні гранули. Синдром Чедіака-Хігасі - вроджене порушення, для якого характерна поява великих азурофільних гранул в клітинах всіх мієлоїдних паростків, гіпопигментація очей і шкіри, наявність гігантських мела-носом і ненормально функціонуючих тромбоцитів без щільних гранул. Під час фагоцитозу у гранулоцитах відбувається патологічне злиття лізосом; Порушення хемотаксису призводить до рецидивування інфекцій. Вважають, що цей синдром пов'язаний із синтезом аномальних мікротубулярних білків. Аномалія Мей-Хегглина - рідкісне аутосомно-домінантне порушення, яке проявляється наявністю гігантських тромбоцитів та великих базо-фільних включень у гранулоцитах. У деяких хворих спостерігається схильність до кровотечі, тромбоцитопенії з кількісними чи якісними аномаліями тромбоцитів. Нормальні нейтрофіли мають ядра з 4-5 частками. Аномалія Пельгера Хьюета - вроджене порушення сementації ядра. Зрілі гранулоцити гетерозигот мають лише дві частки в ядрі і називаються пенснеобразними клітинами, оскільки нагадують на вигляд пенсне. Ядро гомозигот складається лише з однієї частки. Це доброякісне аутосомно-домінантне захворювання спостерігається в одного з 6000 осіб. Дещо частіше зустрічається аномалія, звана псевдо-Пельгера-Хьюета і є набутою патологією ядра. Спостерігається вона при мієлопроліферативних і мієлодиспластических порушеннях, викликаних аномалією дозрівання ядра. Надмірна гіперсегментація ядер іноді є наслідком доброякісного аутосомно-домінантного порушення. Частіше гіперсегментація нейтрофілів виникає при мегалобластній анемії. Як правило, якщо гранулоцитів з п'ятьма (або більше) частками понад 5%, то констатують наявність гіперсегментації. У таких випадках необхідно виявити причину мегалобластоза. На жаль, неможливо диференціювати гіперсегментацію ядер гранулоцитів та аномальне дозрівання еритроїдних ядер, спричинені недостатком фолієвої кислоти та вітаміну B12. Однак дефіцит вітаміну B12 (але не дефіцит фолієвої кислоти) асоціюється з неврологічними симптомами, викликаними дегенерацією задніх рогів спинного мозку. Гіперсегментація гранулоцитів спостерігається також при впливі хіміотерапевтичних засобів, які порушують синтез ДНК, наприклад при використанні антиметаболіту гідроксимочевини.

Моноцити

Моноцити циркулюють у периферичній крові у вигляді великих клітин з цитоплазмою синього/сірого кольору та ниркоподібним або складчастим ядром, що містить ніжно-сітчастий хроматин. Моноцити є похідними КУО-ГМ (загального попередника для

гранулоцитів і моноцитів) і КУО-М (попередника тільки моноцитарного ростка). Моноцити проводять у кровотоку всього близько 20 год, а потім попадають у периферичні тканини, де трансформуються в макрофаги ретикулоен-дотеліальної системи (РЕМ). Ці тканинні макрофаги, або гістіоцити, являють собою великі клітини з ексцентрично розташованими ядром і вакуолізованої цитоплазми, що містить численні включення.

Моноцити і макрофаги - довгоживучі клітини, функціональні особливості яких багато в чому схожі з такими у гранулоцитів. Вони більш ефективно захоплюють і поглинають мікобактерії, грибки і макромолекули; менш значуща їх роль у фагоцитозі піоренних бактерій. У селезінці макрофаги відповідальні за утилізацію сенсibiliзованих та старіючих еритроцитів. Макрофаги відіграють важливу роль у про-цесінг та представленні антигенів лімфоцитам у ході клітинних та гуморальних імунних реакцій. Продукування ними цитокінів та інтерлейкінів, інтерферонів і компонентів комплементу сприяє координації складних взаємодій в інтегрованій імунній відповіді.

У нормі моноцити становлять від 1 до 10% циркулюючих лейкоцитів. Коли кількість моноцитів перевищує 1000/мкл, можна говорити про моноцитоз, який спостерігається у пацієнтів з хронічними інфекціями (туберкульоз, інфекційний ендокардит) або запальними процесами (автоімунні захворювання, запальні захворювання кишечника). Первинні захворювання кісткового мозку (хронічний лейкоз або мієлопроліферативні стани) можуть також супроводжуватися моноцитозом. Тимчасовий моноцитоз часто передуює відновленню рівня циркулюючих нейтрофілів через 1-2 дні після супресії кісткового мозку хіміотерапевтичними препаратами.

Гістіоцитоз Х пов'язаний з неактивними новоутвореннями моноцитарно-макрофаларної системи, при яких відбувається інфільтрація патологічними клітинами кісткового мозку, шкіри, легень та центральної нервової системи. Справжня гістіоцитарна лімфома є злоскісною аномалією моноцитів/макрофагів і має багато спільного з гістіоцитарним медулярним ретикульозом, для якого характерний фагоцитоз гематопоетичних клітин мононуклеарними клітинами.

Лімфоцити

Лімфоцити - невеликі мононуклеарні клітини, що координують і здійснюють імунну відповідь за рахунок продукування запальних цитокінів та антигенспецифічних зв'язувальних рецепторів. Лімфоцити поділяються на дві основні категорії: В-клітини і Т-клітини - і кілька менш численних класів, наприклад природні ("натуральні", нормальні) клітини-кілери. Підгрупи лімфоцитів відрізняються за місцем їх утворення та ефекторним молекулам, які вони експресують, але мають загальну властивість - здатність опосередковувати високоспецифічну антигенну відповідь.

У процесі розвитку плоду найважливішими лімфопоетичними органами є жовтковий мішок, печінка і селезінка. У постнатальний період основні лімфоїдні органи - кістковий мозок і виличкова залоза, в яких відбувається розподіл лімфоцитів до впливу антигену. Вторинні (або реактивні) лімфоїдні тканини включають лімфатичні вузли, селезінку та лімфоїдні утворення шлунково-кишкового та дихального трактів. Лімфоцити проходять по кровотоку і через посткапілярні венули потрапляють у селезінку, лімфатичні вузли та інші лімфоїдні тканини. Вони повертаються з периферичних тканин через еферентну систему лімфатичних судин, що впадають у венозну систему через грудну лімфатичну протоку.

В-лімфоцити

В-лімфоцити здійснюють експресію унікальних антигенних рецепторів - імуноглобулінів - і запрограмовані на продукцію їх у великій кількості у відповідь на антигенну стимуляцію. В-клітини утворюються зі стовбурових клітин кісткового мозку. Термін В-клітини походить від латинського назви фабрицієвої сумки (bursa Fabricius) - органу, необхідного для дозрівання В-клітин у птахів. Аналогічного органу в людини немає; дозрівання В-клітин у нього відбувається в основному в кістковому мозку.

Імунна система містить велику популяцію окремих клонів В-лімфоцитів. Кожен клон експресує унікальний антигенний рецептор, ідентичний в основному імуноглобулінової молекулі, яку він буде синтезувати. Ці молекули відрізняються один від одного і зв'язуються лише з обмеженою кількістю антигенів. Надзвичайно велика кількість індивідуальних клонів В-лімфоцитів, для кожного з яких характерна певна, специфічна молекула імуноглобуліну, забезпечує дивовижне розмаїття антитіл, що виробляються.

В-лімфоцити, що утворюються в кістковому мозку, імунологічно не зрілі, оскільки вони ще не піддавалися дії антигену. Початкові етапи дозрівання В-клітин не залежать від антигену. Пре-В-клітина тимчасово продукує термінальну дезоксирибонуклеотидтрансферазу (ТДТ) та загальний антиген гострого лейкозу (ОАОЛ; CD10). Дещо пізніше вона експресує характерні поверхневі антигени В-клітини - CD19 і CD20, і утворює інтрацитоплазматичні μ -ланцюги імуноглобуліну.

Коли В-клітини дозрівають, вони експресують на поверхні цілі молекули антитіл (slg). Пізніше ці імуноглобуліни секретуються. Зрілі В-лімфоцити знаходяться в основному в гермінативних центрах кори лімфатичних вузлів та у білій пульпі селезінки. В-клітини становлять менше 20% циркулюючих лімфоцитів. Наступні етапи дозрівання В-клітин залежать від антигену. За допомогою Т-хелперів і спеціалізованих макрофагів, званих антигенпрезентуючими клітинами, В-клітини, рецептори яких розпізнають антиген, проліферують і дозрівають. Плазматичні клітини, що утворюються в результаті цих процесів, продукують велику кількість імуноглобулінових молекул строго певної специфічності. Ці клітини мають характерний зовнішній вигляд: ексцентричне ядро з розподіленим по периферії хроматином, базофільну цитоплазму і світлу чисту перинуклеарну зону, де розташовується активний комплекс Гольджі. Інші стимульовані В-лімфоцити стають В-клітинами довготривалої пам'яті, що зберігають інформацію про антиген, що раніше зустрічався; вони швидко проліферують і продукують велику кількість імуноглобуліну при повторній зустрічі з відомим антигеном.

Отже, існують В-лімфоцити, плазматичні клітина та «клітини пам'яті».

В-лімфоцити мають на своїй поверхні імуноглобуліни, які є специфічними рецепторами для антигенів. При контакті з антигеном В-лімфоцит трансформується до плазматичної клітини або клітини пам'яті. Плазматична клітина здатна виділяти антитіла, що є специфічними для антигену. Трансформація В-лімфоциту можлива тільки при присутності лімфокінів, які секретуються Т-хелперами або монокінів (інтерлейкін -1), які секретуються макрофагами.

Плазматичні клітини мігрують до тканин протягом 2-3 діб. Клітини пам'яті живуть достатньо довго та здатні до мультиплікації.

Т-хелпери виділяють білкові медіатори - **лімфокіни**, які впливають на інші клітини імунної системи а також на клітини кісткового мозку. Найбільш істотні лімфокіни:

інтерлейкін-2 1) ефект прямого позитивного зворотного зв'язку при самостимуляції Т-хелперів; 2) стимуляція Т-кілерів (Т-цитотоксичних клітин) та Т-супресорів.

інтерлейкіни-3, 4, 5, 6 (стимуляція В-лімфоцитів);

Гранулоцито-моноцитарний колонієстимулюючий фактор;

Гамма-інтерферон.

Трансформація В-лімфоциту можлива тільки при присутності лімфокінів, які секретуються Т-хелперами або монокінів (інтерлейкін -1), які секретуються макрофагами.

Антитіла

Антитіла – гамма-глобуліни (імуноглобуліни), що виробляються плазматичними клітинами. Існують 5 основних класів антитіл: *IgM*, *IgG*, *IgA*, *IgD*, and *IgE*. Найбільш істотні *IgG* (75% від всіх антитіл здорової людини) та *IgE*, що має відношення до алергії. *IgM* складають велику частку антитіл, що утворюються під час первинної відповіді.



Рис.1 Роль лімфоцитів у регуляції імунної відповіді (Взято Шевчук В.Г. 2021)

Механізми дії антитіл

Для захисту організму від чужорідних агентів антитіла діють переважно двома шляхами: **(1) пряма атака чужорідного агента** та **(2) активація системи комплементу**, що має багато своїх власних засобів для руйнування агента.

Пряма дія антитіл на чужорідний агент.

1. **Аглютинація**, при якій численні крупні частки с антигенами на їх поверхні наприклад бактерії або еритроцити, зв'язуються один з одним та утворюють згусток.
2. **Преципітація**, при якій молекулярний комплекс розчинного антигену наприклад, токсин правцю) та антитіла стають настільки великими, що переходять до нерозчинного стану та випадають в осадок.
3. **Нейтралізація**, при якій антитіла закривають токсичні ділянки антигенного агента.
4. **Лізис**, при якому деякі сильні антитіла здатні безпосередньо атакувати мембрани клітинних агентів та викликати їх руйнування.

Таких прямих дій антитіл, що атакують антигенні патогенні агенти, часто недостатньо для того, щоб грати головну роль у захисті організму проти чужорідного агента. **Більш міцних захист здійснюється шляхом системи комплементу**, що діє завдяки ампліфікуючим ефектам (таким, що посилюються).

Т-лімфоцити

Т-лімфоцити грають ключову роль клітинному імунітеті. Сенсибілізовані Т-клітини опосередковують гіперчутливість уповільненого типу, відторгнення алотрансплантату, хворобу "трансплантат проти господаря", контактну алергію, а також імунітет проти пухлин та внутрішньоклітинних паразитів. Клітинно-опосередкований імунітет забезпечує знищення різних клітин безпосередньо цитотоксичними Т-клітинами. Він посилюється під впливом цитокінів, які виробляються внаслідок складної взаємодії Т-клітин та мак-рофагів. Крім того, Т-лімфоцити беруть активну участь у регуляції проліферації В-клітин і продукції імуноглобулінів. Утворившись із стовбурових клітин кісткового мозку, Т-клітини обов'язково проходять стадію розвитку в тимусі, в результаті чого генеруються зрілі,

функціонально повноцінні Т-клітини. Незрілі проти-моцита мігрують з кісткового мозку і "заселяють" субкапсулярний кортикальний шар селезінки. У тимусі Т-лімфоцити дозрівають і набувають характерні для зрілих Т-клітин антигенні функції. Вони експресують антигени CD2 (рецептор еритроцитів барана), CD3, CD4, CD7, CD8 та Т-клітинний рецептор. Пізніше, коли вони стають клітинами-хелперами або супресорами, вони перемикаються відповідно на експресію або CD4, або CD8.

Найважливіша функція селезінки у розвитку Т-клітин полягає у ліквідації аутореактивних Т-клітин, які здатні розпізнавати антигени інших нормальних клітин організму. В результаті відбору в тимусі відбувається елімінація цих клітин за допомогою ряду складних процесів, що призводять до апоптозу, тобто програмованої загибелі клітин.

Т-лімфоцити експресують на своїй поверхні антигенраспознаючу структуру, звану Т-клітинним рецептором (ТКР), структура якого відповідає молекулі імуноглобуліну і складається з двох окремих субодиниць. Для повної активації Т-лімфоциту необхідні антигенпрезентуючі клітини (АПК), наприклад макрофаги. Вони обробляють антигени, щоб зробити їх більш імуногенними, і представляють їх Т-клітин разом з рецепторами головного комплексу гістосумісності (ГКГ). ГКГ-рецептори неоднакові у різних людей (залежно від генотипу), але на противагу імуноглобулінам і ТКР мінливість ГКГ не є результатом генної перегрупування. Дані структури вперше були описані як рецептори, що обумовлюють відторгнення тканинних трансплантатів у хворих з сторонніми тканинами або у жінок з численними вагітностями. Ці так звані антигени лейкоцитів людини (HLA) можуть зумовлювати імунну реакцію на деякі антигени, а також чутливість до аутоімунних захворювань.

