

И.М. Рослый  
М.Г. Водолажская

# ПРАВИЛА ЧТЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

*3-е издание*



МЕДИЦИНСКОЕ  
ИНФОРМАЦИОННОЕ  
АГЕНТСТВО

И.М. Рослый, М.Г. Водолажская

**Правила чтения  
биохимического анализа**

**Руководство для врача**

*Третье издание, исправленное и дополненное*



Медицинское информационное агентство  
Москва  
2020

**Библиотека Медика:**



**@umniy Medik**

УДК 61:577.1  
ББК 28.707.2  
P75

**Рослый, И.М.**

**P75** Правила чтения биохимического анализа : Руководство для врача / И.М. Рослый, М.Г. Водолажская. — 3-е изд., испр. и доп. — Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2020. — 112 с. : ил.

ISBN 978-5-907098-31-2

Руководство предназначено врачу любой специальности. Изучение медицинской биохимии читателю предложено начать с отбора и врачебного осмысления той информации из фундаментальной биохимии, которая необходима врачу для практического использования в конкретной ситуации с конкретным пациентом. Одновременно эта информация должна дать ориентиры на глубинное (вплоть до молекулярного уровня) понимание патологии с учетом основных биохимических процессов, которые более известны в теории как патогенетические механизмы и редко упоминаются (хотя непременно должны упоминаться) в практике врача.

Семнадцать правил чтения биохимического анализа представлены в виде текста, цветных иллюстрированных схем, кратких формул и комментариев, что делает медицинский курс доходчивым для широкого круга читателей: студентов медицинских университетов, академий, факультетов, врачей, научных сотрудников, абитуриентов. Книга адаптирована для любознательного человека, который интересуется собственным организмом, хочет иметь современные научные представления о самом себе.

Руководство подготовлено главным научным сотрудником НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, ведущим научным сотрудником ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, д.м.н. Игорем Михайловичем Рослым.

УДК 61:577.1  
ББК 28.707.2

ISBN 978-5-907098-31-2

© Рослый И.М., Водолажская М.Г., 2020  
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2020

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

## Содержание

Сокращения .....	4
Предисловие (обращение к врачу) .....	5
<b>Правило 1.</b> Введение в медицинскую биохимию .....	7
<b>Правило 2.</b> Ферменты крови для биохимического анализа .....	15
<b>Правило 3.</b> АСТ и переаминирование .....	20
<b>Правило 4.</b> АЛТ. Глюкозо-аланиновый шунт .....	23
<b>Правило 5.</b> Биологический смысл работы двух трансаминаз: АСТ и АЛТ .....	30
<b>Правило 6.</b> ГГТ — фермент мембранного транспорта аминокислот .....	35
<b>Правило 7.</b> Показатель общего белка крови .....	40
<b>Правило 8.</b> Молекулярные процессы реализации генотипа в фенотипе и их нарушения .....	42
<b>Правило 9.</b> Строение белков как иллюстрация их структурно-функциональной роли в формировании живых систем .....	46
<b>Правило 10.</b> Альбумины, мочевины и креатин — показатели катаболизма .....	53
<b>Правило 11.</b> Роль аминокислот в обеспечении церебральных процессов при нормальной активности головного мозга .....	57
<b>Правило 12.</b> Основные ферменты крови .....	66
<b>Правило 13.</b> Что важно знать врачу о холестерине .....	72
<b>Правило 14.</b> Щелочная фосфатаза .....	78
<b>Правило 15.</b> Лактатдегидрогеназа .....	80
<b>Правило 16.</b> Креатинфосфокиназа .....	83
<b>Правило 17.</b> Энергетический обмен .....	85
<b>Правило 18.</b> Алгоритм биохимического анализа, производимого врачом .....	91
<b>Правило 19.</b> Интеграция метаболических и энзимологических показателей («энзимо-метаболический веер») .....	97
<b>Правило 20.</b> Гомеокинез .....	102
Литература .....	105
Указатель иллюстраций .....	110



## Сокращения

<b>АДФ</b>	— аденозиндифосфат, аденозиндифосфорная кислота
<b>АЛА</b>	— аланин
<b>АЛТ</b>	— аланинтрансаминаза
<b>АСП</b>	— аспарагиновая кислота
<b>АСТ</b>	— аспартаттрансаминаза
<b>АСТ/АЛТ</b>	— соотношение активности аспартаттрансаминазы к активности аланинтрансаминазы
<b>АТФ</b>	— аденозинтрифосфат, аденозинтрифосфорная кислота
<b>Ацетил-КоА</b>	— ацетилкоэнзим А
<b>БЛП</b>	— безлинопротеиновая плазма
<b>ГАМК</b>	— гамма-аминомасляная кислота
<b>ГАШ</b>	— глюкозо-аланиновый шунт
<b>ГБД</b>	— гидроксibuтиратдегидрогеназа
<b>ГГТ</b>	— гамма-глутамилтрансфераза или гамма-глутамилтранспептидаза
<b>КФК</b>	— креатинфосфокиназа
<b>ЛДГ</b>	— лактатдегидрогеназа
<b>ЛК</b>	— лимонная кислота
<b>МЕ</b>	— международная единица
<b>НАД</b>	— никотинамидадениндинуклеотид
<b>ПВК</b>	— пировиноградная кислота
<b>ПТИ</b>	— пищевая токсикоинфекция
<b>СДГ</b>	— сукцинатдегидрогеназа
<b>ТГ</b>	— термогенез
<b>ЦТК</b>	— цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса, цикл лимонной кислоты
<b>ФАД</b>	— флавинадениндинуклеотид
<b>ФК</b>	— фосфорная кислота
<b>ЩУК</b>	— щавелевоуксусная кислота
<b>ЩФ</b>	— щелочная фосфатаза

## Предисловие (обращение к врачу)

Ни у кого не вызывает сомнений, что клиническое мышление врача должно быть совершенным. Для этого его надо упорно формировать и одним из серьезных препятствий в данном направлении является неспособность адекватно оценить результаты биохимического анализа крови, других биологических жидкостей и тканей. Врачи призваны особенно глубоко разбираться в метаболическом, физиологическом смысле биохимических изменений, протекающих в организме больного. Врач должен овладеть искусством чтения биохимического анализа по всей молекулярно-организменной вертикали, от молекулы до любой сложной формы поведения человека, а не замыкаться на одном или нескольких показателях, укладывая их в прокрустово ложе общепринятого шаблона. Этому же — метаболической оценке результатов биохимического анализа крови — необходимо учиться постоянно.

Врачу необходимо грамотно и корректно заказать, оценить и использовать в практике прежде всего доступные биохимические показатели. Этому можно научиться, подразумевая важнейший принцип биологии — принцип функциональной целесообразности. Применительно к биохимии это означает следующее: в популярном медицинском термине «энзимодиагностика» энзимам или ферментам отказано в праве на автономное (неклиническое, физиологическое) существование, несмотря на их биологическую природу. Складывается впечатление, что ферментам уготовлена всего лишь вспомогательная роль в диагностике (инфаркта, цирроза, гепатита и т.д.). И поэтому часто встречающиеся в литературе названия статей, книг, диссертаций типа «Клинико-биохимические параллели...» лишь подчеркивают бессмысленность таких сравнений, так как параллели никогда не пересекаются. Смысловая скупость нормирования биохимических показателей зачастую вводит в заблуждение как врачей, так и пациентов. Ведь только факт, обласканный мыслью, может быть

## Предисловие

предложен для практического использования. Поставленные «галочки» в результатах биохимического анализа напротив показателей, отличающихся от «нормы», чаще всего вызывают необоснованную тревогу за свое здоровье и будущее, порождают ятрогенные заболевания, гипердиагностику либо, наоборот, приводят к недосмотру серьезной симптоматики. Этому же способствует разрозненная оценка отдельных биохимических показателей без глубинного (на уровне обмена веществ, в целостном организме и в конкретных условиях окружающей среды) понимания их функциональной взаимосвязи, без понимания единства всех биохимических процессов, работы органов, систем, высших психических функций.

Задача настоящего руководства – внести определенный (в данном случае, метаболический) смысл в оценку биохимических показателей, которые каждый день доступны врачу. Эта книга написана для тех, кто хочет не только прочесть, но также понять, осмыслить, исследовать и вступить в научную полемику по всем предлагаемым клинико-биохимическим аспектам, а главное – реально помочь пациенту, не навредив, не напугав, вылечив больного или сохранив здоровье здорового, как и подобает квалифицированному врачу.

## Правило 1. Введение в медицинскую биохимию

Медицинская биохимия – это дисциплина, изучающая биохимические механизмы, необходимые врачу для понимания нормальных, предпатологических и патологических процессов, лежащих в основе поддержания гомеостаза, отклонения от гомеостаза, развития патогенетических процессов, а также для формирования навыков и приемов диагностики.

Предметом изучения медицинской биохимии является организм человека – основные механизмы его жизнедеятельности (метаболизм, дыхание, кровообращение, выделение, репродукция, единство, целостность, системность, саморегуляция), рассматриваемые в категориях биохимических процессов, т.е. на молекулярном уровне.

Целью медицинской биохимии является формирование представлений врача о биохимических принципах функционирования целостного организма человека в различных условиях, формирования донозологических состояний, механизмах развития заболеваний, диагностик.

### *Задачи курса медицинской биохимии:*

- 1) формирование у врача фундаментального биохимического представления о функционировании живого организма;
- 2) обучение врача смысловому анализу основных биохимических показателей организма для оценки его физиологического, донозологического и патологического статуса;
- 3) обучение врача отбору минимально необходимых, информативных и приоритетных биохимических показателей для характеристики конкретного состояния обследуемых и больных людей;
- 4) формирование клинического мышления на основе познания основных физиологических и общебиологических закономерностей.

Весь предлагаемый материал курса лекций подчинен общей задаче – отбору и изложению только той информации из фундаментальной биохимии, которая будет необходима врачу для практического использования и поможет сформировать нужное отношение к предмету под названием «Биохимия». Одновременно эта информация должна дать ориентиры на понимание патологии как таковой с учетом основных биохимических процессов, которые более известны в теории как патогенетические механизмы и редко упоминаются (а должны!) в практике врача-биохимика.

Ведь в соответствии с *Государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для специальности 040800 «Медицинская биохимия», квалификационная характеристика врача-биохимика включает:*

- проведение научно-исследовательской работы для внедрения в медицинскую практику достижений медико-биологических наук, биохимии и молекулярной биологии, для педагогической работы в медицинских вузах;
- применение на практике знаний биохимических основ вирусологии, бактериологии, аллергологии, иммунологии, генетики, основ судебно-медицинской экспертизы.

*Врач-биохимик, изучив медицинскую биохимию, должен знать:*

- теоретические и методические основы фундаментальных наук (биологии, математики, физики, химии, биохимии) и на этом фундаменте осваивать клинический аспект биохимических процессов организма человека;
- качественные и количественные биохимические различия между здоровьем и болезнью, этиологию, патогенез и клинику наиболее часто встречающихся заболеваний, принципы их профилактики, лечения, общие закономерности нарушений функций систем, а также различия между нарушениями и напряжением адаптивных реакций.

*Врач-биохимик, изучив медицинскую биохимию, должен уметь:*

- в целях изучения природы и механизмов патологических процессов и донозологических состояний формулировать задачу исследования, адекватно задаче выбирать объект и использовать современные биохимические методы исследования;
- применять следующие технологии научного исследования и дидактического поиска:
  - а) создавать и пополнять базу данных с учетом сверхинформативности и многоуровневой смысловой структуры огромного числа параметров современного оборудования;

- б) формировать базу знаний, в результате чего выявлять из большого числа показателей и фактов наиболее информативные биохимические критерии и маркеры конкретных нозологических форм;
  - в) вырабатывать алгоритм знаний, который позволит врачу-биохимику действовать системно, экономично (в том числе, во времени), последовательно, квалифицированно и эффективно;
- производить смысловой анализ избранных и заказанных в лаборатории биохимических показателей организма человека для медицинской оценки его физиологического, донозологического и патологического статуса.

Анализ вышеприведенных общих положений позволяет сформулировать ряд сугубо профессиональных аспектов, составляющих основу идеологии медицинской биохимии.

#### *Идеология предмета медицинской биохимии*

Использование биохимической информации в современной клинической практике требуется для проведения массового доклинического обследования, постановки диагноза и дифференциальной диагностики, контроля эффективности лечения, прогноза течения заболевания и критерия его излеченности.

Даже специалист в области молекулярной биологии А. Корнберг, лауреат Нобелевской премии, выступая на съезде Американской ассоциации по клинической химии, подчеркивал, что «любое явление в организме здорового и больного человека для полного его понимания должно опираться на биохимический уровень». За рубежом преподавание клинической биохимии начинают уже при изучении курса общей химии. Каждая глава руководства заканчивается разделом «клинические корреляции», в которых приводятся примеры из истории болезни с разбором биохимической закономерности. Клиническая биохимия позволяет интегрировать фундаментальные сведения по биохимии человека и различные варианты применения этих знаний в практической медицине.

Биохимия имеет три информативных языка:

- 1) формульный, или статическая биохимия;
- 2) метаболический, или динамическая биохимия;
- 3) смысловой, т.е. физиологическое объяснение процессов.