Оскільки Т-клітини не зв'язуються з антигенами, що знаходяться в розчині у вільному стані, активація Т-клітин залежить від розпізнавання рецепторами антигену в поєднанні з ауто-ГКГ. Існують два класи ГКГ-білків: клас I та клас II. Протеїни класу I (HLA-A, -B і -C) опосередковують розпізнавання всередині клітинних антигенів, що утворюються в результаті таких процесів, як, наприклад, вірусні інфекції. Молекули класу I, які стабілізують взаємодію АПК з Т-клітинами, зв'язуються молекулами CD8, що експресуються на клітинах-супресорах.

Білки класу II (HLA-DP, -DQ та -DR) розпізнаються CD4-антигенекспресуючими Т-хелперами. Вони мають особливе значення реакції на позаклітинні антигени, наприклад білки бактерій. Обидва класи ГКГ-молекул мають "кишеню", де відбувається індикація антигенів, оброблених АПК. Експресія класу I стабільна, тоді як експресія класу II (В-клітинами та моноклеарними фагоцитами) зростає після впливу у-інтерферону та інших цитокінів.

Взаємодія між АПК та Т-клітинами далі стабілізується під впливом CD3-комплексу та інших лейкоцитарних молекул адгезії та антирецепторів. Не всім антигенам потрібні ГКГ-молекули для активації Т-клітин. Так, суперантигени (деякі вірусні продукти та бактеріальні токсини) безпосередньо активують Т-клітини, можливо, за допомогою 13-субодиниці рецептора В-клітин.

Т-клітини активуються при зв'язуванні антигену з ТКР в оточенні ГКГ-і CD3-молекул. Цей процес пов'язаний з фосфорилуванням тирозину, про що сигналізують вторинні месенджери - діацил-ліцерин та інозитолтрифосфат, а також з активацією протеїнкінази С. Ці події є кульмінаційними в проліферації клітин та експресії інтерлейкіну 2 (ІЛ-2). ІЛ-2 бере істотну участь в аутокринному механізмі активації Т-клітин, хоча і інші цитокіни (включаючи ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-6 та ІЛ-7) також відіграють важливу роль у цьому процесі.

Клітини-хелпери, для яких характерна експресія антигену CD4, становлять більшість циркулюючих лімфоцитів. Їх проліферація та експресія ІЛ-2 після взаємодії CD4 з молекулами ГКГ II класу істотно підвищують експресію імуноглобулінів В-клітинами. Хелпери також посилюють відповідь супресорних Т-клітин після взаємодії CD8 з антигеном, представленим у поєднанні з молекулами ГКГ класу I антигенпрезентуючими клітинами. Клітини, що експресують CD8, становлять більшу частину супресорних і цитотоксичних Т-

клітин. Вони знищують свої мішені, створюючи пори у клітинних мембранах шляхом введення перфоринів та інших токсичних молекул.

Дуже складно диференціювати В-і Т-лімфоцити, забарвлені за Райтом. Діаметр лімфоцитів в 1-3 рази більший за діаметр еритроцитів; їхня цитоплазма синього. або сірого кольору, а хроматин виявляється у вигляді скупчень. Клітини з малою кількістю цитоплазми описуються як зрілі (малі) лімфоцити, і з добре вираженої цитоплазмою називаються великими лімфоцитами. Інші варіанти, або нетипові лімфоцити, зазвичай спостерігаються при вірусних захворюваннях, наприклад, інфекційному мононуклеозі. Ці реактивні клітини мають моноцитоподібні ядра, часто з ядерцями, і рясна синювато сіра цитоплазма, яка ніби заходить на сусідні еритроцити. У великих гранулярних лімфоцитів значна частина площі клітини представлена цитоплазмою з чіткими червонуватими гранулами.

До поширених категорій лімфоцитів відносяться нульові лімфоцити, названі так через те, що вони не експресують антигени, характерні для або Т-клітин. Ета група клітин включає незрілі лімфоцити, комітування яких у В- або Т-лінію поки що не відбулося. Вони експресують ТДТ - ДНК-полімераза, що бере участь у перегрупованні антигенного рецептора. Природні (нормальні, "натуральні") клітини-кілери (НК) на противагу іншим категоріям лімфоцитів мають властивість цитотоксичності без попередньої антигенної сенсibiliзації. Їхня здатність вбивати не обмежується ГКГ-антигенами; вона не вимагає перегруповання рецепторів Т-клітин або Ig і істотно посилюється під впливом інтерферонів. НК-клітини експресують поверхневий антиген CD16 і морфологічно виглядають як великі гранулярні лімфоцити. Вони атакують аномальні клітини (пошкоджені клітини; клітини, інфіковані вірусом; ракові клітини), виділяючи цитолітичні гранули. НК-клітини здатні вбивати безпосередньо або за рахунок антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності. В результаті цього антитіло, пов'язане з клітиною-мішенню, залучає НК-клітини за допомогою взаємодії з їх рецепторами для Fc-ділянки імуноглобуліну.

Т лімфоцити реагують на антиген лише тоді, коли вони зв'язуються зі специфічними молекулами – **білками головного комплексу гістосумісності (ГКГ) на поверхні антиген-презентуючої клітини у лімфодній тканині.**

Існує 2 типи ГКГ білків: (1) **ГКГ I білки**, які презентують антигени цитотоксичним Т клітинам, та (2) **ГКГ II білки**, що презентують антигени Т хелперам.

Існують три типи антиген-презентуючих клітин: макрофаги, В –лімфоцити, дендритні клітини. (Див Рис.2)

CD- cluster of differentiation кластери диференціювання, це рецептори або інші структури, що перебувають на поверхні клітин крові.

Верхній малюнок – презентація антигену антигенпрезентуючої клітиною (АПК) (макрофаг) Т-хелперу. АПК містить на своїй поверхні антигени головного комплексу гістосумісності (ГКГ), англ major histocompatibility complex (МНС) класу II. Попередньо макрофаг фагоцитує та "переварює" чужерідний білок до пептидів, далі пептид чужерідного білка подається на поверхню макрофагу у складі молекул МНС class II, Т-хелпер має рецептор антигенного розпізнавання. Цей рецептор взаємодіє з комплексом чужерідного пептиду та МНС class II. молекула CD4 хелпера необхідна для стабілізації комплексу, грає роль корецептора. Т-хелпери розпізнають тільки той чужерідний пептид, що поданий їм АПК у комплексі з МНС class II. У свою чергу, разом з МНС class II подаються тільки пептиди позаклітинного походження, наприклад, з мікроорганізмів. При антигенній презентації відбувається розпізнавання як чужерідного пептиду (продукту патогену), так і власних структур (МНС class II). Результатом презентації є активація специфічного Т-хелпера. МНС class II наявні тільки на АПК.

Нижній малюнок. МНС class I присутні майже на всіх клітинах організму, що мають ядро, тобто практично на поверхні всіх клітин, крім еритроцитів. Грають роль своєрідного «посвідчення особи» при розпізнаванні свій-чужий з боку імунокомпетентних клітин. Т-кілер, що був попередньо ініційований проти конкретного антигену, має рецептор, що здатний зв'язуватися з молекулою МНС class I , якщо вона має епітоп того самого

чужерідного антигену. CD8 приєднується до молекули MHC class I, якщо рецептор Т-кілера підходить до епітопу MHC class I, це запускає механізм знищення клітини кілером.

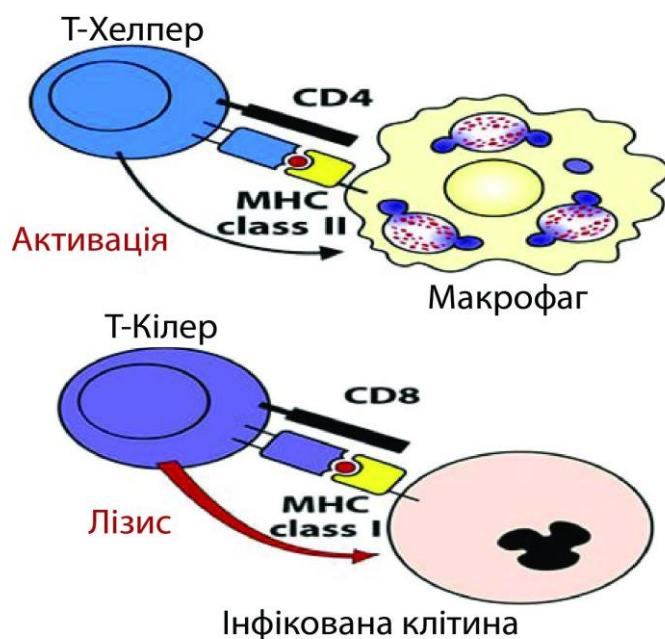


Рис.2 Антиген-презентуючі клітини

Лімфоцитарні порушення

Лімфоцитоз ($> 5000/\text{мкл}$) спостерігається як реакція на гострі вірусні інфекції, хронічні інфекції (туберкульоз і сифіліс), а також може бути пов'язаний з ендокринопатією (тиреотоксикоз). Хронічний лімфоцитарний лейкоз викликає лімфаденопатію, гепатоспленомегалію та лімфоцитоз. У мазку периферичної крові часто спостерігаються дегенеруючі клітини. Лімфоцитоз може бути також викликаний гострим лімфоцитарним лейкозом, деякими нехоцжкінськими лімфомами і волосатоклітинним лейкозом.

Інфекційний мононуклеоз - клінічний синдром, для якого характерні підвищення температури тіла, фарингіт, лімфаденопатія, спленомегалія та атиповий лімфоцитоз. Збудником інфекції є вірус Епштейна Барр (ВЕБ) - вірус сімейства герпесу (має дволанцюгову ДНК). ВЕБ інфікує В-клітини через поверхневі антигени CD21 і змушує їх проліферувати. CD8-експресуючі Т-клітини і НК-клітини реагують на ці інфіковані клітини і у великій кількості виходять у кровотік і лімфатичні тканини у вигляді великих лімфоцитів. Аналогічний атиповий лімфоцитоз спостерігається при інфекціях, викликаних більшістю вірусів, мікоплазмою: при туберкульозі та реакціях гіперчутливості до лікарських препаратів.

Багато спадкових або набутих аномалій лімфоцитів викликають імунодефіцити. У хворих зі спадковою зчепленою з Х-хромосомою агаммаглобулінемією Т-клітини функціонують нормально, забезпечуючи відторгнення трансплантату і гіперчутливість, у той час як дисфункція В-клітин призводить до рецидивуючих гнійних інфекцій. До інших порушень функції В-клітин відносяться загальний варіабельний імунодефіцит та ізольована IgA- або IgG-недостатність.

Синдром Ді Георге пов'язаний з аплазією тимусу та порушенням функції Т-клітин. Відповідно, у таких хворих виникає недостатність клітинного імунітету, і вони стають надзвичайно чутливими до інфекцій, викликаних вірусами, мікобактеріями та грибами. При тяжкому комбінованому імунодефіциті у зв'язку з аномалією аденозин дезамінази або іншими порушеннями відсутні як В-, так і Т-клітини. У цих випадках зазвичай потрібне проведення трансплантації кісткового мозку, що дозволяє протистояти вірусним, бактеріальним та грибковим інфекціям. До інших рідкісних порушень, що викликають

дисфункції В- і Т-клітин, відноситься синдром Блюма, атаксія-телеангіектазія і синдром Віскотта-Олдріча.

Лімфопенія (лімфоцитів менше 1000/мкл) спостерігається при тяжкій недостатності кісткового мозку і після його супресії в результаті опромінення або хіміотерапії. Порушення імунної функції іноді зберігаються протягом декількох років після трансплантації кісткового мозку, що призводить до частого інфікування цитомегаловірусом і вірусом оперізуючого герпесу. Оскільки кортикостероїди порушують різні ланки лімфопоезу, їх застосування супроводжується дисфункцією лімфоцитів і підвищеною чутливістю до інфекції.

Синдром набутого імунodefіциту (СНІД) викликається вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ). ВІЛ - це CD4-лімфотропний ретровірус, який передається через кров, тканини чи секрет. Найчастіше зараження відбувається при статевому контакті, внутрішньовенному введенні наркотиків, переливанні зараженої крові або в перинатальний період (передача вірусу від матері плоду). У початковій стадії ВІЛ-інфекції спостерігаються слабо виражені грипозні хворобливі стани. Згодом настає прогресуюча деструкція захисних механізмів організму, насамперед за рахунок виснаження CD4-експресуючих клітин. СНІД пов'язаний з цитопенією всіх паростків кровотворення, що призводить до тяжкого імунodefіциту. Цитопенія посилюється під дією численних антиретровірусних препаратів і антибіотиків, що застосовуються для лікування подібних хворих. Як правило, у пацієнтів виникають інфекції, що викликаються *Pneumocystis carinii* або атиповими мікобактеріями, а також СНІД-енцефалопатії, саркома Капоші, високотривалі неходжкінські лімфоми або кахексія.

Класифікація імунodefіцитів

Первинний

В-клітинний (дефіцит антитіл)

Спадкова Х-зчеплена агаммаглобулінемія, набута загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія, ізолюваний дефіцит IgA або IgG

Первинний

Т-клітинний

Аплазія тимусу, дефіцит пуриннуклеозидфосфорилази

Первинний

змішаний В та Т-клітинний

Важкий комбінований імунodefіцит, викликаний недостатністю аденозиндезамінази або іншими причинами

Синдром Блюму

Атаксія-телеангіектазія Синдром Віскотта-Олдріча

Вторинний В-клітинний

(дефіцит антитіл)

Мієлома

Нефротичний синдром, ентеропатія із втратою білка

Вторинний Т-клітинний

СНІД

Хвороба Ходжкіна, неходжкінська лімфома Ліки: стероїди, циклоспорин, азатіоприн та ін.

Вторинний Т- та В-клітинний

Хронічний лімфоцитарний лейкоз, стан після трансплантації кісткового мозку, після хіміотерапії та опромінення

Вплив глюкокортикоїдів

Глюкокортикоїди гальмують синтез гемопоетичних факторів – ІЛ-4 та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF), які необхідні для поділу стовбурових клітин кісткового мозку. Тому на фоні введення глюкокортикоїдів у крові знижується рівень лімфоцитів, моноцитів, базофілів, еозинофілів. У той же час

утворення нейтрофілів у кістковому мозку та їх концентрація у крові зростає. Після одноразового введення глюкокортикоїдів цей ефект досягає максимального значення до 6-ї години і зменшується до кінця доби.