Одновременно сохраняется необходимость иллюстрировать молекулярно-организменную вертикаль. Более того, химия органических веществ должна опираться на необходимость иллюстрации трех К любого органического вещества: конституции, конформации

и конфигурации. Так, например, Бутлеровское изображение углеводов в линейном виде бессмысленно, так как оно не иллюстрирует многообразие структурновариативных комбинаций для специфического взаимодействия в иммуноглобулинах и рецепторах. Из D-глюкозы и D-галактозы можно построить 56 изомеров, из трех гексоз — 4896 изомеров, а четыре гексозы дают 374 784 изомера на все случаи специфического взаимодействия. Фактически здесь замена формулы должна сопровождаться заменой смысла и это должно быть базовым принципом изучения биохимии. В метаболизме динамическая биохимия должна быть подчинена иллюстрации взаимосвязи в узловых точках, т.е. пересечении метаболических путей. Не нужно ориентироваться исключительно на запоминание реакций (хотя и это важно), а можно использовать их как справочный ознакомительный материал при ответе на принципиальные вопросы по регуляции, патогенезу и физиологическому смыслу процесса. Основное внимание необходимо концентрировать на узловых местах метаболизма.

В настоящее время сложился большой разрыв между фундаментальной (молекулярной) и клинической биохимией. Это связано с тем, что существует «многоэтажность» дисциплины от молекулярного до организменного уровня. Авторы традиционных учебников застряли на самом нижнем «атомарно-молекулярном» уровне и движения вверх нет.

Наиболее продуктивным уровнем изучения биохимии следует считать характеристику адаптационного синдрома на примере биохимических показателей, учитывая общность его основных проявлений — лихорадка и интоксикация. Последовательность процессов следующая: глюкокортикоиды, глюконеогенез, аминокислоты как основной субстрат, трансминирование при участии АЛТ и АСТ, а уровень глюкозы в крови как основной количественный признак синдрома.

Выход на сближение между фундаментальной и клинической биохимией должен проходить в первую очередь через биохимический анализ с тщательной подготовкой к его восприятию по следующим позициям:

- 1) понятие уровня биохимического исследования (их пять);
- 2) метаболическая взаимосвязь показателей (триглицериды, жирные кислоты и глюкоза, глюкоза и АСТ);
- 3) понятие алгоритма заказа и понятие алгоритма оценки биохимических показателей;
- 4) функциональная роль каждого параметра (щелочная фосфатаза — это не только холестаза и поражение костей, но также и важней-

ший показатель трансмембранных процессов, регуляции выхода глюкозы в кровь, создание фосфатно-буферных систем, а также блокада свертывающей системы у долго лежащих больных при травме и инфекции). Вводится понятие показателя метаболического (белок, мочевины, глюкоза, креатинин) и энзимологического типа.

Подробно и тщательно необходимо изучить биохимическую суть основных синдромов:

- 1) лихорадочного — в нем биоэнергетика клетки, тканевое дыхание, транспортные системы крови, цикл Кребса, КФК-система и т.д.;
- 2) интоксикационного — в нем субстраты эндо- и экзотоксикоза, барьеры защиты: белковый, эритроцитарный, мембранный, внутриклеточный и т.д., а также микросомальное окисление;
- 3) тромбогеморрагического — в нем каскадный механизм усиления реакций, полный и ограниченный протеолиз, денатурация белков и неконтролируемое свертывание и т.д.;
- 4) нефротического — в нем протеинемия, механизмы ее контроля, выход белков и аминокислот из клетки и т.д.;
- 5) ликворно-гипертензионного и цереброкардиального — в нем понятие барьеров и трансмембранных систем, единство гемодинамических и биохимических параметров, понятие биохимических констант и т.д.

Поэтому изложение биохимии должно быть:

- 1) дедуктивным: общие понятия — синдромы — пато- и саногенетические механизмы — физиологические проявления — молекулярные причины;
- 2) алгоритмизированным (на примере глюконеогенеза — синтез глюкозы — можно показать всю горизонталь процесса): фермент-субстратные превращения с конечным результатом (повышение глюкозы в крови) и вертикаль — межорганные взаимоотношения на фоне гипер- и гипогликемии;
- 3) предметно-наглядным: как взаимосвязь обменов (белкового, углеводного и липидного) трансформируется в динамику биохимических показателей.

Ввести в предмет понятие уровней биохимического исследования крови:

- 1) ориентировочный — как внешний вид больного;
- 2) конституционально-метаболический — сопоставление биохимических показателей с внешним видом, типом конституции и жалобами больного;

- 3) детально-энзимологический – максимальное подключение ферментов с целью разграничения цитолиза и адаптивной ферментемии;
- 4) лабораторно-функциональный – сопоставление с клиническо-инструментальными методами для подтверждения или исключения диагноза (ЭКГ, ЭХОКГ, УЗИ и т.д.);
- 5) поисково-диагностический: например, мочевая кислота – подагра, мочеви́на – почечная патология и т.д.

Необходимо исключить эклектическую мешанину фактов с ненужной детализацией. Нет смысла механически, без понимания сути, заучивать химические формулы и комментировать анатомо-физиологические связи. В звездном небе фактов надо искать свои созвездия или более обстоятельно изучать известные без ненужного напластовывания лавин информации.

Должен соблюдаться главный принцип обучения – развитие логического мышления на фоне расширения информации с постоянной коррекцией фундаментальных представлений (суть предмета, темы, раздела). Для этого нужно провести графологическое (граф логической структуры) разделение всех тем на главные и подчиненно-второстепенные. Одновременно необходимо интегрировать с физиологами, например, транспортную (их тема) и антиоксидантную (наша тема) функцию эритроцита. Сейчас это искусственно разделенная область, а без единого понимания ее не объяснить состояние эритрона, изменение гематокрита, ускорение СОЭ и т.д.

Нужна теснейшая профессиональная связь с клиницистами, совместный поиск примеров, состояний, проблем и конкретных больных для иллюстрации биохимических основ патогенеза.

В процессе изучения биохимии необходимо обращаться к некоторым общим понятиям пропедевтики внутренних болезней, но без детализации. Обязательны примеры клинические, так как у будущих врачей есть к ним специфический интерес, который называется профессиональной мотивацией.

Выделяются следующие фундаментальные разделы для освоения узких медицинских дисциплин.

1. Внутренние болезни – лихорадка, интоксикация, головная боль.
2. Медиаторные взаимосвязи и рецепторные структуры клеток в психиатрии.
3. Анестезиология и реаниматология – молекулярные механизмы шока, отека мозга, синдрома полиорганной недостаточности.
4. Офтальмология – биохимический состав слезной жидкости.

5. Травматология и ортопедия – биохимия костной ткани.
6. Оториноларингология – бронхиальный секрет, негазообменная функция легких и т.д.

Биохимический и лабораторно-клинический анализ должен быть на первом месте и как вершина айсберга обозначать место и роль биохимических сведений в полном о нем представлении. Биохимический анализ складывается из изучения и оценки различных видов обмена веществ в организме:

- 1) белкового;
  - 2) липидного;
  - 3) углеводно-метаболического;
  - 4) энзимологических корреляций,
- и подразумевает определенный алгоритм действий, обучение которому является основной задачей дидактического процесса.

Необходимо уделить много внимания парадоксальной (сопоставление с гемодинамикой и кровообращением), онтогенетической (проблема зрелости и предрасположенности), адаптивной (молекулярно-клеточная трансформация обмена веществ), саногенетической (целесообразность изменения показателей и отношение врача к этому) ферментемии. Ферментемия – это не обязательно цитолиз, а прежде всего – адаптивный механизм.

Особый раздел должен быть посвящен эритрону и крови как интегрирующей, а не только разбавляющей и уравнивающей среде. Кровь – переносчик кислорода, углекислого газа, витаминов, метаболитов и, главное, важнейший барьер дезинтоксикации.

Для всех медицинских специальностей, а тем более для будущего врача-биохимика, необходимо освоение следующих разделов:

- 1) основные параметры биохимического анализа;
- 2) экзотические параметры биохимического анализа;
- 3) изменения биохимических параметров под влиянием гормональной терапии;
- 4) алгоритм отбора биохимических показателей;
- 5) алгоритм оценки биохимических показателей.

Именно биохимический анализ должен быть ориентиром для отбора необходимой биохимической информации.

Алгоритм анализа энзимологических показателей предполагает:

- 1) выделение одно- и разнонаправленных сдвигов;
- 2) начало анализа с общей ЛДГ, так как она позволяет подойти к оценке эритрона в сочетании с гематокритом и СОЭ;



# 1 Правило

- 3) оценку КФК проводить с учетом ее молекулярно-энергетической роли и в совокупности с сердечными отклонениями;
- 4) определить «печеночный» или «сердечный» тип изменений по коэффициенту де Ритиса и этим самым также установить центральный или периферический тип сдвигов метаболизма;
- 5) провести анализ метаболических изменений;
- 6) оценить индикаторную роль ГГТ как показатель эндотоксикоза или детоксицирующей системы;
- 7) использовать ЩФ как органно-метаболический (глюкозный гомеостат) показатель.

В связи с этим конечным результатом прохождения курса клинической (медицинской) биохимии должно быть.

1. Создание развернутой энзимологической характеристики основных клинических синдромов при различных видах патологии с использованием семи наиболее доступных и распространенных ферментов.
2. Установление метаболического и патогенетического смысла ферментемии.
3. Изучение роли энзимологических сдвигов в крови для поддержания важнейших метаболических констант.
4. Создание алгоритма оценки биохимических показателей крови при анализе состояния организма.
5. Создание прогностической шкалы ферментемии при различных видах патологии.
6. Изучение метаболической сущности эндотоксикоза при различных патологиях.

## Правило 2. Ферменты крови для биохимического анализа (рис. 1)

При назначении анализов для лабораторного исследования сыворотки крови или спинномозговой жидкости врач в случае необходимости может заказать определение активности ферментов крови в лаборатории любой больницы или лабораторного центра. Для постановки диагноза (в комплексе с другой информацией) часто вполне достаточно семи основных ферментов, определяемых в крови. Это так называемая «великолепная семерка», отбор в которую из гемато-энзимного множества производился самой природой (табл. 1). Именно природа, еще в условиях физиологической нормы, позаботилась о том, чтобы те семь ферментов крови послужили добрую службу медицине, если в организме вдруг произойдет отклонение от гомеостаза, т.е. отклонение от генетически запрограммированного состояния. Ведь в клиническом отношении ферменты, о которых идет речь, особенно важны: как для выяснения этиологии и патогенеза заболевания, так и для суждения об общем состоянии больного, а также и здорового человека. Ведь в большинстве случаев мы переболеваем, даже не замечая этого, благодаря иммунной, эндокринной и нервно-гуморальной системам. В организменной вертикали они подчинены высшим отделам нервной системы, но обязаны в силу своей автономии выполнять специфическую, а точнее, нормализующую гомеостаз функцию. И именно ферментам принадлежит при этом важнейшая, а если быть еще более точным – гомеокинетическая роль.

Термин «омеостаз» в принципе не совсем верен, ибо стаз обеспечивается восстановлением, т.е. гомеокинезом. Любое же движение в метаболическом или функциональном плане невозможно без двигателей реакции (это слишком мелко по смыслу!) метаболизма. Гениальный Клод Бернар сказал: «Постоянство внутренней среды есть

условие свободной и независимой жизни». Впрочем, динамическое постоянство состава и свойств внутренней среды организма (определение гомеостаза) содержит диалектическое противоречие и единство, свойственное любому живому и неживому явлению.

Семерку ферментов крови можно встретить практически на любом бланке общепринятого узаконенного анализа (см. табл. 1).

Таблица 1

Семь ферментов крови, обязательных для биохимического анализа

Сокращенное название фермента	Активность фермента в норме, МЕ*/л	Полное название фермента
АСТ	30	Аспартаттрансаминаза (аспартатамиотрансфераза)
АЛТ	20	Аланинтрансаминаза (аланинаминотрансфераза)
АСТ/АЛТ	1,5	Коэффициент де Ритиса (соотношение активности аспартаттрансаминазы к активности аланинтрансаминазы)
ЩФ	100	Щелочная фосфатаза
ГГТ	20	Гамма-глутамилтрансфераза (гамма-глутамилтранспептидаза – ГГТП)
ЛДГ	250	Лактатдегидрогеназа
ГБД	200	Гидроксibuтиратдегидрогеназа (она же ЛДГ <sub>1</sub> и ЛДГ <sub>2</sub> )
КФК	0–20	Креатинфосфокиназа

\* МЕ – международная единица для измерения активности фермента в 1 л крови или другой биологической жидкости.

Такие бланки, как правило, во вклеенном виде размещают в истории болезни. Во вклеенном, но, увы, в незаполненном, а точнее, в не до конца заполненном виде. Практика показывает, что врачи редко назначают определение всех семи энзимных позиций, хотя непременно должны это делать. Без них (включая все семь ферментов!)