Глюкокортикоїди мають потужну імунорегулюючу дію. Вони пригнічують активність клітин лімфоїдного ряду, гальмують дозрівання і диференціювання як Т-, так і В-субпопуляцій лімфоцитів, викликають апоптоз лімфоїдних клітин і тим самим знижують кількість лімфоцитів у крові. Глюкокортикоїди також гальмують продукцію антитіл В-лімфоцитами та плазматичними клітинами, зменшують продукцію лімфокінів та цитокінів різними імунокомпетентними клітинами, пригнічують фагоцитарну активність лейкоцитів.

Глюкокортикоїди пригнічують еозинофілопоез та викликають апоптоз зрілих еозинофілів крові, і тим самим знижують вміст еозинофілів у крові аж до повної анеозинопатії (відсутності в пробі крові еозинофільних лейкоцитів).

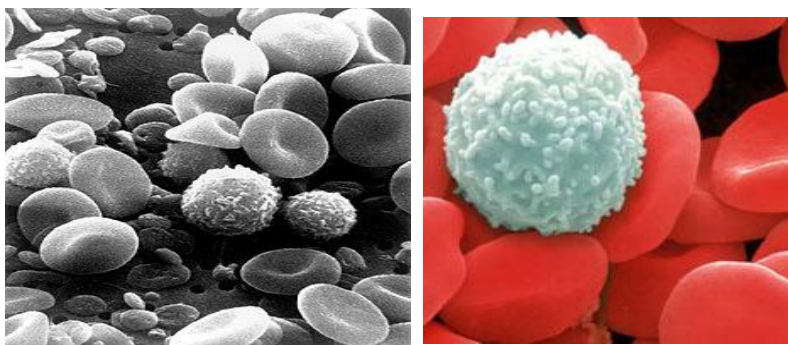
Практична робота №1.

Дослідження та порівняльний аналіз функцій Т та В лімфоцитів.

Мета роботи: визначити функції Т та В лімфоцитів, візуально відокремлювати лейкоцити від інших клітин крові

Для роботи потрібні: фото, отримані за допомогою скануючого електронного мікроскопа

Результат роботи.



Клітини крові (зображення отримано за допомогою скануючого електронного мікроскопа)

Під електронним мікроскопом лейкоцит має вигляд _____

Чи можна візуально розрізнити Т та В лімфоцити? _____

Висновок.. Зазначити функції Т та В лімфоцитів, що є спільного, у чому полягають відмінності.

Ситуаційні задачі:

1. Реакція відторгнення трансплантату - імунна відповідь реципієнта на пересадку чужорідного органу або тканини (аллотрансплантацію) належить до реакцій трансплантаційного імунітету. Розрізняють блискавичне (розвивається через хвилини після підключення органу до кровотоку), гостре (0-3 тижні після операції) та хронічне відторгнення (через кілька місяців або пізніше). Для зниження ризику подібних реакцій застосовується підбір донора по антигенам головного комплексу гістосумісності (МНС), і різні імунодепресанти для пригнічення імунної системи, деякі з яких можуть назватися пожиттєво. Пояснить необхідність підбору донорів та призначення імунодепресантів.

2. При наявності резус-конфлікту не рекомендують грудне годування дитини. Пояснить, чому.

Рекомендована література

Основна

1. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology / John E. Hall, Michael E. Hall, 14th ed. Elsevier, Inc, 2021. P.458-476.
2. Hoffbrand A. V., Pettit J. E. *Essential Hematology*. Cambridge, Mass.: Blackwell, 1993: 178.
3. Казмірчук І.Є., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія і алергологія. Вінниця: Нова книга, 2006, 526 с.
4. Фізіологія. За редакцією В.Г. Шевчука. 5-е вид. Вінниця: Нова книга, 2021. С. 270-278.

Додаткова

1. Ganong's Review of Medical Physiology 25th ed. McGraw-Hill Education. 2016. – P. 518-532.
2. Clark E. A., Ledbetter J. A. How B and T cells talk to each other. *Nature*, 1994; 367: 425-428.
3. Cline M. J. Histiocytes and histiocytosis. *Blood*, 1994; 84(9): 2840-2853.
4. Miller R. A., Britigan B. E. The formation and biologic significance of phagocyte-derived oxidants. *J. Invest. Med.*, 1995; 43(1): 39-49.
5. Moore M. A. S. Expansion of myeloid stem cells in culture. *Semin. Hematol.*, 1995; 32: 183-200.
6. Orkin S. H. Transcription factors and hematopoietic development. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 4955-4958.
7. Rosen F. S., Cooper M. D., Wedgewood R. J. P. The primary immunodeficiencies. *New Engl. J. Med.*, 1995; 333 (7): 431-440.
8. Schwartz R. S. Jumping genes and the immunoglobulin V gene system. *New Engl. J. Med.*, 1995; 333 (7): 42-44.
9. Spits H., Lanier L. L., Phillips J. H. Development of human T and natural killer cells. *Blood*, 1995; 85 (10): 2654-2670.
10. Stossel T. P. The machinery of blood cell movements. *Blood*, 1994; 84 (2): 367-379.

ТЕМА ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ. ПАТОЛОГІЧНО ЗМІНЕНІ ФОРМИ ЕРИТРОЦИТІВ

Клименко Л.О.Добровольський Ф.В.

Мотивація: вивчення теми дозволяє систематизувати уявлення про функції еритроцитів, їх фізіологічну роль. Зміна фізико-хімічних властивостей еритроцитів є важливим механізмом у патогенезі анемії. Зменшення кількості та зміна форми еритроцитів є діагностичним критерієм анемії, а їх відновлення – критерієм одужання при їх лікуванні.

Питання для самопідготовки студента:

1. Яку роль відіграють еритроцити як складові компоненти системи крові?
2. Структурно-функціональна організація мембрани еритроцитів.
3. Назвіть фізико-хімічні властивості еритроцитів.
4. Який механізм осмотичного гемолізу еритроцитів?
5. Назвіть чинники, які викликають гемоліз еритроцитів.
6. Молекулярна будова гемоглобіну та його функції.
7. Назвіть чинники, що впливають на кількість еритроцитів та гемоглобіну в крові.
8. Методи дослідження функцій еритроцитів.
9. Анемії.
10. Патологічні зміни форми еритроцитів.

Зміст мему:

Еритроцити – високоспеціалізовані клітини крові. Еритроцити людини позбавлені ядра і мають форму двоввігнутих дисків.

Референтні значення:

чоловіки: $4,0-5,5 \times 10^{12}/л$;

жінки: $3,7-4,5 \times 10^{12}/л$;

новонароджені: $5,9-6,7 \times 10^{12}/л$.

Навіть в однієї й тієї ж людини кількість еритроцитів може змінюватись. Збільшення кількості еритроцитів у порівнянні з нормою називається еритроцитоз, зменшення – еритропенія.



Рис 1. Еритроцити. 3D-реконструкція

Функції еритроцитів

Головна функція еритроцитів – *газотранспортна (дихальна)*. Окрім неї, еритроцит бере участь у *регуляції КОС, агрегатного стану крові, у білковому, ліпідному, водно-солевому обміні*. Окремі речовини здатні зв'язуватися з вбудованими в мембрану молекулами та проходити через неї всередину клітини або ж транспортуватися на поверхні мембрани. Це *транспортна функція* еритроцита. Оскільки вміст цих речовин у клітині може бути достатньо високим, можна говорити про *концентраційну функцію* еритроцита для багатьох речовин (фактори зсідання крові, інсулін, ряд амінокислот).

Мембрана еритроцитів

Мембрана еритроцитів разом з цитоскелетом забезпечує їх фізико-хімічні властивості. Як і в інших клітинах, основою мембрани є ліпідний бішар. В еритроцитах надзвичайно виражена *вертикальна асиметрія* бішару: склад зовнішнього та внутрішнього «листіків» відрізняється. Зовнішній листок складається з двох «нейтральних» фосфоліпідів: фосфатидилхоліну та сфінгомієліну. Внутрішній – з двох негативно заряджених фосфоліпідів: фосфатидилетаноламіну та фосфатидилсерину. Молекули останніх мають менший розмір у порівнянні з першими, що робить їх придатними для утворення внутрішнього (звігнутого) листка бішару. Крім того, негативний заряд їх гідрофобної частини сприяє утворенню ними кластерів навколо трансмембранних білків, молекули яких на рівні відповідного листка мають позитивний заряд. Така вертикальна асиметрія бішару виявляється настільки важливою, що в еритроциті існують два окремі ферменти («фліппаза» та «флоппаза»), які при випадковому потраплянні відповідних фосфоліпідів до іншого листка повертають їх у початкове положення. Відомо, наприклад, що поява фосфатидилсерину в зовнішньому листку може провокувати внутрішньосудинне зсідання крові. При цьому негативний заряд еритроцита створюється шаром сілових кислот (глікокалікс), що вкривають його зовнішню поверхню.

Між молекулами фосфоліпідів у кожному листку знаходяться молекули холестерину. Холестерин мембрани еритроцитів обмінюється з холестерином β -ліпопротеїнів плазми крові. Тому ліпопротеїновий профіль плазми позначається також на фізико-хімічних властивостях мембрани цих клітин.

Проте головну роль у забезпеченні унікальних властивостей еритроцита відіграють мембранні білки, тісно зв'язані з білками цитоскелета.

Склад мембрани цих клітин досліджують з використанням «тіней» еритроцитів. Після гемолізу досліджуваних еритроцитів їхній вміст (переважно гемоглобін) виходить у середовище, а мембрани у вигляді порожніх мішечків утворюють так звані «тіні». Далі, з цих мембран виділяють білки: периферичні – за допомогою промивання концентрованими сольовими розчинами, інтегральні (трансмембранні) – за допомогою більш агресивних впливів (з використанням детергентів). Після цього отримані білкові суміші розділяють за допомогою електрофорезу. В результаті зазвичай отримують 7 основних електрофоретичних смужок, кожна з яких відповідає окремому білку. Деякі смужки можна додатково розділити на «підсмужки». Нумерацію смужок використовують для позначення відповідних білків («білок 3», «білок 4.1») водночас із «функціональною» назвою («спектрин», «анкирин», «стоматин», «тропомодулін» тощо).

Усього виділяють 10 основних мембранних білків та кілька сотен інших, «мінорних», протеїнів.

Зазвичай у мембрані еритроцитів виділяють дві групи білків.

Інтегральні білки складають найбільшу частину мембранних білків. До їхнього складу входять два основних сімейства: **глікофорини** та **«білки смужки 3»**. Ділянки молекул цих білків, що видаються назовні, є глікозильованими та містять специфічні антигени груп крові. **Глікофорин С**, член сімейства глікофоринів у мембрані еритроцита, відіграє важливу роль у приєднанні елементів цитоскелета, розташованих безпосередньо під мембраною, до самої мембрани. **Білок 3** («білок смужки 3») є найбільш поширеним трансмембранним білком у мембрані еритроцита. Він зв'язаний з гемоглобіном та виступає в ролі сайту зв'язування для білків цитоскелета.

Периферичні мембранні білки знаходяться на внутрішній поверхні клітинної мембрани. Вони утворюють двомірну мережу з гексагональних решіток, що вистилає мембрану зсередини, укріплюючи її. Сама гексагональна решітка орієнтована паралельно до мембрани та складається переважно з білків цитоскелету, головними з яких є ***α -спектрин*** та ***β -спектрин***. Обидві останні молекули мають вигляд філаментів, які разом утворюють антипаралельний гетеродимер, який утримується завдяки великій кількості бічних зв'язків. Далі, димери послідовно з'єднуються один з одним («голівка до голівки», див. Рис. 2),

уворюючи довгі гнучкі тетраметри. Філаменти спектрину приєднуються до ліпідного бішару в ділянках розташування двох великих білкових комплексів. Перший – **комплекс білка смужки 4.1**, до складу якого входять сам **білок 4.1**, а також **актин, тропоміозин, тропомодулін, аддуцин та дерматин**; цей комплекс взаємодіє з глікофорином С та іншими трансмембранними білками. Другий – **анкириновий білковий комплекс**, який складається з **анкирину та білка смужки 4.2**; цей комплекс взаємодіє з білком 3 та іншими інтегральними мембранними протеїнами.

Така будова цитоскелета є унікальною. Вона визначає форму еритроцита, його еластичні властивості та стабільність його мембрани. Стан цитоскелета не залишається сталим. Наприклад, молекулярні зв'язки вздовж молекул спектрину постійно руйнуються та відновлюються під час деформацій еритроцита під впливом різноманітних фізичних та хімічних факторів. Тому гнучка взаємодія між димерами спектрину, анкирином та комплексу смужки 4.1 є найбільш важливим чинником збереження еластичності та стабільності мембрани. Будь-які порушення експресії генів, що кодують ці білки, можуть призвести до появи еритроцитів зі зміненою формою та підвищеною ламкістю. Наприклад, **спадковий сфероцитоз** викликає аутосомно-домінантна мутація генів білків, які утворюють ділянки кріплення цитоскелета до мембрани. Такі мутації уражують анкириновий комплекс (білок 3, білок 4.2, спектрин та інші інтегральні білки), що призводить до утворення сферичних еритроцитів. При цьому мембрана, яка містить дефектні ділянки кріплення, поступово відшаровується від цитоплазми/цитоскелета і з часом починає «здіратися» з клітини. Цим пояснюється ранній гемоліз, якого зазнають еритроцити у випадку цього та багатьох інших генетичних порушень, що стосуються їхньої форми. Іншим прикладом генетичного порушення мембрани є **спадковий еліптоцитоз**, який викликає одна або декілька аутосомно-домінантних мутацій в генах спектринів. У цьому випадку бічні зв'язки між молекулами спектринів та зв'язки в ділянках контактів між спектрином, анкирином та білком 4.1 виявляються дефектними. У таких клітинах плазматична мембрана має гіршу здатність до відновлення своєї форми після деформації і тому поступово розтягується, у результаті чого еритроцит набуває видовженої, або еліптичної, форми. Як і в попередньому прикладі, еритроцити при цьому захворюванні еритроцити характеризуються погіршеною здатністю витримувати механічні впливи та зазнають передчасного гемолізу в циркуляторному руслі. При дослідженні таких еритроцитів виявляють зменшення їх *осмотичної стійкості*.

Антигени груп крові. Серед великої кількості антигенів груп крові, розташованих на зовнішній поверхні мембрани еритроцитів, найбільше значення мають **антигени А, В та 0**. Вони являють собою глікопротеїни та гліколіпіди та за своєю будовою лише незначно відрізняються один від одного. Ці антигени з'єднані з позаклітинними доменами глікофоринів та «білків смужки 3». Усі люди мають ферменти синтезу антигена 0. Особи з групою крові А додатково мають фермент N-ацетилгалактозимінтрансферазу (A-глікозилтрансферазу), який додає N-ацетилгалактозимін до 0-антигена. Особи з групою крові В мають фермент галактозилтрансферазу (B-глікозилтрансферазу), який додає до 0-антигена галактозу. Особи з групою крові АВ мають обидва додаткові ферменти, а з групою 0 – жодного. У людини гени АВО містять не менше семи екзонів і розташовані в 9 хромосомі. Алеель 0 є рецесивним, тоді як алелі А та В – кодомінантні.