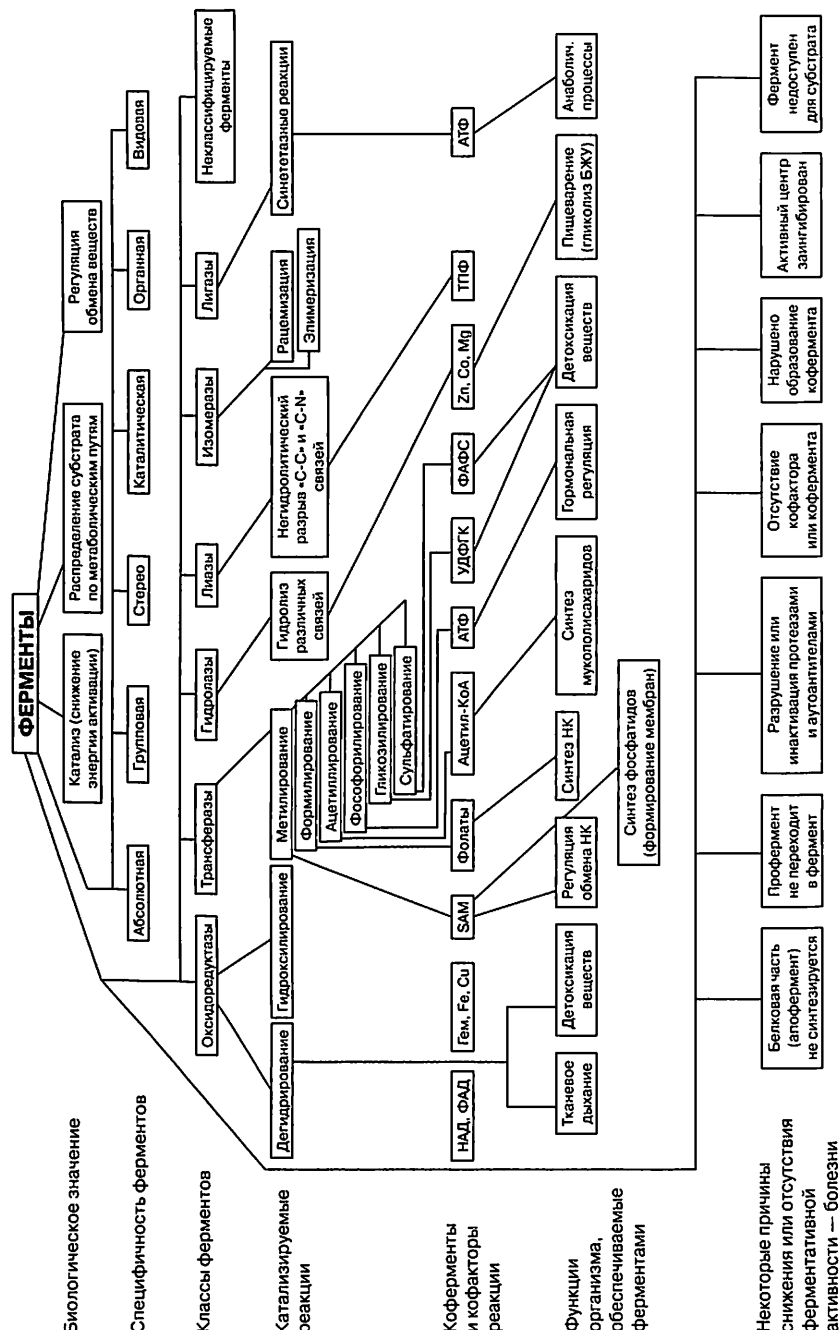


Рис. 1. Граф логической структуры по теме «Ферменты»

невозможно получить полное и завершенное представление о состоянии метаболизма больного и здорового субъекта, подобно тому, как невозможно профессионально и с аккомпанементом исполнить музыкальное произведение без всех семи нот. Гармония прочтения физиологического либо патологического процесса будет нарушена, лишь мы себя хотя бы одного, но существенного промежуточного звена в логической цепи, а тем более — начального или завершающего этапа.

Порой ферменты, о которых идет речь, именуют и «зловещей семеркой», так как их синхронное звучание в определенной тональности в прямом смысле слова вещает зло — указывает на неблагоприятный прогноз.

Наша задача разобраться в символике, которую несет биохимический ферментный анализ крови, перевести ее на метаболический язык физиолога, чтобы потом, вооружившись знаниями, квалифицированно, а не механически применять навыки практического врача. Иначе говоря: из минимально возможного и доступного минимума извлечь максимум полезной информации.

Подчеркнем, что в табл. 1 приведены довольно жесткие константы нормальной активности каждого фермента. В отличие от этого, во многих пособиях и справочниках можно встретить более динамичный норматив с широким диапазоном значений, что, по существу, является ошибкой, фактом, не соответствующим реальной действительности, неопровержимые доказательства чему будут приведены ниже. Ошибки эти связаны с тем, что «так называемая норма» определялась у произвольно взятого контингента, который субъективно считал себя здоровой группой, и поэтому туда, естественно, попадали лица, адаптированные к начинающейся патологии, те, кто обращает мало внимания на свое здоровье и живет по законам внутренней прочности. Любые вариации в активности семи ферментов, любое отклонение от указанных в табл. 1 величин представляют собой процессы, которые клиницистам еще предстоит научиться читать, понимать, использовать в лечебной практике. Каковы же эти процессы?

Начнем с того, что для простоты понимания и единообразия прочтения биохимического анализа желательнее иметь величины активности ферментов крови в одних и тех же международно принятых единицах измерения — в МЕ на 1 л (МЕ/л).

Кроме того, следует помнить, что ферменты в своей молекуле имеют активный центр, к которому присоединяется субстрат (рис. 2).

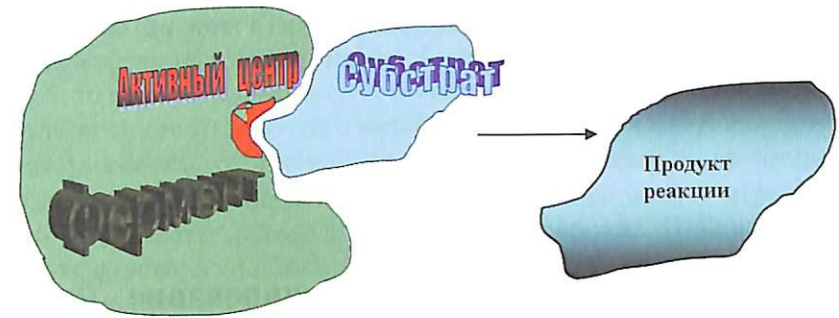


Рис. 2. Схема взаимодействия субстрата с активным центром фермента

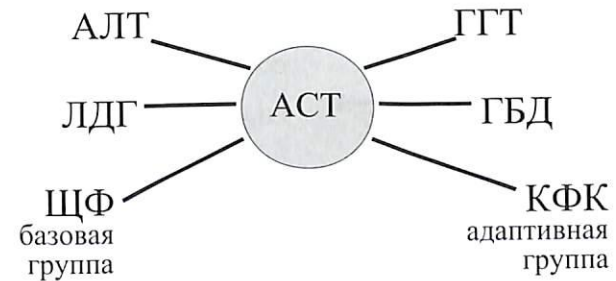


Рис. 3. Оценка ферментемии

Субстрат сферически соответствует активному центру и временно с ним соединяется. Происходит это чрезвычайно быстро. Процесс молниеносен и, как ядерные реакции, трудно фиксируем для изучения. После взаимодействия (реакции) из субстрата образуется продукт. Фермент же при этом не изменяется.

Теперь перейдем к изучению метаболического смысла отдельных ферментов «великолепной семерки» (рис. 3).

### Правило 3. АСТ и переаминирование

Аспартаттрансаминаза (АСТ), или аспартатаминотрансфераза, способствует образованию щавелевоуксусной кислоты (ЩУК) из аминокислоты аспартата (АСП) путем переаминирования – переноса аминогруппы от АСП к ЩУК вместо кислородной группы (рис. 4).

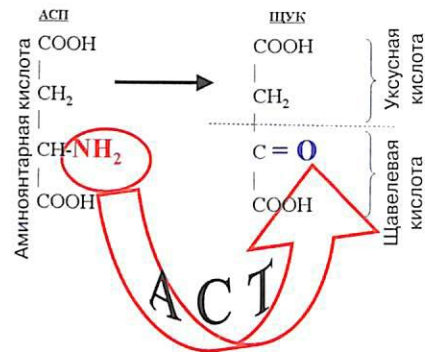


Рис. 4. Роль АСТ в переаминировании аспарагиновой аминокислоты (АСП) и щавелевоуксусной кетокислоты (ЩУК)

При этом сама АСП становится ЩУК, так как теряет аминогруппу. Процесс протекает как в прямом, так и обратном направлении. Другое его название – трансаминирование.

ЩУК, как известно, фактически (и судя по названию) происходит от двух аминокислот – уксусной и щавелевой.

Уксусная кислота ( $\text{CH}_3\text{-COOH}$ ) имеет «лишний» атом водорода, полученный из молекулы воды после гидролиза ЩУК. А щавелевая кислота, в свою очередь, обладает «лишней» гидроксильной группой ( $\text{O}=\text{CON}-\text{COH}=\text{O}$ ), появившейся из той же молекулы воды вследствие того же гидролиза ЩУК. Таким образом, атом водорода из

молекулы воды ( $\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{H}-\text{OH}$ ), необходимой для гидролиза, идет к уксусной кислоте, а гидроксильная группа – к щавелевой кислоте.

Если вернуться к схеме на рис. 4 и дополнить его информацией из рис. 5, то становится ясно, что, во-первых, АСП представляет собой результат многоступенчатого метаболизма белков, а ЩУК аналогично результат многоступенчатого метаболизма углеводов; во-вторых, что данное взаимообратное превращение иллюстрирует перекачку белков в углеводы и назад по своеобразной воронке. Объединяет же белково-углеводный обмен АСТ (совместно с АЛТ, конечно).

Интенсивность этого процесса (переаминирования, или трансаминирования) зависит от диаметра «воронки», а точнее, от диаметра прогиба образно представляемых нами сообщающихся сосудов, т.е. в конечном итоге – от активности АСТ. Чем активность фермента меньше (к примеру, 15 МЕ/л), тем медленнее протекает перекачка белков в углеводы и назад по сравнению с 70 МЕ/л. В данном случае «воронка шире», переаминирование протекает интенсивнее (см. рис. 5).

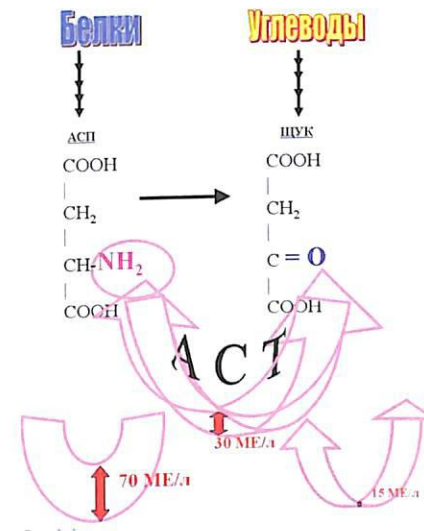
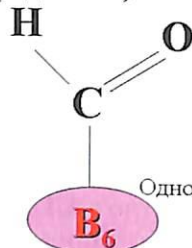


Рис. 5. Зависимость интенсивности взаимного превращения белков в углеводы от активности АСТ (от «ширины воронки»)

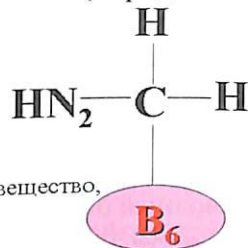
Для переноса аминогруппы ( $\text{NH}_2$ ) в составе трансаминаз необходим витамин  $\text{B}_6$  (пиридоксальфосфат или пиридоксаминофосфат).

Фрагмент молекулы ЦЗУК  
(пиридоксаль)



этот витамин работает с аминогруппой аминокислоты АСП

Фрагмент молекулы АСП  
(пиридоксамин)



Одно и то же вещество,  
но

а этот витамин работает с кетогруппой кетокислоты ЦЗУК

Рис. 6. Разное функциональное состояние ко-фермента АСТ – витамина В<sub>6</sub>

Он является коферментом АСТ и входит в состав активного центра, являясь его рабочей частью (рис. 6).

#### Правило 4. АЛТ. Глюкозо-аланиновый шунт

Аланинтрансаминаза (АЛТ), или аланинаминотрансфераза, по своим функциям во многом аналогична АСТ. Этот фермент тоже способствует взаимному переходу двух классов соединений друг в друга – белков в углеводы (рис. 7). Такое превращение, если оно протекает с участием и благодаря АЛТ, называется глюкозо-аланиновым шунтом (ГАСШ). Шунт соединяет обмен глюкозы с белковым обменом через аминокислоту аланин (АЛА), что и объясняет термин.

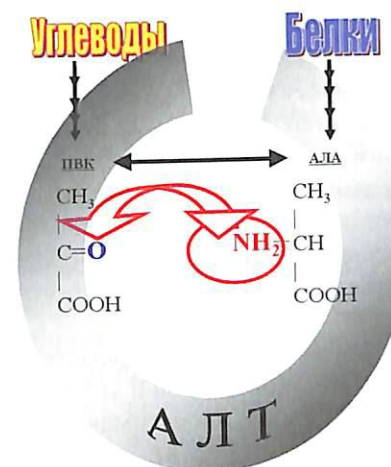


Рис. 7. Схема действия глюкозо-аланинового шунта (ГАСШ):

АЛТ – аланинтрансаминаза; ПВК – пировиноградная кислота; АЛА – аминокислота аланин

Почему же перекачка белков в углеводы и назад с помощью АСТ не именуется аспарат-щавелевоуксусным шунтом? Обратимся к физиологической и медицинской этимологии слова. Шунт — это способ защиты всего организма в экстремальных ситуациях, осуществляющийся на местном уровне за счет изоляции периферических процессов в пользу центральных магистральных путей. Типичной физиологической иллюстрацией шунта является артериовенозный анастомоз, начинающий действовать в тех форсмажорных обстоятельствах, когда капиллярная сеть задерживает кровообращение, отнимает энергию, в данный момент крайне необходимую на иные нужды. Если же такого рода процесс распространяется чрезмерно, то он (шунт) начинает приобретать патологический смысл. Впрочем, как все чрезмерное. Так случается, например, при сосудистых шоках.