Резус (Rh)-антиген являє собою трансмембранний неглікозильований *поліпептид Rh30* з молекулярною масою 40 кДа, який має антигенні ділянки, схожі з такими в еритроцитах макаки резус. Поліпептид Rh30 разом з іншим компонентом, *глікопротеїном Rh50*, утворює великий (90 кДа) трансмембранний комплекс; у взаємодії обох його компонентів формуються три антигени, які, визначаючи резус-приналежність, мають практичне значення. Це **антигени D, С та Е**. Наявність хоча б одного з цих трьох антигенів робить еритроцити потенційно імуногенними (здатними викликати утворення антирезус-антитіл у резус-негативного реципієнта). Проте практично до резус-позитивних відносять лише осіб з **антигеном D** (більше 85% європейської популяції), який має найбільш високу імуногенність.

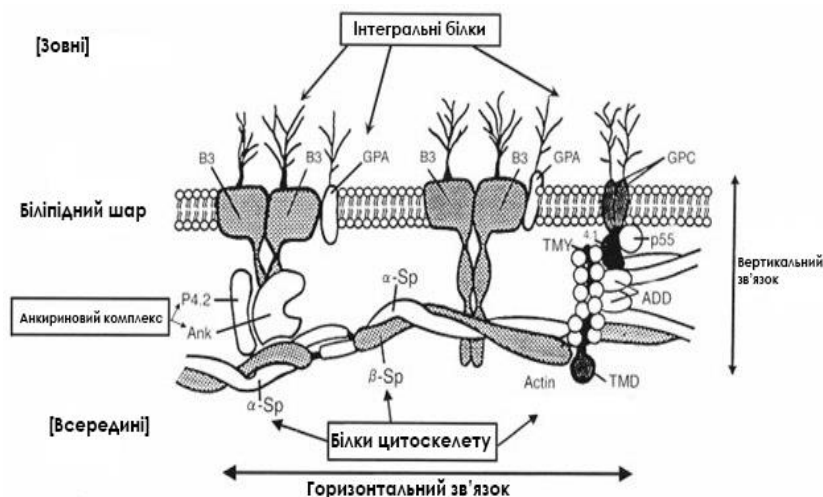


Рис. 2. Білки мембрани еритроцита (пояснення в тексті).

Взято https://files.cercomp.ufg.br/webby/up/7/o/2011_Disserta%C3%A7%C3%A3o_Adolfo_Henrique_de_Moraes_Silva.pdf?1354105060

Проникність мембрани еритроцитів. На відміну від багатьох інших клітин мембрана еритроцитів мало проникна для катіонів та високо проникна для органічних аніонів. Така особливість уможливорює виконання еритроцитами окремих їх функцій. Трансмембранний градієнт Na^+ та K^+ , який створюється Na^+ - K^+ -насосом, використовується для транспорту інших речовин за принципом симпорта та антипорта за участю специфічних переносників. Основні транспортні системи еритроцита показані на Рис. 3.

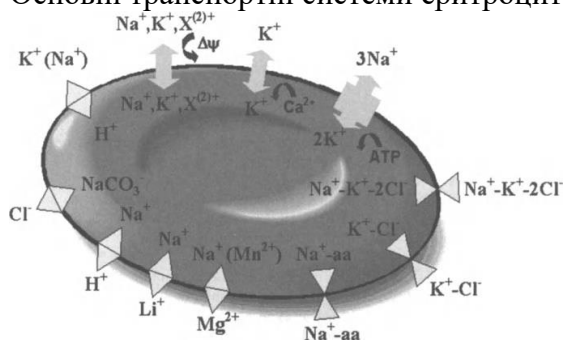


Рис. 3. Основні транспортні механізми в еритроцитах людини, пов'язані з транспортом катіонів. Показані: Na^+ - K^+ -насос, Na^+ - K^+ -2 Cl^- -симпортер, K^+ - Cl^- -симпортер, Na^+ -залежний переносник амінокислот (aa; кілька окремих переносників), Na^+ (Mn^{2+})/ Mg^{2+} -антипортер, Na^+ / Li^+ -антипортер, Na^+ / H^+ -антипортер, NaCO_3^- / Cl^- -обмінник (білок 3), K^+ (Na^+)/ H^+ -антипортер, Ca^{2+} -керований K^+ -канал, неселективний потенціал-залежний катіонний канал.

Мембрана еритроцита також має високу проникність для води, в основі якої лежить специфічні водні канали, утворені білками сімейства аквапоринів (у першу чергу аквапорином-1, *Aqp1*).

Еритроцити споживають глюкозу як джерело енергії. Вона надходить до клітин з плазми крові через переносники, що належать до сімейства GLUT. Метаболіти глюкози не проходять через мембрану еритроцита, за винятком фосфоенолпірувату.

Метаболізм еритроцитів.

Оскільки еритроцити позбавлені мітохондрій, АТФ у них утворюється лише в процесі *гліколізу*. В еритроцитах АТФ витрачається на:

- підтримання еластичності мембрани;
- підтримання іонних градієнтів;
- забезпечення деяких біосинтетичних процесів;

- відновлення метгемоглобіна.

Значення гексозомонофосфатного шунта. В клітині еритроцита 90–95% глюкози споживається в процесі гліколізу. Інші 5–10% надходять у *гексозомонофосфатний шунт (пентозомонофосфатний шунт)*, який є критично необхідним для еритроцита. Цей шунт є єдиним джерелом НАДФ·Н⁺ у клітині. В еритроциті НАДФ·Н⁺ витрачається насамперед на відновлення глутатіона ферментом глутатіонредуктазою. Глутатіон використовується для знешкодження вільних радикалів кисню та продуктів перекисного окиснення ліпідів, що є критичним для підтримання функціонального стану еритроцитів та продовження їхнього життя. У свою чергу НАДФ·Н⁺, який утворюється в процесі гліколізу, витрачається для відновлення метгемоглобіну, який постійно (проте повільно) утворюється протягом життя еритроцита. Еритроцити мають ефективну систему відновлення метгемоглобіну під впливом фермента метгемоглобінредуктази у присутності НАДФ·Н⁺.

Утворення метгемоглобіну супроводжується утворенням перекису водню, для знешкодження якого також потрібний глутатіон. При накопиченні значної кількості метгемоглобіну (напр., під впливом анілінових барвників або інших *метгемоглобіноутворювачів*) система глутатіону виснажується, і перекис водню починає викликати необоротне окиснення сульфгідрильних груп у молекулах гемоглобіну. Останній перетворюється на *сульфгемоглобін*. Якщо вміст останнього зростає, він починає утворювати нерозчинні преципітати у вигляді *тілець Гейнца*. Ці тільця далі видаляються з еритроцита макрофагами в селезінці. Проте після кожного такого видалення еритроцит стає дедалі меншим за розміром та більш ламким. Тривалість життя такого еритроцита значно скорочується.

Властивості еритроцитів:

- 1. Тургор.** Створюється завдяки осмотичному тиску, який дещо вищий, ніж осмотичний тиск плазми. З тургором пов'язана осмотична резистентність еритроцитів.
- 2. Здатність до осідання.** У ділянках кров'яного русла зі сповільненою швидкістю кровотоку, особливо при розладах мікроциркуляції (сладж-феномен), еритроцити здатні оборотно склеюватися, утворюючи «монетні стовпчики». Така їхня здатність особливо яскраво проявляється в штучних умовах – при відстоюванні крові з додаванням антикоагулянтів. Це явище використовують для визначення *швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ)*. На ШОЕ впливає білковий склад плазми, зокрема збільшення вмісту глобулінів та фібриногену. Тому збільшення ШОЕ (у нормі 2–10 мм/год) спостерігається при запальних, системних та злоякісних захворюваннях, а також на пізніх строках вагітності. Окремим випадком зростання ШОЕ є анемія. При зменшенні вмісту еритроцитів зменшується сумарний відштовхувальний вплив негативного заряду клітин одна на одну, що пришвидшує осідання навіть при відсутності змін білкового складу плазми.

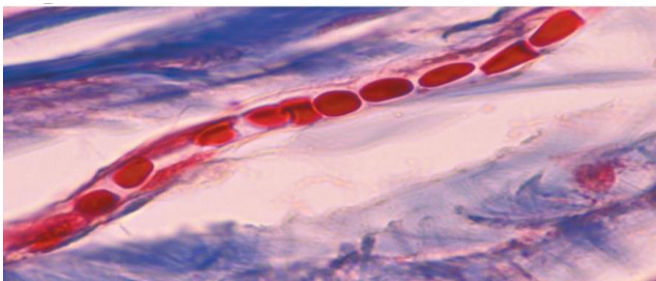


Рис. 4 Пластичність еритроцитів: Ефект Фареуса-Ліндквіста

- 3. Пластичність.** Еритроцити здатні змінювати свою форму під дією зовнішніх сил. Деформація еритроцитів оборотна і спостерігається при проходженні через вузькі звивисті капіляри, які можуть бути вдвічі меншого діаметру, ніж вони самі. Пластичність забезпечується білком спектрином, який знаходиться в мембрані і стромі еритроцита.

утворює цитоскелет і забезпечує зберігання форми надає еластичності мембрані. За рахунок здатності до скорочення він дозволяє еритроцитам змінювати форму.. Найбільш вузьким місцем у циркуляції є щілини червоної пульпи селезінки, де відбувається вилучення неспроможних/ригідних/старих еритроцитів.

4. Надзвичайно важливою властивістю еритроцитів є **осмотична стійкість**. У гіпотонічному розчині за рахунок води, що надходить у клітину, нормальний еритроцит спочатку набуває сферичної форми, а потім руйнується. Процес у нормі починається при концентрації розчину NaCl 0,4%, коли руйнуються перші, найменш стійкі, клітини. При концентрації NaCl 0,34% руйнування зазнають усі еритроцити. Визначення осмотичної стійкості є цінним допоміжним методом діагностики спадкових порушень еритроцитів. При **спадковому сфероцитозі**, коли форма еритроцитів вже на початку є сферичною, руйнування відбувається при більш високих концентраціях NaCl (**зменшення осмотичної стійкості**). Для **клітин-мішеней** (див. нижче), навпаки, характерне **збільшення осмотичної резистентності**. При **спадковому ксероцитозі** (стан, при якому вміст води в еритроцитах значно зменшений через надмірний вихід K^+ з клітини), при якому зовнішній вигляд еритроцитів часто не відрізняється від нормального, спостерігається **значне збільшення осмотичної стійкості**. Еритроцити при цьому стають надзвичайно ригідними та, попри їхню нормальну форму, швидко вилучаються з циркуляції макрофагами селезінки. Нарешті, протилежним до останнього станом є рідкісне захворювання **спадковий стоматоцитоз**, при якому вміст води в клітині збільшується внаслідок надмірного входу Na^+ . У цьому випадку осмотична стійкість еритроцитів також зменшується.

Еритропоез – процес утворення еритроцитів в організмі. Місцем продукції формених елементів крові в дорослої людини є червоний кістковий мозок, маса якого в дорослих досягає 1,5–2 кг. Він знаходиться у плоских кістках (таза, груднини, ребер, грудних і поперекових хребцях), а також у метафізах трубчастих кісток. Кістковий мозок складається з клітин строми: фібробластів, остеобластів, жирових клітин, а також із кровотворних клітин, яких виділяють три види: родоначальні, або стовбурові, клітини — 1–2%, проліферуючі, або дозріваючі – 25–40% і зрілі – 60–75% усіх клітин. Молоді еритроцити – ретикулоцити (містять залишки іРНК та окремі рибосоми) циркулюють в крові – 0,8–1 %. Активація еритропоезу супроводжується збільшенням числа ретикулоцитів. Депо еритроцитів незначне, анемія ліквідується тільки за рахунок посиленого еритропоезу.

Еритропоез відбувається протягом 2–3 тижнів.

Життєвий цикл еритроцитів.

Еритроцити циркулюють 100–120 днів. Кістковий мозок – кров'яне русло – депо – руйнування – гемоліз (селезінка, печінка, макрофагальна система крові). У кров'яному руслі гемоглобін, що вийшов з еритроциту, з'єднується з $\alpha 2$ -глобуліном – гаптоглобіном. Цей комплекс надходить у печінку, селезінку, кістковий мозок, тут розпадається і, потрапивши в печінку, перетворюється на білірубін.

Регуляція еритропоезу залежить від рівня парціального тиску O_2 в артеріальній крові. Причини зміни pO_2 : перебування в горах, фізичне навантаження, куріння.

Еритропоедини є могутніми стимуляторами еритропоезу.

Синтезуються – 90 % в нирках і 10 % – у печінці. На регуляцію кровотворення впливають вітамін B12 і фолієва кислота. Залізо є лімітуючим фактором еритропоезу. Активують еритропоез гормони: адреналін, глюкокортикоїди, тироксин, тестостерон. Пригнічують еритропоез естрогени.

До посилення еритропоезу може призвести підйом на значні висоти, фізичне навантаження, зростання активності гормонів щитоподібної залози, чоловічих статевих гормонів.

До зниження – тривала нерухомість, виключення з продуктів харчування білкової їжі, зростання рівня жіночих статевих гормонів.

ГЕМОГЛОБІН

Сухий залишок еритроцитів містить біля 95% гемоглобіну.

Види гемоглобіну:

A (HbA) – у дорослої людини (голобінових ланцюгів: 2 α та 2 β);

F (Hb F) – фетальний у плоду (2 α та 2 ζ);

Патологічні форми

Гемоглобін S (Hb S) – серповидноклітинна анемія.

Сполуки гемоглобіну:

оксигемоглобін (HbO₂),

карбогемоглобін (HbCO₂),

карбоксигемоглобін (HbCO),

метгемоглобін (MeHb).

Оксигемоглобін має яскраво-червоний колір. Утворення його відбувається в капілярах легень в умовах високої напруги кисню.

Відновлений гемоглобін (дезоксигемоглобін) має темно-червоний колір, що визначає колір венозної крові. Утворюється в капілярах тканин, де менше кисню, тут відбувається *дисоціація оксигемоглобіну*.

Карбогемоглобін має вишневий колір. Утворення його відбувається при проходженні крові через тканини.