Понятие шунта и шунтирования сохранилось и в биохимии. Забегая вперед и чтобы ответить на поставленный выше вопрос, отметим, что ГАШ, как и любой шунт, действует именно на периферическом уровне в отличие от переаминирования с участием АСТ, которое разыгрывается в глубине метаболизма. Другое, более интимное назначение заключается в накачке ЩУК в цикл трикарбоновых кислот, иначе говоря, «разогрев» митохондрий, которые работают на абсолютном пределе при лихорадочных состояниях. Лихорадка же — основной симптом почти всех внезапно возникающих заболеваний.

Для справки: в энергопродуцирующем (согревающем организм) органе — печени содержится 1560 митохондрий на один гепатоцит. При пересчете на всю массу печени — 1,5–2 кг — это уникальное митохондриальное множество. И величина эта постоянна, так же как пульс, частота дыхания или давление, в силу того, что они должны обеспечивать достаточный транспорт кислорода для метаболического «горения» (катаболизма). Энергия же при этом не просто образуется за счет разрыва химических связей, а многосложно подводится к главной и единственной реакции биоэнергетики — управляемому синтезу воды (см. ниже).

Распад веществ (катаболизм) складывается из специфических путей, характерных для белков, жиров и углеводов, и общих (неспецифических) путей катаболизма. Обратимся к катаболизму углеводов и рассмотрим распад глюкозы (рис. 8).

В подавляющем большинстве учебников и руководств по биохимии распад глюкозы традиционно изучается в самом начале темы «Метаболизм», но эволюционно обмен углеводов возник позднее. А вся биоэнергетика базировалась на распаде ранее возникших белков. Это важно иметь в виду, так как в экстремальных ситуациях при любом стрессе,



Рис. 8. Обобщенная схема метаболизма углеводов

в том числе при инфекции, травме, алкоголизме, организм переходит на более древний способ энергоснабжения. И первой при этом, подобно «шагреновой коже», начинает тратиться именно белковая матрица организма, что, на первый взгляд, нецелесообразно для обычных условий, но абсолютно необходимо для экстремального выживания.

Специфическим для глюкозы путем распада является гликолиз — начальный этап метаболизма углеводов. В результате десяти реакций гликолиза образуется пировиноградная кислота (ПВК), или пируват. На стадии ее образования заканчивается специфический для глюкозы путь метаболизма. И начинаются общие, неспецифические пути. Их три: 1-й, 2-й и 3-й (см. рис. 8).

Первый общий неспецифический путь метаболизма углеводов — это окислительное декарбоксилирование ПВК. Неспецифичность данного биохимического направления объясняется тем, что ПВК может метаболизировать подобным образом, будучи производной не только от углеводов, но также от белков и жиров. Рассмотрим два последних источника происхождения. **Белки** (прежде всего, аминокислота АЛА). В организме АЛА больше, чем других аминокислот, именно потому, что АЛА — источник ПВК. К примеру, в крови присутствует свободный плавающий АЛА в количестве около 40 г, а также запакнованный в эритроциты как буфер. **Жиры** как источники ПВК представляют собой глицерин.

Молекула ПВК — обладатель трех атомов углерода ( $C_3H_7CO_2$ ). На начальном этапе декарбоксилирования один атом углерода «теряется» в виде углекислого газа ( $CO_2$ ). Именно этим отщеплением объясняется «нехватка» атома углерода в молекуле ацетилкоэнзима А (Ацетил-КоА) — окончательного продукта окислительного декарбоксилирования ПВК (см. рис. 8). На этом интересном моменте мы подходим к понятию «тканевое дыхание». Ведь упомянутая молекула  $CO_2$  представляет собой ни что иное, как первую порцию образующегося выдыхаемого углекислого газа!

Но вернемся к продукту окислительного декарбоксилирования ПВК — ацетил-КоА. Это вещество не случайно считают «дровами» или «углем» для метаболического «котла». Ацетил-КоА, действительно, буквально сгорает в цикле Кребса.

Второй общий неспецифический путь метаболизма углеводов — это цикл Кребса I, или цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), в котором в результате сгорания ацетил-КоА образуются еще две молекулы углекислого газа. При этом происходят и четыре дегидрирования. Иначе говоря, образуется водород (см. рис. 8, 9). По существу, ЦТК — это энергетическая топка организма, ацетил-КоА (как уже было сказано) — «дрова» для нее. Образование водорода в ней имеет колоссальное значение, так как он отправляется в дыхательную цепь.

Третий общий неспецифический путь метаболизма углеводов — это дыхательная цепь, он же — цепь переноса электронов, он же — цепь тканевого дыхания. В разных учебниках можно встретить любой из этих синонимичных терминов.

В дыхательной цепи образовавшийся в цикле Кребса I водород идет на встречу с кислородом вдыхаемого воздуха, в результате чего, конечно, образуется вода — итог всего метаболизма углеводов (см. рис. 8, 9). За сутки в состоянии относительного покоя в дыхательной цепи синтезируется 0,5 л воды.

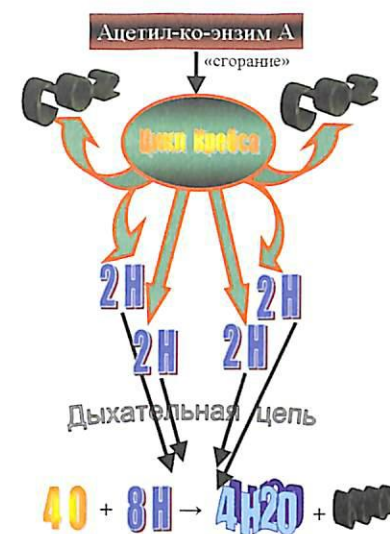
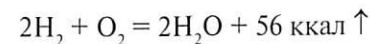


Рис. 9. Биохимический итог цикла Кребса

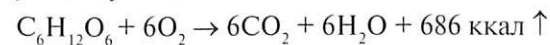
В неживой природе тоже существует процесс синтеза воды, известный под названием «реакции гремучего газа». Она протекает с взрывом из-за своей высочайшей теплоемкости:



Такой гремучести и быстротечности синтеза воды способствуют условия: 1) сухость (отсутствие влажности); 2) чрезвычайно высокая температура.

Важно, что вся биоэнергетика дышащих кислородом существ основана на этой реакции. В дыхательной цепи (*in vivo*) происходит тот же самый синтез воды, но менее бурный и драматичный, не гремучий, так как он является управляемым, а значит, замедленным. И этому снова способствуют два условия, зеркально противоположных тем, что были в неживой природе: 1) высокая влажность, даже сырость; 2) оптимальная температура  $+37^\circ C$ .

В принципе, процесс сгорания или катаболизма углеводов можно свести к следующей реакции:



В многоступенчатом специфическом пути распада углеводов — гликолизе — участвуют десять ферментов (см. рис. 8), к действию которых может подключаться и АЛТ для работы с ПВК в качестве альтернативного пути метаболизма. АЛТ не подключится, если в орга-

низме относительное спокойствие: достаточное количество глюкозы и гликогена. Ситуация же с подключением АЛТ (ГАШ) может возникнуть при необходимости для организма поддерживать уровень глюкозы в крови в экстремальных патологических состояниях. Именно на начальном этапе катаболизма глюкозы в ходе гликолиза может срабатывать и ГАШ, поэтому он и называется «шунтом», ведь его функционирование осуществляется «поверхностно», на биохимической периферии. В отличие от этого переаминирование с участием АСТ протекает глубже. Вслед за гликолизом наступает окислительное декрбоксилирование (1-й общий путь катаболизма углеводов), в котором участвуют три фермента, а лишь затем — цикл Кребса (2-й общий путь). И только здесь, в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса) наряду с остальными девятью ферментами вступает в свои права АСТ, объединяя трансаминированием углеводный и белковый обмены со значительно большей интенсивностью, чем при действии ГАШ.

Далее, в дыхательной цепи, где происходит итоговое образование  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  (рис. 9), вдыхаемый кислород из легких проходит через:

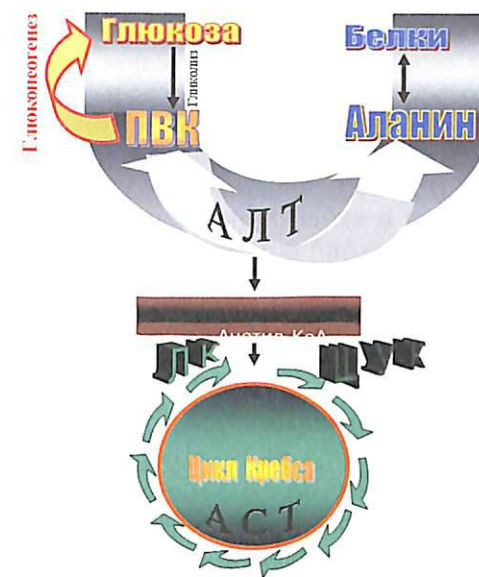
- 1) эритроциты;
- 2) гемоглобин;
- 3) эндотелий;
- 4) рыхлую соединительную ткань и попадает в митохондрии.

Переводя описанные процессы на метаболический язык, можно обобщенно констатировать, что живой организм, в том числе организм человека, дышит митохондриями. Так как именно в митохондриях синтезируется вода как итог углеводного метаболизма.

Важнейшим компонентом метаболизма углеводов является глюконеогенез — образование глюкозы из неуглеводистых компонентов, т.е. производство новой (нео, new) глюкозы. Его биохимическое место находится «в районе» ГАШ (рис. 10).

Глюконеогенез представляет собой многоступенчатый переход белковых комплексов в аминокислоты (например, в АЛА), затем — действие ГАШ (образование ПВК), а затем — преобразование ПВК в глюкозу. Каждый из названных процессов является обратимым, но глюконеогенез протекает именно в таком направлении.

ГАШ и глюконеогенез в целом — более оперативный и мощный способ синтеза необходимой глюкозы и поддержания ее уровня в крови и в мозге по сравнению с каким бы то ни было другим путем образования сахара. Но подобного рода мобильность прекращается на уровне 1-го общего пути метаболизма углеводов — на переходе ПВК в ацетил-КоА, так как процесс «ПВК → ацетил-КоА» является необратимым.



**Рис. 10.** Функциональные соотношения глюконеогенеза, глюкозо-аланинового шунта и трансаминирования с АСТ:  
АЛТ — аланинтрансминаза; АСТ — аспартаттрансминаза

В соответствии с этим реакция переаминирования с АСТ протекает на более глубинном, клеточном уровне, а следовательно, оказывается более отдаленной от глюкозы (и гораздо более интенсивной в отношении перекачки белков в углеводы и назад). Как уже было сказано, переаминирование происходит в ЦТК (см. рис. 10) и представляет собой образование ЩУК — один из основных субстратов этого цикла, его центральный метаболит. Со ЩУК начинается ЦТК (или цикл Кребса). Без ЩУК цикл не состоится. Иными словами, без ЩУК метаболический котел не будет запущен. Если же ЦТК состоялся, то конечным его соединением оказывается лимонная кислота (ЛК):



Отсюда видно, что интенсивность сгорания ацетил-КоА в цикле Кребса напрямую зависит от концентрации ЩУК, а значит, от интенсивности переаминирования с участием АСТ. В этом случае повышенная активность АСТ выступает **маркером «разогрева» митохондрий** (интенсификации конечных путей катаболизма), а вовсе не «признаком поражения сердца», как это было принято считать ранее.



## Правило 5. Биологический смысл работы двух трансаминаз: АСТ и АЛТ

Для рассмотрения физиологического смысла работы *двух* трансаминаз необходимо вернуться к понятию глюкозо-аланинового шунта (ГАШ) и напомнить себе о том, что он является своеобразной метаболической периферией. Это означает, что в ГАШ заключена возможность организма мобильно «уйти» от сжигания углеводов, если таковое уже началось, и вернуться к анаболизму, т.е. к глюконеогенезу. Такой довольно легкий взаимный возврат от растраты к накоплению, от катаболизма к анаболизму сплошь и рядом происходит как в нормальных, так и в патологических условиях.

Пройдя через 1-й общий путь углеводного обмена – окислительное декарбоксилирование ПВК – живой организм вступает в цикл Кребса, где происходят глубинные катаболические процессы. Здесь наибольшей биологической важностью обладает биохимическое превращение АСП в ЩУК с участием АСТ, т.е. интенсификация «топки» в цикле Кребса, происходящая за счет увеличения количества ЩУК. АСТ активирует цикл Кребса, так как благодаря ее работе происходит поставка ЩУК, крайне необходимой для запуска всего метаболического котла.

Поэтому АСТ служит универсальным показателем интенсивности катаболизма на конечных его этапах или критерием стимуляции митохондрий. Ведь цикл Кребса протекает именно в митохондриях.

В отличие от этого ГАШ и гликолиз происходят в цитозоле. Для облегченного проникновения вновь образовавшейся ЩУК в мембрану митохондрии существует челночный механизм. В нем участвуют АСП и малат, поэтому механизм так и называется «аспартат-малатный». АСП проникает в митохондрии и там начинает превращаться в ЩУК, конечно, благодаря переаминированию с участием АСТ. Иными словами, АСП – это транспортировщик ЩУК, ее дорожная

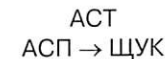
упаковка. Ведь сама молекула ЩУК не может попасть в мембрану митохондрии, потому что мембрана для этой кислоты непроницаема.