Карбоксигемоглобін має яскравий червоний колір, утворюється при взаємодії з СО. СО легко приєднується до гемоглобіну з утворенням стійкої сполуки. Спорідненість Hb до СО майже в 300 разів вища, ніж до кисню. Це означає, що при вдиханні навіть невеликої кількості чадного газу утворюється значна кількість молекул карбоксигемоглобіну, який не здатний переносити кисень. **Так, при концентрації СО у повітрі 0,1% близько 80% гемоглобіну крові перетворюється на карбоксигемоглобін. В результаті в організмі виникають важкі наслідки кисневого голодування (гемічна гіпоксія).** При сильних отруєннях показане переливання крові. Використання чистого кисню при наданні невідкладної допомоги пришвидшує відщеплення СО приблизно в 20 разів.

При концентрації СО 1% у повітрі через декілька хвилин настає смерть.

Незначні отруєння чадним газом є зворотним процесом. СО поступово відщеплюється і виводиться при диханні свіжим повітрям.

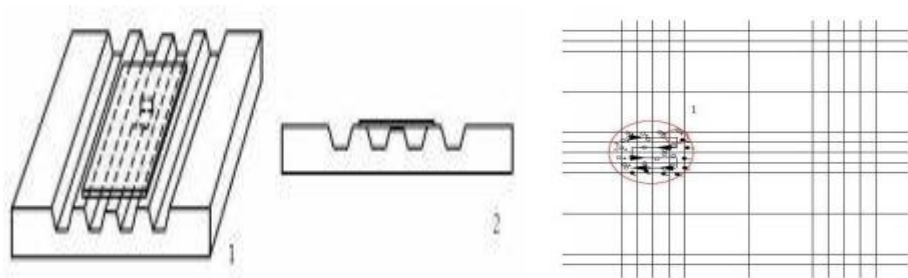
Вміст карбоксигемоглобіну в осіб, які **не палять**, становить **0,5–1,5 %**, у осіб, які **палять**, – **8–9%**. Особливо його кількість зростає після глибокої затяжки.

Метгемоглобін має бурий колір і утворюється при наявності сильно діючих окисників (наприклад, анілінових барвників).

При окисленні **гема залізо стає 3-х валентним.** Окислений гем носить назву **метгему**, а вся поліпептидна молекула – **метгемоглобіну**.

Методи дослідження:

11. Еритроцити підраховують за допомогою лічильної камери Горяєва під мікроскопом. Сітка лічильної камери складається з 225 великих квадратів, із яких 25 розділені на 16 маленьких. Сторона одного маленького квадрата дорівнює 1/20 мм, площа – 1/400 мм², висота камери (відстань від дна до покривного скла) – 1/10 мм. Таким чином, об'єм камери над маленьким квадратиком становить 1/400 мм³ (1/4000х 1/10)



2. Кількість еритроцитів підраховують за допомогою гематоаналізатора.

Гематологічні аналізатори використовуються для проведення діагностики *in-vitro* в клініко-діагностичних лабораторіях.



Рис. 6 Гематоаналізатор

Анемія — захворювання, яке характеризується зменшенням кількості еритроцитів та/або гемоглобіну в одиниці об'єму крові.

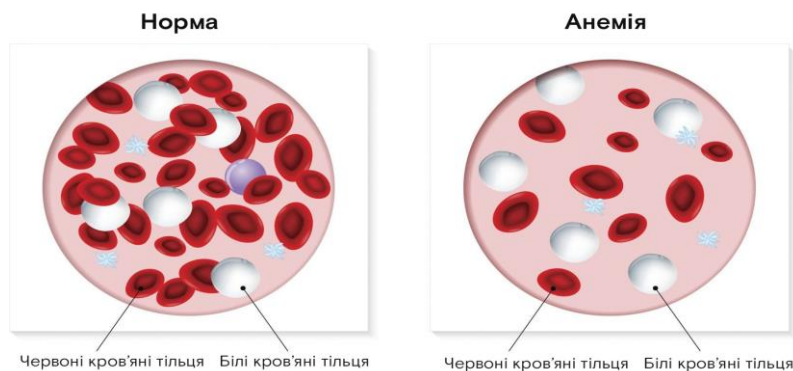


Рис. 7 Взято з <https://medialt.clinic/blog/entsiklopedia/anemiya-prichini-simptomi-ta-poradi-likarya>

Розрізняють 8 основних видів анемії:

1. **Залізодефіцитна анемія.** Причина — недостатнє надходження заліза для забезпечення фізіологічних потреб організму людини. Дефіцит заліза може бути абсолютним (зменшення в раціоні) або відносним (зростання потреби в залізі на фоні попереднього рівня споживання його з їжею; спостерігається,

наприклад, у періоди швидкого росту в дитинстві). Це найчастіша форма анемії в практиці лікаря.

2. **Постгеморагічна анемія.** Анемія, яка виникла внаслідок хронічної або гострої крововтрати.
3. **Анемія хронічних захворювань.** Тип анемії, спричинений значним зниженням утворення еритроцитів унаслідок стимуляції клітинного імунітету, а також підвищеною продукцією прозапальних цитокінів та **гепсидину** (пептид, який одночасно з протимікробними властивостями має здатність пригнічувати всмоктування заліза в кишечнику та вивільнення його з макрофагів ретикуло-ендотеліальної системи – системи мононуклеарних фагоцитів). Причини цієї анемії – аутоімунні хвороби, злоякісні пухлини та інфекції.
4. **B12-дефіцитна анемія.** Анемія, спричинена дефіцитом вітаміну B12. Незначний дефіцит вітаміну B12 виникає у вегетаріанців та веганів (якщо не приймати вітамін додатково); клінічно значущий B12-дефіцит розвивається при алкоголізмі, цирозі печінки, атрофічному гастриті, резекції клубової кишки.
5. **Фолієводефіцитна анемія.** Розвивається на фоні гострого дефіциту фолієвої кислоти. Наприклад, під час вагітності, при окремих запальних захворюваннях та захворюваннях крові.
6. **Гемолітичні анемії.** Група анемій, при яких еритроцити зазнають гемолізу і тому живуть менше, ніж у нормі. Кістковий мозок не встигає виробляти еритроцити зі швидкістю, достатньою для заміщення тих, що руйнуються; в результаті їхня кількість у крові зменшується. Гемоліз може бути результатом аутоімунних захворювань, генетичних захворювань, пов'язаних з дефектами білків цитоскелета, або систем транспорту в мембрані еритроцита, або ферментів його енергетичного забезпечення (спадковий сфероцитоз, спадковий овалоцитоз, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, піруваткінази), інфекцій (грип), отруєнь (гемолітичні отрути).
7. **Апластична анемія.** Зменшення кількості еритроцитів через пошкодження кісткового мозку (напр., унаслідок його опромінення високими дозами радіації).
8. **Сидеробластна анемія.** Рідкісний тип анемії, який зумовлений генетичними причинами.

ПАТОЛОГІЧНО ЗМІНЕНІ ФОРМИ ЕРИТРОЦИТІВ

Анізоцитоз – це лабораторний термін, що позначає значну або помірну зміну метричних параметрів клітин крові, яка є відображенням розвитку патологічних станів або спостерігається як фізіологічний компенсаторний механізм.

Пойкілоцитоз – зміна форми еритроцитів різного ступеня вираженості порівняно з дисковидною, що в нормі є найважливішою ознакою їх патологічної зміни. Розвивається при виражених анеміях і є більш несприятливою ознакою.

Мікросфероцити – специфічні сферичні еритроцити, напр. при хворобі Мінковського–Шоффара.

Серповидні еритроцити – характерні для серповидноклітинної анемії.

Мішенеподібні еритроцити – клітини у формі «мішеней» з центральним розташуванням гемоглобіну (таласемії, гемоглобінопатії, хвороби печінки, дефіцит заліза, постспленектомічні стани).

Акантоцити – еритроцити з нерівномірно розподіленими по поверхні рогоподібними виростами (гемолітична анемія, хвороби печінки, важкі форми спадкового сфероцитоза).

Краплеподібні еритроцити – клітини у формі «краплі» (мієлофіброз, таласемія, важкий дефіцит заліза, мегалобластні анемії).

Овалоцити (еліптоцити) – клітини овальної (еліпсоїдної) форми (спадковий овалоцитоз, мегалобластні анемії).

Стоматоцити («усміхнені» еритроцити) – клітини з центральним просвітленням в формі «рота».

Ехіноцити – еритроцити з рівномірно розподіленими по поверхні шиповидними виростами (артефакт при лужній реакції розчину для пофарбування, уремія, спадковий дефіцит піруваткінази).

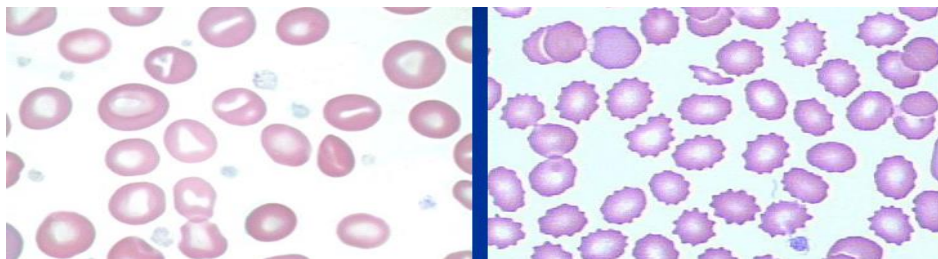


Рис. 8 Стоматоцити. Ехіноцити

ЯКІСНІ ЗМІНИ ЕРИТРОЦИТІВ:

Нормоцити 7,2–8 мкм.

Мікроцити менше 7,0 мкм (спадковий сфероцитоз, залізодефіцитна анемія, таласемія).

Шизоцити – дрібні фрагменти еритроцитів, менше 2,0–3,0 мкм.

Макроцити – більше 8 мкм (новонародженість, макроцитарні анемії, захворювання печінки, дефіцит вітаміну В12 і фолієвої кислоти, злоякісні пухлини, зниження функції щитовидної залози).

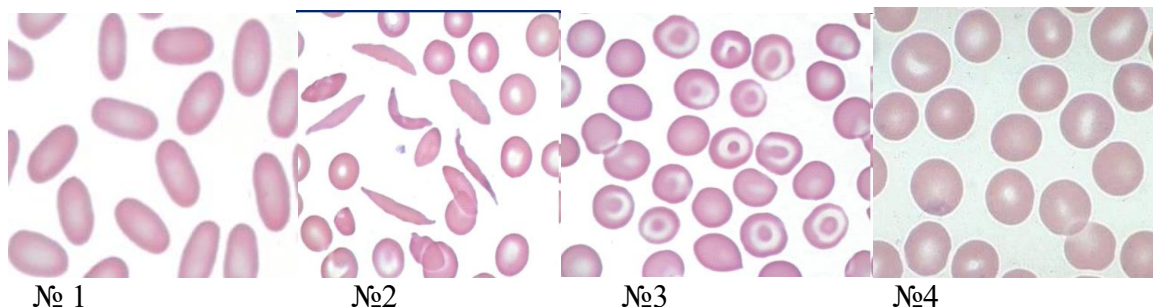
Практична робота №1.

Дослідження та порівняльний аналіз різних патологічно змінених форм еритроцитів.

Мета роботи: визначити функції еритроцитів, візуально відокремлювати різні патологічно змінені форми еритроцитів від нормальних еритроцитів

Для роботи потрібні: фото, отримані за допомогою скануючого електронного мікроскопа

Результат роботи. Морфологія еритроцитів у мазку крові



Висновки: (Визначити норму і види патологічно змінених еритроцитів)

Ситуаційні задачі:

1. У чоловіка 35 років при дослідженні крові виявлено кількість еритроцитів $2,7 \times 10^{12}/л$, вміст ретикулоцитів – 7%. При подальшому огляді у пацієнта була діагностована виразка шлунку, що кровоточить. Після оперативного втручання показники крові нормалізувалися впродовж місяця.

- А. Оцініть рівень еритроцитів та ретикулоцитів у крові.
В. Назвіть імовірні причини змін показників крові у пацієнта.
2. У чоловіка 50 років з поліпом кишки, що кровоточив, впродовж року втрата заліза перевищувала його всмоктування, у результаті чого виникло виснаження депо заліза в організмі.
- А. Як зміниться в крові в порівнянні з нормою кількість еритроцитів, концентрація гемоглобіну, колірний показник, середній об'єм еритроцитів та концентрація еритропоєтину?
В. Опишіть морфологію еритроцитів при такій картині крові.

Рекомендована література

Основна

1. Фізіологія людини. Вільям Ф.Ганонг. Переклад з англ. Львів: БаК, 2002 – 784 с.
2. Фізіологія. За редакцією проф. В.Г.Шевчука. Вінниця: Нова книга, 2012. - 452 с.
3. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology / John E. Hall, Michael E. Hall, 14th ed. Elsevier, Inc, 2021. P.458-476.

Допоміжна

1. Григорова Н. В. Гематологія : навчально-методичний посібник для здобувачів ступеня вищої освіти бакалавра спеціальності «Біологія» освітньо-професійної програми «Біологія». Запоріжжя : ЗНУ, 2020. 80 с.
2. Іонов І. А., Комісова Т. Є., Слюсарєв В. Ф., Шаповалов С. О. Фізіологія крові та внутрішнього середовища: методичні рекомендації. Харків : ЧП Петров В.В., 2017. 48 с.
3. Peter J. Haen (1995), Principles of Hematology (edited by Linda Harris-Young), WCB Publishers, Boston.
4. I.Bernhardt and J.C.Ellory (Eds.) (2003), Red Cell Membrane Transport in Health and Disease, Springer, Berlin.
5. Yoshihito Yawata (2003), Cell Membrane: The Red Blood Cell as a Model, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co.KGaA, Hamburg.
6. Н. Franklin Bunn and Jon C. Aster (2011), Pathophysiology of Blood Disorders: A Lange Medical Book, McGrawHill, NY.

ТЕМА: СИНАПТИЧНІ МЕДІАТОРИ. РОЛЬ МЕТАБОТРОПНИХ ТА ІОНОТРОПНИХ МЕХАНІЗМІВ ПЕРЕДАЧІ НЕРВОВОГО ІМПУЛЬСУ. МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ

Лук'яненко І.А.