Возникает вопрос, зачем природе необходимо было создавать подобные «неудобства» и осложнения? Но смысл столь избирательной проницаемости митохондриальной мембраны в данном случае заключается в том, чтобы воспрепятствовать не столько входу, сколько выходу ЩУК из митохондрии. Если бы препятствий не было, то молекула ЩУК свободно входила и выходила бы из органоида. Но ЩУК нужнее внутри этой биоэнергетической клеточной субстанции. Она там крайне необходима для цикла Кребса, для «топки», для работы метаболического котла. Поэтому природа позаботилась о том, чтобы не терять ценное топливо, а, наоборот, придержать его в печи.

Становится ясно, почему повышенный уровень активности АСТ в крови (отмеченный в результатах биохимического анализа больного) является признаком следующих процессов:

- 1) активации митохондрий;
- 2) усиления катаболизма;
- 3) стимуляции трансмембранного переноса;
- 4) разогрева организма, в том числе лихорадочного процесса;
- 5) контроля над ферментами ЦТК.

АСТ – единственный фермент, который взаимодействует со всеми другими ферментами этого цикла. АСТ – прожорливое животное и маркер катаболически-митохондриальных процессов. Преобразование АСП в ЩУК – процесс обратимый. Но направление



преобладает в митохондриях, а обратный процесс АСП ← ЩУК (с участием того же фермента АСТ) доминирует вне митохондрий, в крови, чтобы дать возможность образования АСП – посредника для трансмембранного, трансмитохондриального переноса ЩУК в метаболическую топку.

Кроме того, АСП родственен крови. Это обычная и привычная для внутренней среды организма аминокислота. ЩУК же более «чужеродна» крови, она может сбить рН с константного уровня.

Кроме того, присутствие аминокислоты (из молекулы АСП) внутри митохондрий крайне нежелательно, так как это чревато засорением важнейшей энергетической станции клетки при случайном дезаминировании аммиаком.

В отличие от этого роль АЛТ в ГАШ в основном заключается в перекачке белков в углеводы и назад, а не пропуске углеводов

«вниз» для сжигания в цикле Кребса. Впрочем, в особых экстремальных ситуациях, например при голодании, лихорадке или алкогольном психозе, ГАШ иногда в качестве исключения все-таки пропускает углеводы «вниз», в цикл Кребса. Цикл при этом служит своеобразной втягивающей воронкой для углеводов. В любом случае, ГАШ работает на глюкозу и над ним главенствует глюкоза — объективный признак здоровья и жизни. Именно глюконеогенез, осуществляющийся через ГАШ, поддерживал жизни заключенных в концентрационных лагерях, гнал последние белки в глюкозу. Несчастные люди при этом истощались, но не умирали.

По существу, АЛТ и АСТ находятся в реципрокных соотношениях. При этом АЛТ в большей мере отображает уровень анаболизма, АСТ, наоборот, — интенсивность катаболизма, а совокупность сопряженных активностей АЛТ ↔ АСТ представляет собой в упрощенном виде общий маркер всего обмена веществ (метаболизма). Соответственно, в случае интенсивного роста, в процессе гипертрофии скелетной мускулатуры, при ожирении или во время беременности в данной паре преобладает активность АЛТ. И наоборот, во время интенсивных мышечных нагрузок, голодания, лихорадки, при старении или на фоне кахексии доминирует активность другой трансаминазы — АСТ.

Для суждения о соотношении ката- и анаболизма в клинике вычисляют коэффициент де Ритиса — АСТ/АЛТ. Его нормальная величина для взрослого человека в условиях покоя равняется 1,5 (см. табл. 1). Это означает, что уровень активности АСТ превышает таковой у АЛТ в 1,5 раза. Иными словами, в здоровом организме катаболизм слегка преобладает над анаболизмом. Активно живущий организм (вне беременности, роста либо реконвалесценции) все-таки немного больше тратит, чем приобретает. Видимо этим и объясняется существующая у человека довольно мощная потребность в экономии сил, в элементарном отдыхе, предохраняющем его от истощения.

Повышение величины коэффициента де Ритиса указывает на усиление процессов катаболизма. К примеру, активность АСТ равна 65, АЛТ — 10. Тогда АСТ/АЛТ составляет величину 6,5. В этом случае, организм «горит». Так бывает при тяжелых лихорадочных состояниях либо на фоне алкогольного делирия. Если же АСТ — 10, АЛТ — 80, АСТ/АЛТ — 0,12, то происходит явное выздоровление, организм восстанавливается после интенсивных трат, преобладают анаболические процессы.

Рассмотрим конкретный клинический пример.

Больной С-ов Е.В., история болезни № 311, 30 лет. Поступил во 2-ю Клиническую инфекционную больницу г. Москвы. Заболел 14.01.05 после злоупотребления алкоголем (пил водку).

Динамика его показателей представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей больного алкоголизмом

Показатель	Дата			Клинико-лабораторные синдромы
	18.01.05	20.01.05	27.01.05	
АСТ, МЕ/л	507	310	99	«Тушение» митохондрий
АЛТ, МЕ/л	222	227	130	Активность ГАШ
АСТ/АЛТ	2,28	1,36	0,76	Соотношение ката- и анаболизма
Глюкоза, ммоль/л		5,4	4,1	Компенсаторный уровень
Холестерин, ммоль/л		5,7	4,1	Дефицит ацетил-КоА
ЩФ, МЕ/л	690	755	567	Избыточный фонд фосфатов
Общий белок, г/л	82	74	68	Выжигание белков организма
Мочевина, ммоль/л	12,4	5,12	3,4	Дефицит аминокрупп
Креатинин, мкмоль/л	94	87	72	Консервация креатина
Билирубин, мкмоль/л	28	22	20	Токсический гемолиз

С момента поступления: лейкоцитоз 7,8 тыс. в мкл, п/я — 20%, с/я — 61%, лимфоциты — 10%, моноциты — 9%, СОЭ — 24 мм/ч.

Из данного анализа видно, что с момента поступления в клинику глюконеогенез был интенсифицирован для повышения уровня глюкозы до минимально допустимых значений (5,4 ммоль/л) и гипогликемического уровня (4,1 ммоль/л).

## 5 Правило

Эти изменения происходили на фоне сверхактивации митохондрий (при поступлении в стационар — 507 МЕ/л) с последующим резким «тушением», но без нормализации (99 МЕ/л). «Горение» митохондрий требовало усиления ГАШ, что хорошо иллюстрируется динамикой АЛТ (от 222 до 130 МЕ/л), а также отношением трансаминаз, когда вначале они имеют катаболический смысл (коэффициент де Ритиса 2,28), а впоследствии — анаболический (0,76). Этот пример показывает, что помимо абсолютных значений обязательно необходимо рассчитывать соотношение активностей трансаминаз, которое раскрывает истинный характер изменений.

## Правило 6. ГГТ — фермент мембранного транспорта аминокислот

Весьма распространенное мнение о том, что основным и оперативным источником глюкозы для любых жизненных проявлений служит гликоген печени, является ошибочным. На самом деле гликогенолиз включается, пожалуй, лишь при стрессе на фоне резкой активизации симпатoadреналовой системы, и действие его распространяется не больше чем на 1,5–2,0 ч. В основном же, и в норме, и при патологии, и при напряженной адаптации глюкоза поступает в кровь с помощью глюконеогенеза.

Интенсификация же глюконеогенеза возможна лишь при оптимальном поступлении необходимого для этого субстрата — аминокислот.

В организме существует пять белковых (аминокислотных) пулов или «источников»:

- 1) ближайшим и самым доступным для метаболизма пулом являются аминокислоты крови, поэтому они называются свободными;
- 2) за ними (по значимости и востребованности) следуют аминокислоты клеток;
- 3) затем аминокислоты межклеточного вещества — рыхлой соединительной ткани (коллагена и эластина);
- 4) аминокислоты мышц;
- 5) аминокислоты остальных органов, в том числе головного мозга.

В обычных условиях человек между приемами пищи может обойтись кровяным пулом. Но если прием пищи откладывается и этот период затягивается, то подключается клеточный пул. Этим подключением и занимается *гамма-глутамилтрансфераза* (ГГТ). Она выполняет транспортную функцию. Транспортирует ГГТ именно те аминокислоты, которые, закончившись в одном пуле, заимствуются для глюконеогенеза из другого пула, затем — из третьего, затем — из четвертого, и, наконец, — из пятого.

Дело в том, что аминокислоты проникают в ткани против градиента концентрации, для чего нужен активный транспорт. Роль активного транспортировщика играет ГГТ. Это происходит при минимальном (но в то же время нормальном, см. табл. 1) уровне ее активности, равном 20 МЕ/л. Любое повышение данного уровня свидетельствует об эпизодическом или постоянном заимствовании аминокислот из клеточных пулов. «Общепринятая норма» до 100 МЕ/л (что можно встретить в других руководствах) на самом деле указывает на физиологический или патологический дефицит аминокислот в целом организме. Уровни активности ГГТ вплоть до гигантских значений (до 1000 МЕ/л) говорят о мощном заимствовании аминокислот из тканей для дальнейшего глюконеогенеза через АЛТ.

Так, например, при синдроме выжигания собственных белков на фоне длительной алкоголизации повышение ГГТ является маркером адаптации к алкогольному стрессору. У больного чрезвычайно активно заимствуются белки из собственных аминокислотных пулов. Чем выше активность ГГТ, тем лучше алкоголик переносит токсикоз, ведь его адаптивные способности выше. Образно выражаясь, высокая активность ГГТ – это широкие ворота в собственные белковые резервы.

Существует понятие онтогенетической ферментемии. Ее иллюстрацией может служить возрастная динамика ГГТ. При рождении уровень ГГТ составляет онтогенетический максимум, равный 100 МЕ/л. Это объяснимо необходимостью обеспечения интенсификации белкового метаболизма для роста и развития. К моменту полового созревания уровень активности ГГТ снижается до минимального – 20 МЕ/л. Поэтому низкие значения активности ГГТ у 5–12-летних детей можно рассматривать как признак их онтогенетической незрелости.

Кроме того, ГГТ может являться маркером малигнизации (перехода нормальной ткани в опухоль), а также аллергизации, что по смыслу не противоречит вышесказанному, так как опухоль является ловушкой аминокислот, способной довести организм до кахексии.

Аллергизация – это не что иное, как накопление производных гистидина в эозинофилах и серотонина в тучных клетках, что также, собственно, и представляет собой мощное перемещение аминокислот между клетками.

ГГТ относится к глутатионовой антиоксидантной системе. Ее роль резко возрастает при любом стрессе. ГГТ хорошо индуцируема, т.е. открыта для внешних воздействий, а также алкогольно-наркотически-медикаментозно зависима.

Таким образом, ГГТ является:

- аминокислотным насосом (транспортирует аминокислоты через мембраны в клетки, обеспечивает адекватный уровень общего белка в плазме);
- маркером малигнизации;
- маркером интоксикации (утилизует потенциально токсичные аминокислоты из плазмы);
- маркером аллергизации;
- маркером онтогенетической зрелости;
- антигенным компонентом;
- модулятором активности других ферментов;
- антиоксидантом (глутатион);
- активатором глюконеогенеза в условиях недостаточности инсулина;
- маркером регенерации и онкогенеза.

Наиболее выразительно ферментемия (сверхнормальное повышение уровня активности фермента в крови) по ГГТ выявляется при алкоголизме, гепатитах, а также инфекционном мононуклеозе (ИМ).

В клинической практике вы можете встретиться и с такой ситуацией (табл. 3). Из таблицы видно, что активность АСТ в среднем повышена в пять, АЛТ – в девять, активность ЩФ в три, а ГГТ превышает нормальные показатели в 8,5 раз. Значительный разброс активности ферментов в «цитоплазматической» (АСТ, АЛТ) и в «мембранной» (ЩФ, ГГТ) парах заставляет по-иному оценивать их роль.

Таблица 3

**Среднестатистическая характеристика активности ферментов у больных инфекционным мононуклеозом**

	АСТ, МЕ/л	АЛТ, МЕ/л	ЩФ, МЕ/л	ГГТ, МЕ/л
Среднее	149,9	186,5	335,1	85,3
Интервал	567	859	929	711
Минимум	8	4	21	2
Максимум	575	863	950	713
«Идеальная» норма	30	20	100	10

Несмотря на высокую ферментемию преимущественно печеночных ферментов дополнительными методами обследования патологии печени (УЗИ) не было выявлено, что не удивительно, учитывая

анамнез и возраст больных. В связи с этим необходимо объяснить не только высокие уровни активности, но и их значительный разброс. В то же время «печеночный» коэффициент де Ритиса является показателем усиления аминокислот ГАШ при лихорадочном синдроме. Энергетическим субстратом лихорадки является в первую очередь глюкоза, а точнее ацетил-КоА и субстраты цикла трикарбоновых кислот, которые легко образуются из аминокислот (АМК) и жиров. Глюконеогенез необходим для поддержания адекватного уровня глюкозы в условиях лихорадки и интоксикации. О его значительной интенсификации свидетельствует не только низкий коэффициент де Ритиса, но и высокая активность АЛТ. Гормональной основой стресса при инфекции является стероидогенез, который активирует глюконеогенез. Глюконеогенез начинается с пирувата или ЩУК, образующихся из аланина и аспартата под действием соответственно АЛТ и АСТ. Именно глюкокортикоиды стимулируют семикратно образование АЛТ с периодом полужизни 84 ч и одновременной задержкой ее распада. Координированно с АЛТ увеличивается синтез аргиназы (конечный фермент цикла синтеза мочевины) с периодом полураспада 96 ч, что предполагает эффективную нейтрализацию образующегося аммиака после использования АМК. Признаком его активации является повышение уровня активности АЛТ, что установлено экспериментально и находит клиническое подтверждение.