Мотивація: вивчення даної теми розвине вміння аналізувати стан медіаторних систем на підставі диференційованих критеріїв, трактувати функції каналів передачі інформації та рівнів організації медіаторних систем на підставі аналізу специфічних параметрів, пояснювати фізіологічні основи методів дослідження медіаторних систем мозку

Питання для самопідготовки студента:

1. Іонотропні та метаботропні рецептори мембрани клітин.
2. Ацетилхолін, його роль в передачі збудження.
3. Глутамат. Клінічні аспекти збільшення його концентрації в позаклітинній рідині в умовах ішемії.
4. Гліцин та його дія на проникність мембран нейронів для іонів хлору. Вплив інгаляційних анестетиків на хлорні канали через ГАМК -В рецептори.
5. Аміноспецифічні системи мозку. Катехоламіни. Серотонін. Механізми їх впливу, ефекти.
6. Роль модуляторів синаптичної передачі. Агоністи і антагоністи.
7. Медіатори запалення. Цитокіни, пірогени, хемокіни, ейкозаноїди, фактори росту, кініни, комплемент, оксид азоту, аміни, антитіла.
8. В чому полягає аналітико-синтетична функція ЦНС? Як нейрони обробляють інформацію, за допомогою яких процесів?
9. Намалуйте схему і поясніть механізм проведення збудження в центральному синапсі.
10. Намалуйте схему і поясніть механізм розвитку постсинаптичного гальмування.
11. Намалуйте схему і поясніть механізм розвитку пресинаптичного гальмування. Яким воно може бути за своїм електрофізіологічним механізмом?
12. Які іонотропні рецептори гіпокампа до глутамату беруть участь у формуванні довготривалої пам'яті. Яка їхня роль?

Зміст теми:

Рецептори мембрани поділяють на іонотропні та метаботропні. **Іонотропні рецептори** – це інтегральні олігомерні білки, які складаються з кількох субодиниць, між якими знаходиться заповнений молекулами води канал. Іонотропні рецептори вибірково змінюють проникність мембрани для конкретного виду іонів. Можуть активуватись іонами, гормонами, нейромедіаторами. Передача сигналу – найшвидша, триває мілісекунди.

Метаботропні рецептори – білкові молекули, що пронизують товщу мембрани з утворенням, як правило, семи гідрофобних трансмембранних спіральних доменів (петель). N – кінець розташований у позаклітинному просторі, C – кінець знаходиться у цитозолі. Ці рецептори зв'язані з різними системами внутрішньоклітинних посередників (G-білок зв'язані рецептори). Утворення комплексу нейромедіатора або БАР з метаботропним рецептором приводить до активації трансдуктора (G-білок), внаслідок чого сигнал передається на системи внутрішньоклітинних посередників (месенджерів), які активують специфічні протеїнкінази і зумовлюють певну біохімічну або функціональну відповідь клітини. Передача сигналу повільніша і розвивається впродовж декількох секунд або хвилин. Різновиди G-білків: Gs – білок підвищує активність мембранного фермента аденілатциклази. Gi-білок знижує активність аденілатциклази. Gq-білок підвищує активність фосфоліпази C. Системи вторинних посередників: 1. Аденілатциклаза – цАМФ. 2. Гуанілатциклаза – цГМФ. 3. Фосфоліпаза C – інозитолтрифосфат. 4. Кальмодулін – іонізований кальцій.

Класифікація гормонів (лігандів) за хімічною природою (Н.А.Юдаєв)

1. Білково – пептидні (3 до 200 аміно-кислотних залишків)

Прості білки (інсулін, пролактин, СТГ, паратгормон);
Складні білки-глікопротеїни (ФСГ, ЛТГ, ТТГ);
Пептиди (АКТГ, глюкагон, вазопресин, окситоцин, ліберини і статини).

2. Похідні амінокислот

Тирозину – тироксин, трийодтиронін, дофамін, адреналін, норадреналін.

Триптофану – мелатонін, серотонін.

Гістидину – гістамін.

3. Похідні ліпідів

Стероїдні – похідні холестерину – кортикостероїди, статеві гормони.

Ейкозаноїди – похідні арахідонової кислоти (ейкозатетраєнової) – простагландини, простацикліни, тромбоксани, лейкотрієни.

Першим відкритим фізіологами нейротрансмітером був ацетилхолін. **Ацетилхолін** – хімічна речовина, естер (ефір) оцтової кислоти і холіну, є нейромедіатором як у периферичній, так і у центральній нервовій системі багатьох живих організмів і людини, медіатор нервово-м'язової передачі. Є збудливим медіатором у головному мозку, стимулює травні залози, що отримують імпульси від парасимпатичної системи, а також є збудливим медіатором симпатичних холінергічних волокон, що іннервують на потові залози. Є гальмівним медіатором для серця, судин. Ацетилхолін міститься у високих концентраціях в синаптичних пухирцях кінцевих кінцевих терміналей нейронів, що його продукують (холінергічні нейрони). Для ацетилхоліну описані нікотиноподібний рецептор і 5 підтипів мускариноподібних. Ацетилхолін знижує активність цАМФ в серці через M2 рецептори. Через M4 рецептори в залозистому епітелії підвищує активність ІФЗ і ДАГ. Нікотиноподібні холінорецептори належать до надродина лігандозалежних йонних каналів. Кожен Н-холінорецептор складається з п'яти субодиниць, що утворюють центральний канал, який у разі активування рецептора проводить Na^+ або інші катіони. Мускариноподібні холінорецептори – це серпантинні рецептори, зв'язані за допомогою G-білків з аденілатциклазою, K^+ каналами або фосфоліпазою C.

Глютамат – головний збуджувальний медіатор, який виділяється нейронами кори великих півкуль головного мозку, стовбура і спинного мозку. Забезпечує 75% передавань збуджувального типу в межах головного мозку. Глютамат взаємодіє як з метаботропними рецепторами, так і з іонотропними, АМПА, NMDA-рецепторами. При взаємодії з метаботропними рецепторами збільшується концентрація внутрішньоклітинних ІФЗ та ДАГ, або зменшується концентрація цАМФ. Ідентифіковано 11 різних субодиниць цих рецепторів, які забезпечують синаптичну пластичність в гіпокампі і мозочку. Нокаут гена одного з цих рецепторів (однієї з форм mGluR1) спричинює значні порушення координації рухів і просторового навчання. Іонотропні рецептори глютамату це лігандозалежні йонні канали, близькі до нікотинових холінорецепторів, а також до ГАМК і гліцинових рецепторів. Ідентифіковано 4 субодиниці АМПА рецепторів, 5 субодиниць кайнатних рецепторів (каїнат – кислота, виділена з морських водоростей), і 6 субодиниць NMDA рецепторів. Через АМПА і NMDA рецептори глютамат бере участь в механізмах довготривалої пам'яті. Механізм довготривалої пам'яті: при взаємодії з NMDA рецепторами відкриваються Ca^{2+} і Na^+ канали, Ca^{2+} і Na^+ входять в нейрон, викликаючи його деполяризацію. При взаємодії з АМПА рецепторами в клітину входить Na^+ , що теж деполяризує мембрану. Ca^{2+} зв'язується з кальмодуліном. Активується аденілатциклаза і збільшується концентрація цАМФ в клітині, що призводить до активації протеїнкінази А. Далі відбувається фосфорилування білка CREB. Далі відбувається експресія генів, синтез мРНК, синтез білків пам'яті, АМПА рецепторів зокрема. Відбувається зміна структури нервової клітини і поведінки. Є докази того, що збуджувальні речовини відіграють важливу роль в ушкодженні головного мозку у разі інсульту. Усування глютамату з позаклітинної рідини головного мозку відбувається переважно за допомогою Na^+ – залежних поглинальних систем нейронів і глії. У випадку закупорювання мозкової артерії клітини гостро ішемізованої ділянки гинуть, а навколишні клітини можуть виживати, проте втрачають здатність утримувати трансмембранний градієнт

Na⁺, завдяки якому відбувається поглинання глутамату. Внаслідок цього глутамат накопичується в позаклітинній рідині до рівня, що спричинює збуджувальне ушкодження і загибель клітин у ділянці навколо інсульту (ішемічна півтінь). У великих концентраціях глутамат є токсичним. Медіатор приєднується до NMDA і АМПА рецепторів та провокує вхід великої кількості Ca, який активує велику кількість різноманітних ферментів (ексайтотоксичність). Запускається ланцюг реакцій, які приводять до некрозу і апоптозу.

Гліцин виділяють нейрони, що опосередковують пряме постсинаптичне гальмування в спинному мозку, а також в стовбурі мозку, в передньому мозку та сітківці.

ГАМК є першим описаним нейротрансмітером, що обумовлює пресинаптичне гальмування в аксо-аксональних синапсах. Діючи через ГАМКа рецептори, ГАМК підвищує проникність мембрани для Cl⁻. ГАМКа рецептори зв'язані з білком гефірином. Діючи через ГАМКв рецептори, підвищує проникність мембрани для K⁺. В ЦНС існують нейрони, в яких активним транспортом підтримується висока концентрація внутрішньоклітинного Cl⁻. При взаємодії ГАМК з ГАМКа рецепторами, відкриваються хлорні канали і хлор виходить на зовнішню поверхню мембрани, викликаючи деполяризацію. Стійка тривала деполяризація, яка досягає максимуму через 15 – 20 мс, триває до 150 мс і викликає інактивацію натрієвих каналів. В цей час збудження по аксону не проходить. ГАМКс рецептори зв'язані з цитоскелетом сітківки за допомогою білка МАП-1В. Інгаляційні анестетики діють на йонні канали, зокрема на ГАМКв і гліцинові рецептори, зумовлюючи посилення провідності для Cl⁻. Бензодіазепін, що має заспокійливу дію, взаємодіє з ГАМКа рецепторами і стимулює хлорну провідність. Барбітурати й алкоголь мають подібну дію.

Модулятори синаптичної передачі. Термін нейромодуляція використовують для чіткого означення несинаптичної дії речовин на нейрони, що змінює їхню чутливість до синаптичного збудження чи гальмування. Нейромодуляція здебільшого зумовлена дією нейропептидів та стероїдів, що циркулюють в крові, а також нейростероїдів, що продукуються в нервовій системі. Наприклад, прогестерон сприяє утворенню мієліну. Медіатори зв'язуються з іонотропними рецепторами. Іонотропні рецептори зосереджені на постсинаптичній мембрані. Модулятори зв'язуються з метаботропними рецепторами, які знаходяться окремо від іонних каналів на будь-якому місці мембрани. Зв'язок модулятора з метаботропним рецептором активує G-білок і запускає каскад біохімічних реакцій усередині клітин. Таким чином змінюється (модулюється) стан клітини. Агоністи синаптичної передачі – це молекули, схожі за структурою з медіатором. Якщо агоніст приєднується до рецептора, це також приводить до передавання сигналу на іонний канал. Вплив агоністів на синапс часто виявляється дуже тривалим і ефективним. Це пояснюється тим, що міцність зв'язування агоніста з рецептором часто сильніша, а системи інактивації не здатні швидко розпізнати агоніст і прибрати його з синаптичної щілини. Антагоністи синаптичної передачі поділяють на конкурентні і неконкурентні. Конкурентні не дозволяють медіатору приєднатись до рецептора. Неконкурентні блокують іонний канал, що також не дозволяє розвинути ефектам медіатора.

Нейрони можуть містити або продукувати два або навіть три трансмітери. Котрансмітерами в такому випадку часто є катехоламін або серотонін плюс поліпептид, або ж поліпептид і ГАМК, або ацетилхолін. Трапляється також суміщення двох поліпептидів або ГАМК з різними катехоламінами або ацетилхоліном. У деяких нейронах стовбура мозку є серотонін, речовина Р та ТРГ. Багато холінергічних нейронів містить ВІП, багато норадренергічних нейронів - АТФ і нейропептид Y.

Медіатори запалення. Запалення – це складна місцева реакція на впливи сторонніх факторів, таких як бактерії, або іноді на сполуки, що утворюються в організмі. Воно передбачає послідовність реакцій з початковим активуванням цитокінів, нейтрофілів, адгезивних молекул, комплементу та IgG. Деяку роль відіграє PAF, сполука, що посилює запальну реакцію. Пізніше приєднуються моноцити та лімфоцити. В ділянці запалення простежується розширення артеріол та збільшення проникності капілярної стінки. Важливу роль у запальній реакції відіграє фактор транскрипції – ядерний фактор NF-kB. Він є

гетеродимером, який в нормі міститься в цитоплазмі клітин в неактивному стані. Цитокині, віруси й оксиданти зумовлюють його рух до ядра, де сполучається з ДНК генів, що кодують численні трансмітери запалення. Внаслідок цього посилюється синтез та виділення трансмітерів. Глюкокортикоїди пригнічують активування NF-kB. Цитокині, що утворюються в разі запалення зумовлюють системні прояви, до яких належать зміни кількості білків гострої фази. Значна кількість із цих білків утворюється в печінці. Збільшення кількості С-реактивного білка активує моноцити і зумовлює подальше утворення цитокинів.

Практична робота №1

Властивості нервових синапсів. Дослідження іррадіація збудження.

Мета: вивчення процесу іррадіації збудження в ЦНС

Обладнання: ножиці, зонд, пінцет, штатив, 0,1%, 1% розчини сірчаної кислоти, 0,1% розчин стрихніну.

Хід роботи:

Підготувати спінальну жабу і зафіксувати її в штативі. Дослід 1. Занурити лапку жаби у розчини соляної кислоти спочатку 0,1%, потім 1% розчин сірчаної кислоти. При цьому також спостерігати за об'ємом рухів, які здійснює жаба у відповідь. Дослід 2. Ввести під шкіру 0,2-0,3 мл 0,1% розчину стрихніну і розмістити її у лоток. Через кожні 2 хвилини перевіряти збудливість, доторкуючись пінцетом до тіла жабки.

Результати роботи:



Рис. 1 Згинання лапки жаби при зануренні в розчин сірчаної кислоти

Досліди	Спостереження
Занурення в 0,1% розчин сірчаної кислоти	Згинання лапки
Занурення в 1% розчин сірчаної кислоти	Згинання всіх лапок
Введення стрихніну	виникають окремі здригання, які посилюються з часом, переходячи в судоми усіх скелетних м'язів

Висновки:

А) Зробити висновки про механізми розвитку іррадіації. Чим іррадіація збудження відрізняється від реакції жабки на стрихнін.

Б) Намалювати схему дивергенції, що лежить в основі іррадіації.

Ситуаційні задачі:

1. Пацієнта з маніакально-депресивним розладом лікують літієм, що уповільнює перетворення фосфатів інозиту і похідних фосфатидилінозиту в клітинах. На яку протеїнкіназу впливає цей препарат?
2. Чи може розвинути процес гальмування у ЦНС внаслідок призначення пацієнту з гіпертонічною хворобою препарату верапаміл, що блокує кальцієві канали плазматичної мембрани судин? Обґрунтуйте відповідь.

Рекомендована література

Основна:

1. Фізіологія людини. Вільям Ф.Ганонг. Переклад з англ. Львів: БаК, 2002 – 784 с.
2. Фізіологія. За редакцією проф. В.Г.Шевчука. Вінниця: Нова книга, 2012. - 452 с.
3. Ganong's Review of Medical Physiology 25th ed. McGraw-Hill Education. 2016. – 750 p.
4. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. John E. Hall, 13th ed. Elsevier Inc. 2016. – 1168 p.

Допоміжна

1. Медична фізіологія за Гайтоном і Голлом: підручник: пер. з англ. 14-го вид.: у 2 т. Т.1 / Джон Е. Голл, Майкл Е. Голл; наук. ред. укр. вид. Степан Вадзюк; наук. ред. пер.: Катерина Тарасова, Ігор Міщенко. — К.: ВСВ «Медицина», 2022. — xiv, 634 с.
2. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. John E. Hall, Michael E. Hall, 14th ed. Elsevier Inc. 2021. – 1085 p.- P.599-623.
3. Ganong's Review of Medical Physiology 25th ed. McGraw-Hill Education. 2016. – 750 p.
4. Клінічна фізіологія. В.І.Філімонов. Підручник для студентів вищих медичних закладів IV рівня акредитації. – К: ВСВ «Медицина», 2013. – 736с.
5. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: посібник. Абул К. Аббас, Ендрю Г. Ліхтман, Шив Піллай. – К.: ВСВ «Медицина», 2020.- 328с.

ТЕМА: РОЛЬ ГОРМОНІВ У РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІОНУВАННЯ КЛІТИН

Виноградова-Аник О.О.

Мотивація: вивчення механізмів дії гормонів різної хімічної природи на клітину дасть можливість встановлювати шляхи функціонування клітин та тканин-мішеней, відслідковувати взаємозалежність регуляції гормонів у контурах гуморальної регуляції та встановлювати шляхи корекції таких порушень

Питання для самопідготовки студента

1. Дайте визначення наступним міжклітинним сигнальним речовинам: гормони, гістогормони, нейромедіатори, нерофмодулятори
2. Класифікуйте гормони за будовою, походженням та за ієрархією
3. Визначте фізіологічні властивості гормонів та їх шляхи впливу на клітини-мішені для пептидних, стероїдних, тиреоїдних гормонів.
4. Зробіть порівняльну характеристику нервових та гуморальних механізмів регуляції функцій організму (носії інформації, спосіб та шляхи передачі сигналу)
5. Що таке гормони APUD-системи та які їх властивості?
6. Які механізми закладені в основу регуляції секреції гормонів?

Зміст теми:

Усі міжклітинні сигнальні речовини можна розділити на три групи:

- а) гормони - регулятори, що утворюються ендокринними клітинами і потрапляють до клітин-мішеней через кров;
- б) нейромедіатори — сполуки, що передають сигнал у синапсах від пресинаптичного закінчення до постсинаптичної мембрани;
- в) гістогормони (т.зв. цитокіни і фактори росту) - регулятори, що виділяються неендокринними клітинами у позасудинний простір і мають місцеву дію.

Гормонпродукуючі структури поділяються на чотири типи:

- 1) центральні ендокринні органи:
 - а) гіпоталамус; б) гіпофіз та в) епіфіз;
- 2) периферичні ендокринні залози:
 - а) щитовидна; б) паращитовидні; в) надниркові залози (що містять по суті дві залози - у вигляді кіркової та мозкової речовини);
- 3) органи, що поєднують ендокринні та неендокринні функції:
 - а) тимус, б) підшлункова залоза, в) нирки, г) гонади, д) плацента, е) серце
- 4) Поодинокі гормонпродукуючі клітини (складають дифузну ендокринну систему) - ендокринні клітини в різних відділах.

Незалежно від хімічної структури, місця біосинтезу та секреції всім гормонам притаманна низка загальних властивостей: 1) висока біологічна активність – гормони чинять свій вплив у дуже малих концентраціях (10⁻⁶ – 10⁻¹² моль/л); 2) специфічність дії – кожний гормон викликає строго специфічні реакції в органах і тканинах або шляхом зміни активності чи кількості ферментів або шляхом зміни швидкості транспорту речовин через мембрани клітин; 3) дистантність дії – гормони чинять свій вплив на метаболізм органів і тканин, перебуваючи на певній відстані від них; 4) висока вибірковість дії – гормони впливають лише на ті органи-мішені, клітини яких мають специфічні для них рецептори білкової природи та внутрішньоклітинні посередники; 5) синтез і виділення більшості гормонів в організмі регулюється впливом ЦНС, гормони місцевої дії регулюються іншими гормонами; 6) усі ендокринні залози та синтезовані ними гормони становлять єдину систему, регуляція якої здійснюється за допомогою механізмів прямого та зворотного зв'язку.

Залежно від ступеня впливу гормону на їх біологічні властивості, розрізняють гормонозалежні та гормоночутливі клітини. Прикладом *гормонозалежних структур* є тканини периферійних ендокринних залоз (щитоподібної, кори надниркових залоз) відносно

дії тропних гормонів гіпофізу (ТТГ та АКТГ, відповідно). **Гормоночутливими** є клітини органів, що реагують на дію інсуліну, який контролює в них обмін глюкози, ліпідів та амінокислот (клітини м'язів, жирової тканини, лімфоїдної системи).

Класифікація гормонів

За хімічною природою та механізмом дії:

1. Амінокислотні та білково-пептидні гормони, механізм дії: мембранний позаклітинний (адреналін, глюкагон, тропні гормони гіпофізу, вазопресин, окситоцин, паратгормон, кальцитонін та ін.)
2. Гормони ліпідної природи, механізм дії: цитозольний внутрішньоклітинний (тиреоїдні, статеві, гормональні форми вітамінів D3 та А, кортикостероїди.)
3. Похідні амінокислот (тиреоїдні гормони), механізм дії: взаємодіють з рецепторами ядра

Таким чином, можна виділити основні механізми дії гормонів, залежно від хімічної структури:

А. Білкові гормони, катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін) і простагландини відносяться до групи гормонів, для яких рецептори розміщені на плазматичних мембранах клітин, при утворенні гормон-рецепторного комплексу (ГР), активуються вторинні месенджери.

Мембранні рецептори є інтегральними компонентами плазматичних мембран. Зв'язок гормону з відповідним рецептором характеризується високою афінністю, тобто високим ступенем спорідненості рецептора до гормону.

Біологічний ефект гормонів, які взаємодіють з рецепторами, що локалізовані на плазматичній мембрані, здійснюється за участю вторинного месенджера (посередника, передавача). В свою чергу, залежно від природи вторинного посередника, гормони поділяють на наступні групи: 1) гормони, які діють при участі циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ); 2) гормони, які діють при участі циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ); 3) гормони, які використовують в якості вторинного посередника іонізований кальцій (Ca^{2+}) або (і) фосфатидилінозидидів; 4) гормони, які діють шляхом стимулювання каскаду кіназ і фосфатаз (рис.1):

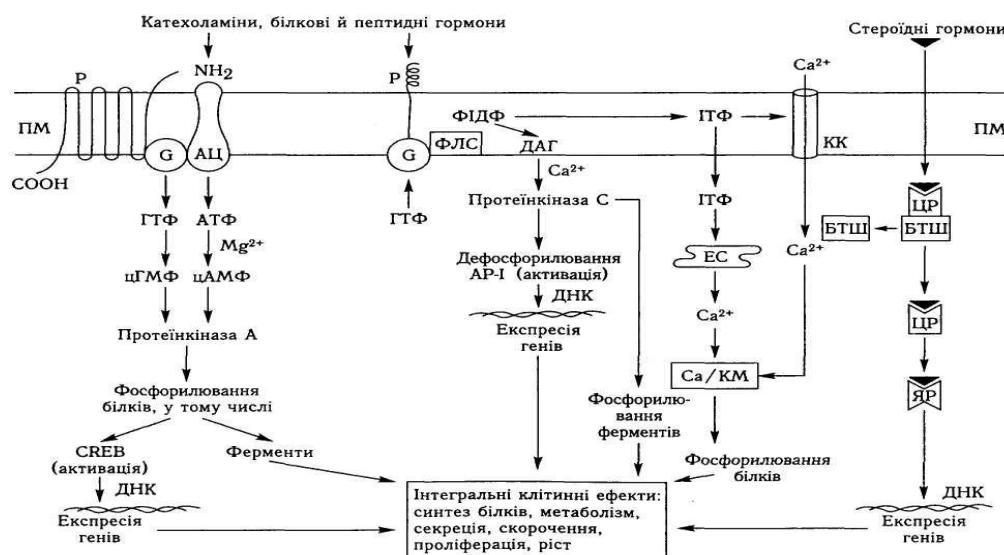


Рис.1. Клітинно-молекулярні механізми дії гормонів (Взято з Залози внутрішньої секреції та обмін речовин: Опорний конспект лекцій / Уклад. Швайко С.Є., та ін– Луцьк, 2009. – 74 с.):

COOH – карбоксильний радикал; ПМ – плазмолема; Р – рецептор; ЦР – цитоплазматичний рецептор; ЯР – ядерний рецептор; G – G-білок; АЦ – аденілатциклаза; АТФ – аденозинтрифосфат; цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат; цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат; ГТФ – гуанозинтрифосфат; ФЛС – фосфоліпаза С; ФІДФ – фосфоінозитолдифосфат; ІТФ –

інозитолтрифосфат; ДАГ – діацилгліцерол; КК – кальцієвий канал; АР-1 – активуючий протеїн; ЕС – ендоплазматична сітка; БТШ – білок теплового шоку; КМ – кальмодулін; ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота; CREB – цАМФ-залежний регуляторний транскрипційний білок

Гормони даної групи взаємодіють з рецепторами, які розміщені на поверхні клітини, а кінцевим ефектом дії цих гормонів може бути скорочення м'язів, підсилення ферментних процесів, наприклад, глікогенолізу, підвищення синтезу білка, підвищення секреції тощо.

В основі всіх цих випадків лежить процес фосфорилювання білків-регуляторів, перенесення фосфатних груп від АТФ до гідроксильних груп серину, третніну, тирозину, білка. Цей процес всередині клітини здійснюється за участі ферментів-протеїнкіназ. У клітині протеїнкіназа знаходиться в неактивному стані. Активація протеїнкіназ здійснюється після приєднання гормонів до відповідних рецепторів, які розміщені на мембрані. Активована протеїнкіназа викликає фосфорилювання, яке призводить до кінцевого фізіологічного ефекту, наприклад, під впливом АКТГ клітини наднирників продукують у великій кількості глюкокортикоїди, а під впливом адреналіну в м'язовій клітині, яка містить β -адренорецептори, відбувається активація кальцієвої помпи та розслаблення м'язової клітини.

Б. Мембранний механізм дії гормонів без участі вторинних посередників.

Існують гормони (наприклад, інсулін, інсуліноподібні фактори росту (ІФР-1, ІФР-2), які мають мембранний механізм дії, але передача сигналу здійснюється без участі вторинних посередників. Зв'язуючись із рецепторами на поверхні плазматичних мембран адипоцитів, інсулін змінює їх проникність для низки метаболітів (глюкози, амінокислот) та іонів. Така зміна проникності мембрани відбувається внаслідок зв'язування гормону з її транспортними системами, що спричинює або зміну конформації транспортних білків (внаслідок фосфорилювання) або збільшення кількості білків-переносників, які містяться всередині клітини, а під впливом гормону переміщуються в плазматичну мембрану.

В. Стероїдні гормони транспортуються в крові у зв'язаному з білками стані та лише незначна їх частина знаходиться у вільній формі. Гормон, який знаходиться вільній формі, здатний взаємодіяти з мембраною клітини та проходить через неї в цитоплазму, де зв'язується з цитоплазматичним рецептором, який відрізняється високою специфічністю. На сьогодні ідентифіковані рецептори до естрадіолу, естрогенів, прогестерону, глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, тироїдних гормонів та ін. Рецептори стероїдних гормонів містять 4 домени (домен – ділянки одного поліпептидного ланцюга, в яких інтенсивно спіралізовані частини утворюють глобули; у таких білках глобулярні ділянки чергуються з фібрилярними; вважають, що домени є молекулярною основою формування центрів біологічно активних білків (ферментів, гормонів, антитіл тощо)

Існують відомості, що стероїди спочатку зв'язуються специфічними білками мембрани клітини, які транспортують їх до цитоплазматичного рецептора або, обминувши їх, безпосередньо до рецепторів ядра.

Стероїдні гормони легко проникають у середину клітини через поверхневу плазматичну мембрану внаслідок своєї ліпофільності та взаємодіють у цитозолі зі специфічними рецепторами. В цитозолі утворюється комплекс „гормон–рецептор, який рухається до ядра, де розпадається та вступає у взаємодію з ядерним хроматином. В результаті цього відбувається взаємодія з ДНК, а потім – індукція матричної ДНК.

Отже, перший етап дії стероїдних гормонів – активація процесу транскрипції. Одночасно відбувається активація РНК-полімерази, яка здійснює синтез рибосомальної РНК (рРНК), за рахунок чого утворюється додаткова кількість рибосом, які зв'язуються з мембранами ендоплазматичного ретикулуму та утворюють полісоми.

Внаслідок такого комплексу подій (транскрипції та трансляції) після 2–3-х годин після дії стероїду спостерігається посилений синтез індукованих білків. У одній клітині стероїд впливає на синтез не більше 5–7 білків; в деяких випадках викликаючи індукцію синтезу одного білка та репресію синтезу іншого, що пояснюється неоднорідністю рецепторів даного стероїду.

Г. Тиреоїдні гормони (тироксин – Т4 та трийодтиронін – Т3), як і стероїдні, легко дифундують через ліпідну клітинну мембрану та зв'язуються внутрішньоклітинними білками. За іншими даними, тиреоїдні гормони взаємодіють з рецептором на плазматичній мембрані, де утворюють комплекс з білками, утворюючи так званий внутрішньоклітинний пул тиреоїдних гормонів. Біологічна дія, в основному, здійснюється трийодтироніном, тоді як тироксин дейдується, перетворюючись в Т3. Останній зв'язується з рецептором ядра.

Якщо стероїд-цитоплазматичний комплекс транслокується в ядро клітини, то тироїд-цитоплазматичний комплекс спочатку дисоціює і Т3 безпосередньо зв'язується рецепторами ядра, які характеризуються високою спорідненістю з ним. Крім того, високо споріднені рецептори до Т3 виявлені і в мітохондріях.

Тиреоїдні гормони регулюють синтез білка на рівні транскрипції; їх дія проявляється через 12–24 годин та може бути блокована введенням інгібіторів синтезу РНК. Попри внутрішньоклітинну дію, тиреоїдні гормони стимулюють транспорт глюкози та амінокислот через клітинну мембрану, безпосередньо впливаючи на активність деяких ферментів, що локалізовані в мембрані.