С точки зрения классической теории регуляции метаболизма конечной его целью является поддержание энергетического гомеостаза, что реализуется через интенсификацию глюконеогенеза, с потреблением необходимых субстратов при помощи ЩФ и ГГТ (см. табл. 3). С учетом роли ферментов в метаболизме и их локализации по отношению к ЦТК (энергетический котел организма) в качестве стержневого показателя для оценки нами была выбрана активность ГГТ, регулирующей поток субстратов через мембрану. Фермент обеспечивает энергозависимый транспорт АМК в клетки (35 мг% в сыворотке и 520 мг% в тканях), поддержание уровня общего белка в крови в норме и патологии, а также разрешение диспротеинемии. ГГТ – ключевой фермент в системе детоксикации и стабилизации пула АМК, дисбаланс которых является важнейшим механизмом токсикоза. Именно ГГТ является наиболее стабильным показателем, и рост его активности наблюдается в ситуациях, когда недостаточно роста активности трансаминаз.

Из классической биохимии известно, что существуют различные типы интенсивности обмена веществ – «быстрый» и «медленный» метаболизм. Это обуславливает разные метаболические сдвиги при лихорадочном синдроме, т.е. «быстрый» метаболизм требует одних

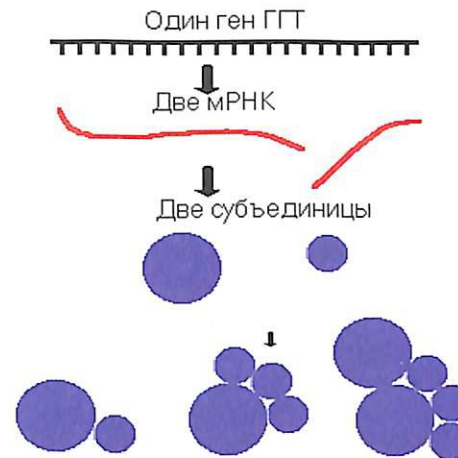


Рис. 11. Синтез ГГТ

механизмов, а «медленный» – других, что частично объясняет вариативность показателей. Одновременно существуют четыре уровня регуляции метаболизма:

- 1) субстратный;
- 2) модификационный (на уровне структуры ферментов);
- 3) белковый (через изоформы ферментов и геном);
- 4) гормональный (синтез и распад).

Молекулярная модификация ЩФ связана с гликозилированием, а это влияет на взаимодействие ее с мембранами при гормональной регуляции. Все это вместе и объясняет многообразие клиники, основанной на различных механизмах адаптации на уровне метаболизма (рис. 11).

## Правило 7. Показатель общего белка крови

Термин клинической биохимии «общий белок крови» представляет собой сумму всех белков, находящихся в крови на момент анализа. В норме он должен равняться 100 г/л. Хотя в большинстве справочников предлагается стандартный норматив — 65–85 г/л. Но в этом «нормативе» заведомо содержится непонимание очевидного: количество всех белков, находящихся в крови на момент анализа, — жесткая генетическая константа. В норме она не может иметь столь явный индивидуальный разброс. Почему?

Дадим на этот вопрос сугубо биологический ответ. В организме тотально синтезируется около 100 000 белков. Общий белок, как вершина этого айсберга, свидетельствует о генетико-физиологическом благополучии.

В крови можно определить около 100 белков. Весь геном (примерно 8000 генов) представляет собой отрезок ДНК, который мысленно можно «вытянуть» во весь рост человека и даже больше. Его длина — 2 м. Гены упакованы в 46 хромосом и дают с этой ДНК информацию обо всех реально синтезирующихся 100 000 белков.

В разных клетках работает разное число генов. Самая примитивная клетка — эритроцит — не имеет ядра, а значит, не имеет и генов. Но ее предшественник ретикулоцит располагает восьмью генами. Самое же большое количество функционирующих генов — в нервных клетках: 1560 генов в одном нейроне. (В клетке печени — гепатоците — 300 генов, в почечной клетке — 800 генов.) Чем больше генов, тем больше требуется аминокислот и белков. Поэтому у нервной системы сила, отсасывающая аминокислоты, не сравнима ни с каким другим живым функциональным аппаратом. Ее можно сравнить с самым мощным пылесосом! В связи с этим потенциально в физио-

логическом отношении в целостном организме всегда существует нехватка аминокислот, и особенно этот дефицит ощущает мозг.

Движение аминокислот к мозгу напоминает движение электропоездов в час пик. В онтогенезе в процессе жизнедеятельности мозг развивается. И чем интенсивнее протекает его развитие, тем бóльшая у него потребность в аминокислотах. Ведь серое вещество, синапсы — это не что иное, как аминокислоты и белки. В организме взрослого человека уровень белка в физиологических условиях не может переживать резких колебаний. В белке всегда есть хоть небольшой дефицит.

Образование одной пептидной связи (для соединения белков из аминокислот) требует около 15 молекул АТФ — это очень энергоемкий процесс. Исчезновение из крови 1 г белка означает потерю 30 г белка в тканях. Если из крови уйдет 2 г белка, то из тканей исчезнет тоже в два раза больше — 60 г белка, 3 г повлекут за собой потерю 90 г, 4 г — 120 г и т.д. Поэтому еще раз подчеркнем, что общий белок крови в норме не может иметь значительный разброс значений, если человек: а) хорошо питается, б) не болеет, в) созрел, является взрослым. В этом случае величина общего белка крови жестко генетически детерминирована.

Отсюда следует, что если у двух больных при прочих равных условиях уровень общего белка различен, то это чаще всего следует рассматривать как признак благополучия в одном случае и признак резкого неблагополучия — в другом. Лучше иметь высокое значение общего белка, чем низкое. Например, число 85 лучше, чем 65, так как 65 указывает на дефицит:

- иммунной системы;
- системы комплемента;
- бактерицидной белковой системы;
- системы транспорта жиров.

**Правило 8. Молекулярные процессы реализации генотипа в фенотипе и их нарушения (табл. 4)**

Таблица 4  
Молекулярные процессы реализации генотипа в фенотипе и их нарушения

Последовательность процессов реализации генетической информации	Локализация процесса	Этапы	Основные компоненты	Примеры нарушений/болезней
Редупликация	Хроматин	Расплетение ДНК, полимеризация, упаковка (рис. 12)	Топоизомераза, ДНК-полимераза, ДНК-хеликаза, гистоны и негистоновые белки	
Транскрипция	Хроматин	Инициация, элонгация, терминация	Фактор инициации, РНК-полимераза, фактор терминации	
Процессинг	Нуклеоплазма	Удаление интронов, сплайсинг, полиаденирование, кэпирование (рис. 13)	Нуклеазы, лигазы, АТФ-синтазы, метилазы	

Последовательность процессов реализации генетической информации	Локализация процесса	Этапы	Основные компоненты	Примеры нарушений/болезней
Прохождение через ядерные мембраны	Ядерная мембрана		Н-АТФаза, креатинфосфокиназа	
Трансляция	Полисомы, свободные и связанные	Инициация, элонгация, терминация	Компоненты белоксинтезирующей системы	
Секреция в каналы ЭПР	ЭПР	Формирование сигнальных пептидов и раскрытие пор	Сигнальный пептид	Болезнь Вильсона-Коновалова
Посттрансляционные модификации и упаковка	Аппарат Гольджи	Протеолиз, фосфорилирование, метилирование, гликозилирование	Специфические пептидазы, метилазы, гликозилтрансферазы	
Комплексообразование с веществами (физиологические эффекты)	Различные отделы организма	Образование комплексов с субстратами	Субстраты, гормоны, рецепторы	
Деградация белка	Различные отделы организма	Частичный и полный протеолиз	Эндо- и экзопептидазы	

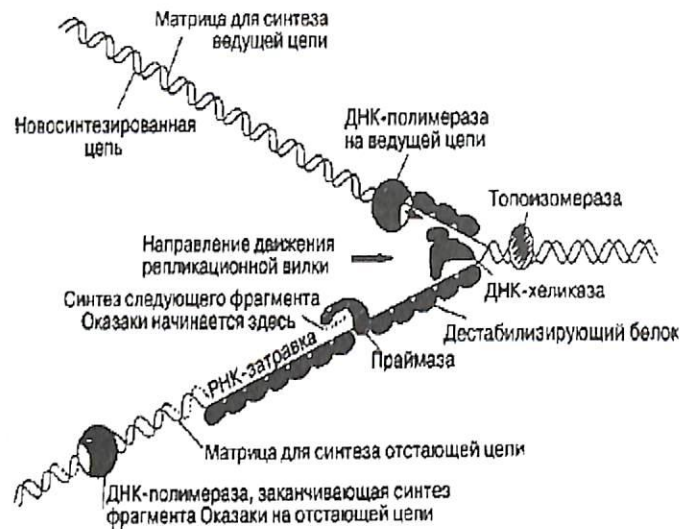


Рис. 12. Организация репликации ДНК

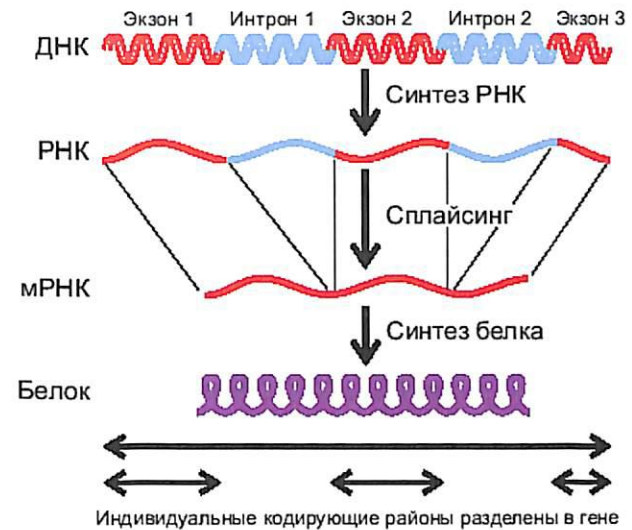


Рис. 14. Общая схема реализации генотипа

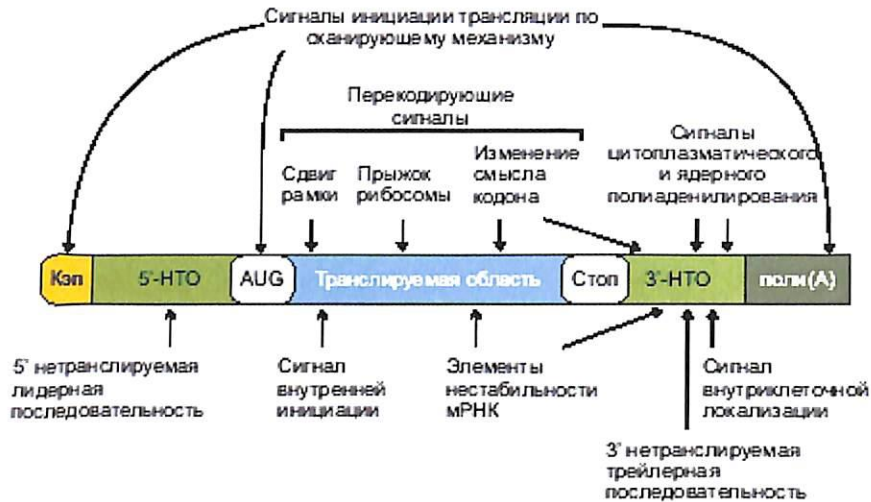


Рис. 13. Функциональный участки на молекуле мРНК



## Правило 9. Строение белков как иллюстрация их структурно-функциональной роли в формировании живых систем

Любой из нас в конечном итоге вольно или невольно приходит (либо подходит) к одному из определений жизни. Первый вариант определения: «Жизнь есть способ существования белковых тел» (Ф. Энгельс). Второй вариант: «Жизнь есть искусство делать выводы на основании недостаточных предпосылок» (Ф. Бушеляр). Задачей настоящей статьи является поиск путей к согласованию этих двух понятий. Начнем с первого.

В 1871 г. немецкий физиолог Р. Пфлюгер утверждал, что основным носителем жизненных функций является протоплазма, а в ней, в свою очередь, — так называемый «живой» белок, который отличается от «мертвого» способностью к саморазложению. Он также допускал, что «мертвый» белок используется в процессе питания растений и животных.

Известный химик К. Шорлеммер познакомил своего друга, Ф. Энгельса, с трудами Р. Пфлюгера, из которых Энгельс и заимствовал представление о тождестве «живого» белка и жизни. С этого момента началось, и продолжается по сей день, интенсивное изучение структуры белка.

Первичная структура белка является нижним этажом формирования белковых молекул. Следующий уровень организации предполагает вариативное взаимоотношение альфа-спирали, бета-структуры и беспорядочного клубка (рис. 15).

На уровне третичной структуры в дополнение к простым химическим связям (пептидной, водородной, дисульфидной и т.д.) требуется стерическое соответствие, или иначе — комплементарность.