Таким чином, специфічна дія гормонів проявляється лише після утворення його комплексу з відповідним рецептором. В результаті процесів по розпізнаванню, комплексуванню та активуванню рецептора, останній генерує ряд вторинних месенджерів, які викликають послідовний ланцюг пострецепторних взаємодій, що закінчуються проявом специфічного біологічного ефекту гормону.

Важливо відмітити, що кількість рецепторів одного і того ж типу варіює та регулюється певними шляхами. Можлива регуляція за рахунок зміни синтезу рецепторів. Наприклад, при вагітності у жінок істотно змінюється концентрація окситоцинових, серотонінових, холіно- та адренорецепторів. Концентрація рецепторів на поверхні клітини залежить також від рівня гормонів. При підвищенні вмісту гормону у крові кількість рецепторів до нього знижується (цим ніби відбувається зниження чутливості клітини до гормону, що знаходиться у надлишковій кількості) і навпаки – якщо рівень гормону в крові знижується, то концентрація рецепторів для цього гормону зростає, підвищується чутливість клітини до даного гормону.

Для взаємодії гормону з рецептором важлива його спорідненість з останнім. Ця величина також може модулюватись: наприклад, при закисленні середовища з рН від 7,4 до 7,0 зв'язування інсуліну з інсуліновими рецепторами знижується на 50%.

Деякі гормони можуть впливати на кількість не лише „власних рецепторів, але й рецепторів до іншого гормону. Так, прогестерон зменшує, а естрогени збільшують кількість рецепторів одночасно і до естрогенів, і до прогестерону. Встановлено також, що „порожні рецептори” мають високу спорідненість з гормоном; а якщо рецептори зайняті, то їх спорідненість з гормоном знижується.

Спорідненість з гормоном, або кількість функціонально активних рецепторів, може регулюватися (зокрема, в умовах патології) за рахунок появи аутоантитіл до специфічних рецепторів. Прикладом може бути той факт, що при деяких формах цукрового діабету, незважаючи на досить високий рівень інсуліну в крові, часто трапляється функціональна недостатність інсулярного апарату – частина інсулінових рецепторів окупована антитілами.

Таким чином, зниження чутливості до гормону може бути зумовлена наступними механізмами:

- зменшенням афінності рецептора внаслідок впливу інших гормонів та гормоно-рецептивних комплексів;
- зниженням кількості функціонуючих рецепторів в результаті їх вивільнення з мембрани у міжклітинний простір;
- інактивацією рецептора внаслідок конформаційних змін; руйнуванням рецепторів шляхом підвищення активності протеаз або деградацією гормоно-рецептивного комплексу під впливом ферментів;
- пригніченням синтезу нових рецепторів.

Регуляція синтезу гормонів

Регуляція гормонів в організмі — це складний процес, який забезпечує підтримання гомеостазу. Вона здійснюється завдяки кільком механізмам, зокрема:

1.Негативний зворотний зв'язок

Це основний механізм регуляції гормонів. Коли рівень певного гормону досягає достатньої концентрації, він впливає на ендокринні залози, знижуючи чи припиняючи його подальшу продукцію. Прикладом є регуляція тиреоїдних гормонів: підвищений рівень трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4) може знижувати виділення тиреотропного гормону (ТТГ) з гіпофіза

2.Позитивний зворотний зв'язок

Цей механізм рідший, але теж має місце. У випадку позитивного зворотного зв'язку, вивільнення одного гормону стимулює виробництво іншого. Прикладом є процес пологів: окситоцин стимулює скорочення матки, що веде до викиду ще більшої кількості окситоцину.

Порівняльна характеристика нервової та гуморальної регуляції діяльності клітин:

	Нервова регуляція	Гуморальна регуляція
Механізм дії	Використовує нервові імпульси для передачі сигналів між нервовими клітинами. Швидка реакція на подразники через електричні сигнали. Нервові волокна безпосередньо контактують із ефektorними органами (м'язами або залозами) через синапси.	Використовує гормони, які вивільняються в кров і розносяться по всьому організму. Дія на клітини через рецептори, які можуть бути далеко від місця їх виробництва.
Швидкість дії	Дуже швидка (мілісекунди), що дозволяє організму швидко реагувати на зміни в навколишньому середовищі	хвилини, години
Тривалість дії	Короткочасна; реакції зазвичай закінчуються відразу після завершення стимулу.	Від кількох хвилин (катехоламіни) до кількох днів (тиреоїдні гормони)
Точність сигналу	Висока точність дії на певні групи клітин або органи	гормони діють за принципом «усім, хто почує» на всі клітини з відповідними рецепторами, що може призводити до різнобічних ефектів

APUD-система

APUD-система (абр. англ. слів: Amine — амін, Precursor — попередник, Uptake — поглинання, утилізація, Decarboxylation — декарбоксилювання), також відома як дифузна нейроендокринна система — це група клітин, які мають спільне походження в ембріогенезі і здатні синтезувати, накопичувати та виділяти біогенні аміни та/або пептидні гормони. Ці клітини розподілені по різних органах та тканинах і виконують різноманітні функції, такі як ендокринну, нейрокринну та паракринну регуляцію. APUD-система є важливим зв'язком між

нервовою та ендокринною системами, сприяючи підтримці гомеостазу в організмі та має спільне ембріональне походження із ними. Клітини системи розподілені по різних органах і тканинах, таких як легені, шлунок, підшлункова залоза, тиреоїдна залоза та інші. Біологічно активні сполуки, що утворюються в клітинах APUD-системи, також можуть виділятися нервовими закінченнями, оскільки вони локалізовані в ЦНС і периферичній нервовій системі (гліальних клітинах й нейробластах), в гіпоталамусі, гіпофізі, периферичних гангліях автономної нервової системи, мозковій речовині надниркових залоз, пара гангліях.

Як правило, кожна клітина системи APUD виділяє який-небудь один медіатор або гормон. Однак деякі клітини одночасно секретують і медіатор, і гормон. APUD-клітини синтезують біогенні аміни (наприклад, серотонін, адреналін) та/або пептидні гормони (наприклад, соматостатин, гастрин), які у свою чергу можуть виділятися в кров або локально діяти в тканинах.

Ендокринна функція APUD-клітин: регулюють обмін речовин, впливаючи на інші клітини через гормони. Нейрокринна функція: Вони можуть виділяти біологічно активні сполуки в синапсах, взаємодіючи з нервовими клітинами. Паракринна функція: APUD-клітини впливають на сусідні клітини безпосередньо в тканинах. Деякі клітини можуть відповідати на нервові сигнали, секретуючи гормони.

Дефекти в APUD-системі можуть призвести до різних захворювань, таких як нейроендокринні пухлини. При пухлинній трансформації клітин секреція медіаторів і гормонів APUD-клітинами стає нерегульованою, а спектр речовин, що секретуються, може змінюватися найнесподіванішим чином. Наприклад, пухлинні островкові клітини підшлункової залози *in vitro* можуть спочатку секретувати інсулін, потім холецистокінін або гастрин і, нарешті, глюкагон.

Загалом, APUD-система є складною мережею клітин, яка впливає на багато аспектів фізіологічних функцій.

Практична робота №1 Вивчення внутрішньоклітинних механізмів дії гормонів за участю вторинних посередників

Мета роботи:

Вивчити внутрішньоклітинні механізми дії гормонів за участі вторинних посередників

Матеріали : Схема, що ілюструє метод радіоізотопного імпульсного мічення

Хід роботи:

Використовуючи матеріали посібника та навчальне відео заповнити таблицю

	цАМФ система	Фосфо-інозитольна система	Арахідонов а система	цГМФ система	Тирозинкі назна система
<i>Первинний месенджер:</i> <i>Гормон</i>	АКТГ, Натрійуретичний гормон, кортикотропін, Кальцитонін, ФСГ, ЛГ, Меланоцитстимулюючий гормон, Глюкагон, Паратгормон, ТТГ, Вазопресин	Ангіотензин II, Гонадотропін, Соматолібкрин Окситоцин, Тиріоліберин	Простагландини	Натрій-уретичний гормон, Окис азоту, Серотонін, брадикінін	Інсулін,інсуліно-подібні фактори
<i>Перетворюю</i>					

вач сигналу					
Первинний ефектор					
Вторинний месенджер					
Вторинний ефектор					

Висновки: (зазначити який шлях є найбільш поширеним у внутрішньоклітинній сигналізації. Пояснити від чого залежить специфічність дії гормонів та широкий спектр ефектів якщо систем вторинних месенджерів і ефекторів значно менше, аніж гормонів)

Практична робота №2. Визначення впливу інсуліну на вуглеводний обмін та розрахунок індексу НОМА

Мета: Вивчити вплив інсуліну на вуглеводний обмін за допомогою визначення рівня глюкози та інсуліну в крові та розрахунку індексу НОМА.

- Інсулін— гормон, що виробляється бета-клітинами підшлункової залози, відповідає за регуляцію вуглеводного обміну, сприяючи всмоктуванню глюкози клітинами.
- Глюкоза— найважливіший енергетичний субстрат для організму.
- Пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) використовується для оцінки толерантності до глюкози і є важливим діагностичним критерієм для виявлення цукрового діабету та предіабету. ПГТТ проводиться у кілька етапів:

Підготовка пацієнта: Перед тестом пацієнт має дотримуватись нормальної дієти, що містить не менше 150 г вуглеводів на день, протягом принаймні 3 днів перед тестом. Тест проводять натщесерце (після нічного голодування, не менше 8-10 годин).

Вимірювання цукру натщесерце: Спочатку вимірюють рівень глюкози у венозній крові натщесерце. Введення глюкози: Пацієнт отримує розчин, що містить 75 г глюкози, розчинену в 300 мл води (для дорослих). Вимірювання рівня глюкози: Через 2 години після прийому глюкози знову вимірюють рівень глюкози у венозній крові.

- Глікозильований гемоглобін (HbA1c) є важливим тестом для моніторингу рівня глюкози в крові у пацієнтів з діабетом. Він відображає середній рівень глюкози в крові за останні 2-3 місяці, оскільки глюкоза зв'язується з гемоглобіном в еритроцитах, формуючи глікозильований гемоглобін.

- Індекс НОМА (Homeostasis Model Assessment) використовується для оцінки функції бета-клітин та інсулінорезистентності.

Хід роботи:

Оцінити показники крові, надані у таблиці для обстежуваних. Розрахувати індекс НОМА-IR за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \text{Інсулін (мкОд/мл)} \times \text{Глюкоза (ммоль/л)}^{22.5}$$

Зробити висновки

	Обстежуваний №1 Жінка, 24 роки	Обстежуваний №2 Чоловік, 45 років	норма
Глюкоза (ммоль/л) у плазмі венозної крові натщесерце	4,3	6,9	>4,0 - <6,1 ммоль/л

Інсулін (мкОд/мл) у плазмі венозної крові натщесерце	5	20	2,6 до 24,9 мкОд/мл
Пероральний глюкозо- толерантний тест (через 2 години після прийому 75 г глюкози)	6,9	8,5	<7,8 ммоль/л
Глікозильований гемоглобін HbA1c,	4,5	6,9%	<6,5%
HOMA-IR			<2,7

*норми відповідно Наказу Міністерства охорони здоров'я 21 грудня 2012 року № 1118
https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpmd.pdf

Висновки: (1.Оцініть отримані результати розрахунку 2.Опишіть схему молекулярного механізму внутрішньоклітинної передачі гормонального сигналу інсуліну. 3.Обговоріть можливі клінічні наслідки для людей з інсулінорезистентністю).

Ситуаційні задачі

1.Створіть схему-послідовність аденілатциклазного шляху мобілізації глікогену і нейтрального жиру при взаємодії адреналіну з β -рецепторами.

2.Була виявлена нова молекула-антагоніст, яка зв'язується з мембранними циторекцепторами і блокує їх. Який ефект матиме цей антагоніст на дію тестостерону та кортизолу?

3.У чоловіка 45 років діагностовано цукровий діабет другого типу і призначено застосування інсуліну. Що може лежати в основі розвитку інсулінорезистентності? Чи зміниться з часом вироблення власного інсуліну?

4.Жінка 25 років після народження дитини впродовж 3-ох років не припиняє грудне (природне) вигодовування дитини. Який гормон контролює лактацію? За яким принципом відбувається регуляція секреції цього гормону? Як змінюється його концентрація при лактації? На які процеси в організмі, окрім лактації, ще впливає цей гормон?

5.Напад бронхіальної астми (задуха, викликана зменшенням просвіту бронхів) вдалося перервати аерозольним введенням Сальбутамолу (агоніст бета2-адренорецепторів). Яким є можливий механізм терапевтичної дії Сальбутамолу в даному випадку? Намалюйте схему активації бета 2 адренорецепторів за участі вторинних посередників.

Рекомендована література

Основна

1. Фізіологія людини. Вільям Ф.Ганонг. Переклад з англ. Львів: БаК, 2002 – 784 с.
2. Фізіологія. За редакцією проф. В.Г.Шевчука. Вінниця: Нова книга, 2012. - 452 с.
3. Ganong's Review of Medical Physiology 25th ed. McGraw-Hill Education. 2016. – 750 p.
4. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. John E. Hall, 13th ed. Elsevier Inc. 2016. – 1168 p.

Додаткова

1. Клінічна фізіологія. В.І.Філімонов. Підручник для студентів вищих медичних закладів IV рівня акредитації. – К: ВСВ «Медицина», 2013. – 736с.

2. Александрова К. В. Класифікація, властивості та механізми дії гормонів. Роль гормонів у контролі гомеостазу організму людини : навч.- метод. посіб. з дисципліни «Біологічна хімія» для викладачів / К. В. Александрова, Д. М. Сінченко, С. В. Левіч. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. – 74 с.
3. Tse LH, Wong YH. GPCRs in autocrine and paracrine regulations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:428. doi: 10.3389/fendo.2019.00428.
4. Padmanabhan V, Cardoso RC. Neuroendocrine, autocrine, and paracrine control of follicle-stimulating hormone secretion. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;500:110632. doi: 10.1016/j.mce.2019.110632.
5. Zaccolo M, Zerio A, Lobo MJ. Subcellular organization of the cAMP signaling pathway. *Pharmacol Rev*. 2021;73(1):278-309. doi: 10.1124/pharmrev.120.000086
6. Резніков ОГ. Нові парадигми в фізіології ендокринної системи. *Вісник НАН України*. 2004;(10):23-32.
7. Залози внутрішньої секреції та обмін речовин: Опорний конспект лекцій / Уклад Швайко С.Є., Пикалюк В.С., Дмитроца О.Р., Шевчук Т.Я., Поручинська Т.Ф., Поручинський А.І., Комшук Т.С. – Луцьк, 2009. – 424 с.