Последнее свойство в сочетании с компактностью и растворимостью формирует новое качество — **нативность**. На следующем уровне организации (четвертичная структура) происходит формирование надмолекулярных комплексов, или олигомерных структур. В дальнейшем организация биологических структур требует взаимодействия с липидами, обеспечивающими образование мембранных структур и органоидов. И далее создаются клетки, ткани, органы, организмы, сообщества, популяции, нации, любые живые субстраты вселенной (см. рис. 15).

Неотъемлемой стороной организации живых систем является **функция** — *свойство структуры специфически взаимодействовать с другой структурой*.

Такое взаимодействие обеспечивается наличием в общем плане строения белков специфических участков (активные центры ферментов, рецепторные зоны, т.е. фрагменты специфического узнавания). Именно этим функциональным элементам должно быть уделено особое внимание при изучении молекулярно-биологических дисциплин и в любой исследовательской деятельности, так как они формируются при участии витаминов, коферментов, металлов, нуклеотидов и т.д. Особое внимание к активным центрам, рецепторам должно быть обращено потому, что они модифицируют, меняют, комплексируют, интегрируют, иными словами, создают различные варианты взаимодействия с субстратами, гормонами, другими белками. Это означает, что под действием условий внешней среды, лекарств, токсинов и характера питания они меняют свои свойства. При усложнении структуры белков (на этапе формирования тканей) количество и варианты специфического взаимодействия резко увеличиваются, и усложнение функций означает не что иное, как усложнение взаимодействий.

Даже на уровне специфических контактов выделяются доминирующие типы межклеточного взаимодействия, наиболее иллюстративными из которых являются нексусы или плотные контакты. Это позволяет конкретную ткань в нормальном или патологическом состоянии рассматривать не как сумму клеток, а как интегративное клеточное поле, способное реагировать одномоментно и синергично в ответ на эндо- или экзогенный стимул.

Многообразие структур, а значит, и многообразие функций достигается взаимодействием с другими классами соединений (лигандами), к которым относятся нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды, металлы, гем, фосфор, стероиды. После взаимодействия с перечисленными веществами образуются органоиды, характери-

стиками которых являются: 1) специфическая функция; 2) сложный состав и структура; 3) определенный набор ферментов не только как индикатор органоидов, но и признак, обеспечивающий функцию.

Например, нуклеиновые кислоты образуют с белками ядерное вещество хроматин, рибосомы и информосомы.

Липиды образуют с белками мембранные структуры и липопротеины крови.

Металлы образуют с белками транспортные или резервные формы белков, а также ферменты.

Гем образует с белками гемоглобин, миоглобин и систему цитохромов.

Углеводы формируют с белками соединительно-тканное образование (гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты). Наиболее употребительны углеводы в зоне широчайших взаимосвязей специфического узнавания (в иммунной системе, в процессе гормоно-рецепторного взаимодействия).

В каждом случае для взаимодействия белка с лигандами от обоих партнеров требуется особый тип связи (см. рис. 15). В нуклеопротеидах – это взаимодействие отрицательно заряженного фосфорного остатка нуклеиновой кислоты с положительно заряженными остатками аргинина, лизина и оксализина в белках (гистонах). В липопротеинах – гидрофобное взаимодействие между радикалами аминокислот и жирнокислотными остатками, в металлопротеинах – координационные ионные связи, в гемопротеинах – координационные связи являются доминирующими во взаимодействиях белков с определенными типами лигандов, однако возможны и их комбинации в дополнение к важнейшему свойству белков – комплементарности.

В рибосоме, которая состоит из нуклеиновых кислот и сотни рибосомных белков, помимо ионного взаимодействия между положительно заряженными остатками лизина, оксализина и аргинина белков и отрицательно заряженными остатками фосфорной кислоты, необходима высокая концентрация ионов двухвалентного магния для образования металлических мостиков.

Такой краткий обзор показывает, что многообразие взаимосвязей абсолютно со всеми возможными классами соединений витаминов и металлов обеспечивает многообразие связей специфического характера, иначе говоря, многообразие функций (см. рис. 15).

На уровне каждой структуры можно выделить характерные специфические связи между более элементарными компонентами. Для формирования первичной структуры это – пептидная связь. Для

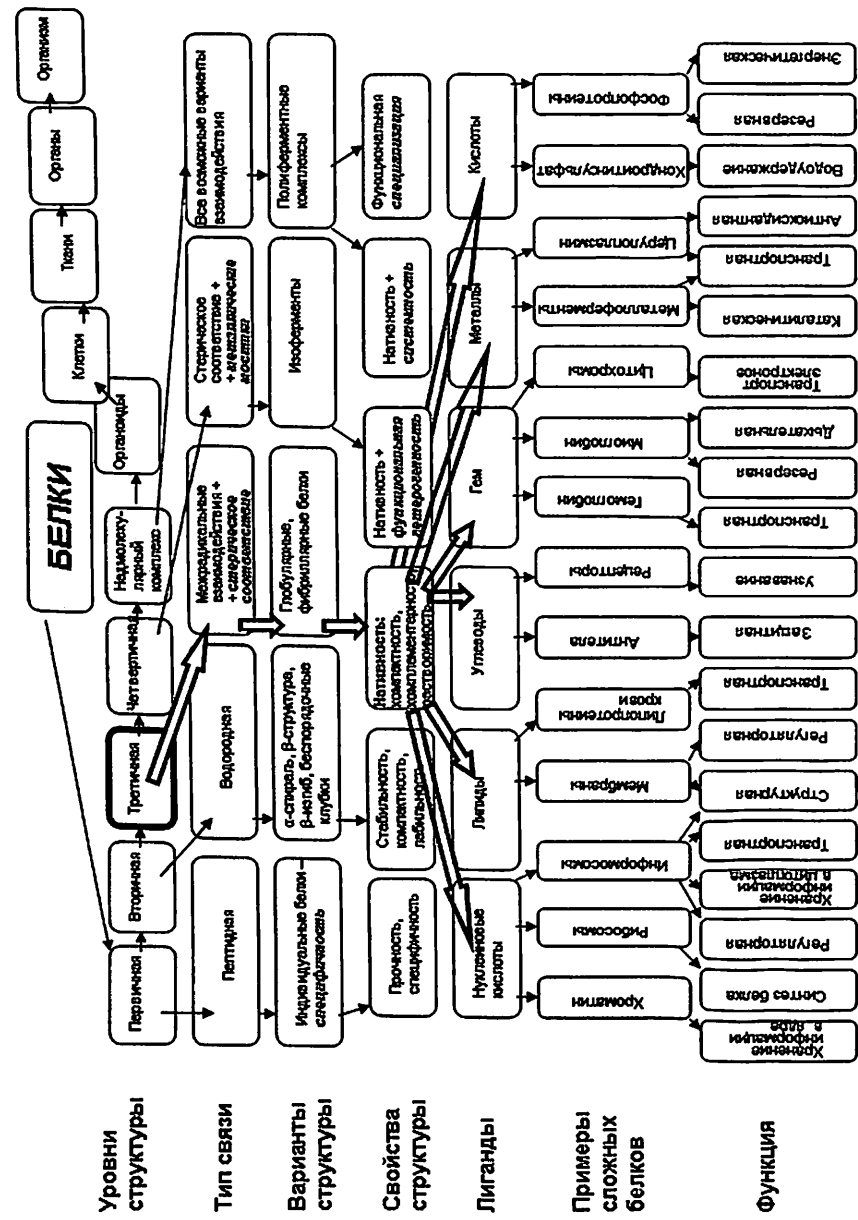


Рис. 15. Граф логической структуры по теме «Белки»

формирования вторичной структуры — водородная связь, которая и является важнейшей упаковочной силой. Для формирования третичной структуры — межрадикальное взаимодействие различной химической природы. А на уровне четвертичной структуры — такое специфическое взаимодействие дополняется важнейшим системообразующим свойством, которое называется комплементарностью. Последнее начинается в третичной структуре, а завершается на уровне целого организма в виде черепной коробки, суставных поверхностей, глазницы, турецкого седла, грудной клетки и других самых разнообразных анатомических структур. Это и есть важнейшее правило формирования живых систем, которое можно обозначить как **единство в многообразии**.

И одной из высших форм многообразия количественного и качественного взаимодействия является центральная нервная система (ЦНС) с обилием вариантов синаптических связей и межмедиаторного равновесия. Следует напомнить, что это возможно благодаря целому ряду генетических характеристик. Несмотря на небольшую физическую длину ДНК-диплоидного набора хромосом — около 2 м — с этой урожайной территории считывается информация о ста тысячах белков, большинство из которых функционирует в ЦНС. Они специфически распределены между различными тканями, где используются свои участки генома.

Исторически изучение человеческого организма шло по пути: органы → ткани → клетки → молекулы. И это движение вниз (биологический лифт) продолжалось до самого дна, которое выслано белком. Начало изучению его положил Якоб Беккари в 1728 г., выделив первый белок — клейковину из пшеничной муки. После установления структуры белка началось движение вверх к целому организму в исследовании структурно-функциональных проблем живых систем. Несмотря на свои объективного (методический уровень) и субъективного (понимание проблемы) характера, взгляд вверх стал доминировать. Многообразное сочетание аминокислот в первичной структуре, которая обеспечивает специфичность, вариативность и прочность белковых молекул. Мы носим на голове в виде пучка волос фибриллярные белки, прочность которых достаточно известна. А конский волос остается одной из самых прочных лесок для рыбной ловли. В первичной структуре и заложено все многообразие вариантов остальных белковых структур. Одним из современных достижений молекулярной биологии является возможность точного прогнозирования всех видов структуры белка на основании

аминокислотной последовательности. Но следует помнить, что три аминокислоты в пептиде дадут шесть различных комбинаций, а увеличение аминокислот в пептиде до двадцати (даже если они присутствуют однократно) дает практически бесконечное множество комбинаций.

Первичная структура белка или его специфичность является важнейшей его характеристикой. Наряду с молекулярной массой и аминокислотным составом (вспомогательные показатели) она служит его исчерпывающей характеристикой. В среднем белок содержит 300—350 аминокислотных остатков.

Уже на уровне строения отдельных аминокислот угадывается целесообразность формирования примитивных живых систем на основе создания важнейшего свойства белка — компактности. Компактность или оптимальная упаковка белка собственно и обеспечивает его высокую плотность, которая равна плотности олова! Восприятие белка в нашем воображении, как правило, сводится к рыхлой студенистой массе яичного происхождения, что абсолютно не соответствует его истинному физико-химическому состоянию. На самом деле белок жесткий и прочный (подобно волосам на голове), линейный и твердый (как хрящи и кости), эластичный и быстро сжимаемый (как сгусток крови).

Для построения вторичной структуры белка наиболее предпочтительны аминокислоты с коротким радикалом: глицин, аланин и его производные. Удлинение радикала аминокислот означает использование их не столько для построения структур, сколько для создания особых функциональных элементов (связей) или как исходный материал для синтеза гормонов и медиаторов.

Второе определение жизни Ф. Бушеляра ориентирует нас на оценку высшей нервной деятельности как конечного результата движения эволюции от простого (построения белка) к сложному (психике). Этапы формирования структуры живых систем по существу и означают организацию высших функций. Движение в направлении вверх (по молекулярно-организменной вертикали) является одновременно средством отбора информации в обучении и анализом фактического материала, а также объяснением главной задачи биологической науки — расшифровки механизмов онтогенеза и дифференцировки. На этом пути достигается совершенство высших систем и формируется патология любого свойства и качества.

Реакция генетической информации достигает эмоционального уровня (рис. 16).

## Характерные свойства белка

1. Клейкость
2. Эластичность
3. Вязкость
4. Денатурация
5. Адсорбция
6. Абсорбция
7. Гидратация
8. Набухание
9. Увеличение объема в воде
10. Пластичность
11. Флуктуация
12. Комплементарность
13. Поглощение волн
14. Компактность
15. Высокая степень упаковки
16. Несжимаемость
17. Твердость
18. Поглощение растворителя
19. Поглощение волн
20. Гидролизруемость
21. Изоэлектрическая точка
22. Осаждение в солях
23. Осаждение электролитами
24. Способность к лигандированию
25. Амфотерность
26. Осмотические свойства
27. Растворимость
28. Кристаллизуемость
29. Свертываемость
30. Гибкость клубка в пространстве
31. Взаимодействие с водой



## Символы розы

Аромат  
Блаженство  
Гордость  
Изящество  
Красота  
Любовь  
Медитация  
Молитва  
Мудрость  
Пламенность  
Пышность  
Слава  
Совершенство  
Таинство  
Тайна  
Тишина  
Радость  
Удовольствие  
Хвала

### *Для белой*

Абстрактность  
Девственность  
Духовность  
Тишина  
Чистота

### *В христианстве*

Божественная любовь  
Всепрощение  
Емкость  
Милосердие  
Милость  
Мученичество  
Победа

Рис. 16. Секрет жизни

## Правило 10. Альбумины, мочевины и креатинин — показатели катаболизма

Основным белком крови является альбумин. Его норматив в многочисленных биохимических справочниках составляет 35–50 г/л. Но на самом деле данный показатель, как и вышеописанный общий белок крови, является гораздо более стабильной величиной, тоже относящейся к жестким биологическим константам.

Константность альбуминов крови объясняется тем, что они составляют 60% от общего белка. Любое отклонение от этих 60% вверх или вниз является тяжелейшим биологическим и медицинским синдромом под названием белок-альбуминовая диссоциация.

Сам по себе (без соотношения с общим белком) уровень альбумина в крови свидетельствует о:

- белково-синтетической функции печени (нарушенной либо нормальной);
- соотношении ана- и катаболизма (анаболизм преобладает при повышенном уровне альбуминов, а катаболизм — при пониженном);
- состоянии антитоксического барьера;
- состоянии липидного обмена, так как альбумин является буфером во взаимопревращениях липопротеинов крови;
- степени токсикоза любого генеза;
- онкотическом давлении крови.

Значение альбумина ниже 35 г/л является критическим и опасным: могут возникнуть серьезные осложнения, поэтому врачу стоит бить тревогу (не подавая вида больному). К сожалению, из перечня обязательных биохимических анализов в больничных стационарах этот параметр исчез. Более того, инфузионная терапия (внутривенное введение больших объемов раствора, содержащего даже сами

альбумины, например, коллоиды и кристаллоиды) проводится без предварительного учета уровня собственных альбуминов и других белков, что, по существу, недопустимо. Ведь содержание альбуминов косвенно характеризуют фармакокинетику, т.е. траекторию «движения» препарата по организму и быстроту его выведения.

Определение альбумина без выявления уровня общего белка аналогично измерению диастолического давления без систолического (и наоборот). В этом заключается пока еще не до конца расшифрованный глубинный физиологический смысл. Вероятно, оба показателя (белковый и артериальный) функционально связаны. Онкотическое давление как составная часть общего кровяного давления детерминирована уровнем альбумина.

В соотношении же с общим белком крови из двух вариантов белок-альбуминовых диссоциаций худшей для прогноза состояния больного и развития возможных осложнений следует считать:

*высокий уровень общего белка (например, 88 г/л)  
при низком уровне альбуминов (например, 32 г/л),*

по сравнению с вариантом:

*низкий уровень общего белка (например, 62 г/л)  
при высоком уровне альбуминов (например, 48 г/л).*

Цифра 48 лучше 32, но тоже довольно неблагоприятна. Показатель «32 г/л» хуже, так как у этого пациента:

- 1) снижена белок-синтетическая функция печени;
- 2) дефективен важнейший антиоксидантный барьер — альбуминовый (в том числе, антиоксидантность по отношению к жирным кислотам);
- 3) недостаточна общая транспортная функция организма (перенос витаминов, металлов, гормонов, лекарств, жирных кислот и т.д.);
- 4) реальна угроза развития отеков.

В случае же показателя «48 г/л» перечисленные четыре механизма не исключены, но менее вероятны.

Снижение же и общего уровня белка, и альбумина не в полной мере характеризует степень катаболизма, так как для этого необходимо знать уровень конечного распада белка, т.е. уровень мочевины.

В медицине традиционно принято следить за повышением уровня мочевины при угрозе уремии разного генеза. Однако не менее опасным является вариант снижения уровня мочевины, так как аммиак, обезвреживающийся в цикле Кребса II или в аргининовом

цикле (не путать с циклом трикарбоновых кислот!), крайне необходим для синтеза нуклеиновых кислот, а именно — для синтеза пар нуклеотидов.

Каждая пара нуклеиновых кислот (НК) требует три (а это — много!) молекулы аммиака. Соответственно, две пары НК нуждаются в шести молекулах  $\text{NH}_3$ , три пары — в девяти молекулах и т.д. Поэтому полный синтез НК не возможен без достаточного количества аммиака. А резкое снижение уровня мочевины (особенно, при алкоголизме, когда величина этого показателя падает до нуля) должно вызывать особую тревогу врача, так как в этом случае затрагивается не только популяция белка, но и ядерное вещество ( $6 \times 10^{23}$  пар нуклеотидов) на системном и организменном уровне.

Падение уровня мочевины даже более опасно, чем его подъем, при котором есть некая степень свободы: избыток мочевины свидетельствует о достаточности двух важнейших составляющих синтеза белка — фонда белка и аминокрупп. Ведь нуклеиновые кислоты определяют всю белковую матрицу организма.

Именно поэтому белковая дистрофия у алкоголиков означает системную деградацию всего ядерно-генетического потенциала.

Для того чтобы корректно интерпретировать ферментемию (она практически не бывает цитолитической, а лишь — адаптивной), уровень ферментов необходимо сопоставлять с рядом метаболических параметров: уровнем общего белка, мочевины, альбуминов, т.е. **знать определенный алгоритм анализа биохимических показателей крови, который позволяет выявлять не только степень дисгармонии в соотношении анаболизма и катаболизма, но и определять глубину нарушений при любой патологии и любом функциональном состоянии.**

Еще одним важным показателем катаболизма, наряду с **альбумином и мочевиной**, является креатинин. По сути, альбумин и мочевина выступают в роли биохимических «заказчиков» уровня креатинина. Креатинин содержится в крови в микромолярных количествах (на литр), в отличие от мочевины, которая измеряется с миллимолях (на литр), т.е. креатинина в крови на 2–3 порядка меньше, чем мочевины. На это колоссальное количественное различие никто из клиницистов не обращает внимания, теряя тем самым понимание важнейшего физиологического значения уровня креатинина.

А между тем концентрация креатинина в крови сопоставима с уровнем гормонов — она мала, но чрезвычайно эффективна. Это означает, что креатинин, подобно гормонам, обладает высокой биологической активностью, в отличие от мочевины. Уровень креатинина,

в норме равный 60–80 мкмоль/л (или 0,5–1,5 мг%), очень стабилен, т.е. является жесткой физиологической константой. Более того, его нормальная концентрация абсолютно идентична концентрации его биохимического предшественника – креатина (60–80 мкмоль/л или 0,5–1,5 мг%). В определенном смысле креатинин – это законсервированная форма креатина, который является фосфатизвлекающим субстратом из митохондрий при участии креатинфосфокиназы (КФК). Поэтому-то содержание креатина столь стабильно. Оно определяет валовый (на весь организм) выход макроэргических фосфатов их всего митохондриального поля.

Переход макроэргического фосфата в форму АТФ из митохондрий (а в сутки ее образуется 70 кг!) иллюстрирует закон сохранения энергии на уровне организма. Есть аксиома: чем ниже уровень креатина, тем меньше будет извлечено макроэргических фосфатов из митохондрий. Креатинин легко и быстро, без ферментов, лишь при небольших сдвигах рН образуется из креатина (простой циклизацией). Его снижение указывает, во-первых, на торможение управляемого теплообмена, а во-вторых, на дефицит двух незаменимых аминокислот – аргинина и метионина, из которых он образуется совместно с глицином.

## Правило 11. Роль аминокислот в обеспечении церебральных процессов при нормальной активности головного мозга

В различных учебниках по биохимии (а их насчитывается более тридцати, отечественного и импортного производства) приводятся многочисленные классификации и характеристики аминокислот. Однако, как нам кажется, в процессе изучения клинической биохимии должен существовать единый принцип классификации, основанный на усложнении строения аминокислот в зависимости от размера их радикала и особенностей его функционального элемента. *Компактность структуры предполагает и обеспечивает оптимальность, а для нервной системы – уникальность высшей психической функции.*

Добелковый уровень аминокислот в центральной нервной системе (ЦНС) истощающе многообразен и, по сути, представляет собой богатый арсенал, дающий организму возможность широкого выбора адекватного поведенческого ответа. Эта мысль проиллюстрирована нами на схеме (рис. 17).

Избранный критерий представляется нам основным потому, что построение живых систем происходило по принципу «от простого – к сложному». Экспериментально доказано, что в первичном бульоне (когда создавалась жизнь) возникали простейшие аминокислоты, наиболее известной из которых является глицин.

По своему фундаментальному значению отнесение глицина всего лишь к аминокислоте в какой-то мере недостаточно и даже некорректно. Будучи уникальным растворителем для биомолекул и вездесущим фактором жидких сред организма, глицин препятствует преждевременной денатурации белков, обеспечивая их стабильную растворимость. Вода как растворитель находится в организме в двух

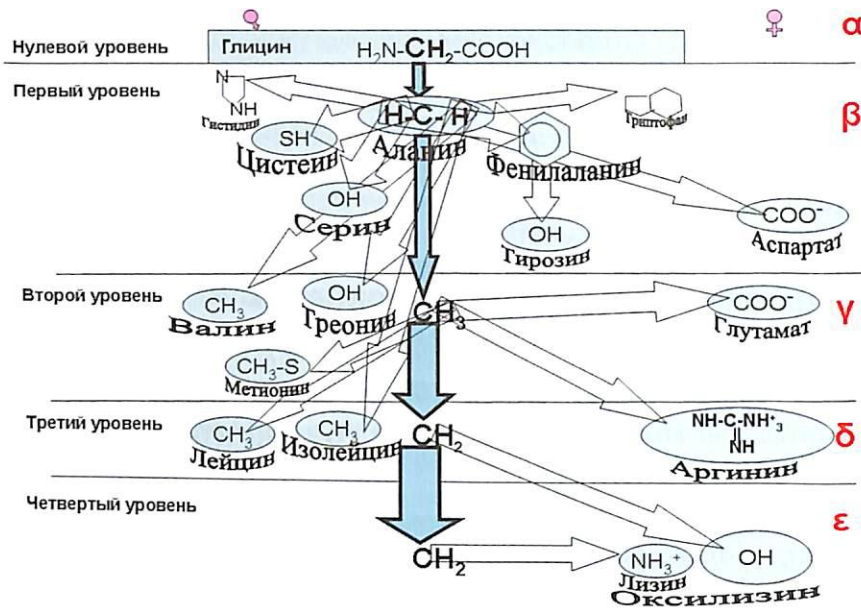


Рис. 17. Схема усложнения аминокислот в зависимости от размера их радикала

состояниях — свободном и связанном. Глицин же привносит воде и другим жидким средам дополнительный «привкус», придавая новое своеобразное свойство — резкое усиление растворимости любого рода веществ.

Глицин является исходным компонентом синтеза гема. Чтобы количественно представить значение глицина для синтеза гема (т.е. эритропоэза), необходимо знать, что один эритроцит содержит 340 млн молекул гемоглобина! Это и есть переход из области макромира в микромир. Для синтеза одной молекулы гема требуется восемь молекул глицина. Иначе говоря, для построения одного эритроцита необходимо  $(340\ 000\ 000 \times 8 = 2\ 720\ 000\ 000)$  молекул глицина. Количество глицина, требуемое для пятилитрового кроветворения, трудно себе представить. Достаточно сказать, что в стандартной строчной букве «о» помещается 150 штук эритроцитов. А все фибриллярные белки (коллаген, эластин, волосы, мышцы) на треть состоят из глицина. Дальнейшие многочисленные синтезы (нуклеиновых кислот, пуриновых оснований, глутатиона, креатина и т.д.) требуют участия глицина. В свободном виде глицин содержится в организме в количестве 40 г. Видимо не случайно природа наделила его сладким вкусом,

откуда и произошло его название: *glycos* — сладкий (греч.). Фактически это — стартовый или «нулевой» уровень в построении аминокислот, а значит, и белков (см. рис. 17).

Усложнение структуры означает не что иное, как усложнение функции. И в ряду одноосновных карбоновых кислот (формирующих их углеродный скелет) обозначается следующий, по сути, нулевой уровень формирования разнообразных аминокислот.

Как в генетике существует постулат «один ген — один белок», так и в нейрехимии срабатывает правило «один фермент — один новый субстрат (или новый функциональный элемент)». Известна важнейшая роль для функционирования мозга гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), однако этот медиатор или ключевой метаболит ЦНС представляется клиницистам неким экзотическим соединением. Тем не менее, его можно считать обычным результатом декарбоксилирования глутаминовой кислоты. Иными словами, глутамат — это ГАМК с дополнительной карбоксильной группой. И этот пример указывает на избыточность субстратной основы и простоту важнейшего медиатора ЦНС. Тем более что по своей химической структуре он мало чем отличается от глицина — лишь немного бóльшим размером углеродного скелета:



Неудивительно, что такое структурное сходство обеспечивает и функциональную общность двух медиаторов — их способность потенцировать растворимость других веществ. (О подобном достоинстве глицина уже было сказано выше.) Головной мозг «пропитан» ГАМК ничуть не меньше, чем глицином. И в этом, разумеется, кроется физиологическая целесообразность — ведь ГАМК является фактором, тотально оптимизирующим нейрехимические процессы в ЦНС. Достаточно привести в качестве примера анксиолитические свойства ГАМК, лежащие в основе противотревожного действия других медиаторов (мелатонина) и целого ряда фармакологических препаратов. Противоположные же — анксиогенные — эффекты нередко являются результатом ингибирования ГАМКергических процессов, которые в случае их генерализации приводят к реакции общемозговой активации (*arousal*). Электроэнцефалографически это состояние, как правило, выражается в виде раздрации церебральных структур различного уровня.

Известно, что электрическая активность мозга создает некое представление о функциональном состоянии психики. Одним из важнейших механизмов формирования высшей нервной деятельности является адекватный энергетический и аминокислотный обмен, так как нервная система служит основным элитарным потребителем аминокислотного пула. В предшествующем разделе настоящей статьи основное внимание было обращено на структурную роль аминокислот, которая, трансформируясь в третичную структуру, обеспечивает высокую контактность с любым классом соединений. Без третичной структуры белка невозможно свободное взаимодействие с любыми типами лигандов, формирование синаптических образований, нейроглиальных метаболических взаимосвязей, а самое главное — обеспечение предшественниками широкого спектра медиаторов, большинство из которых собственно и являются аминокислотами. В последнее время в литературе многообразие функций часто объясняется многообразием аминокислотного и пептидного пула в ЦНС.

И действительно, нормальная электрическая активность головного мозга по существу предполагает нормальный метаболизм, важнейшей характеристикой которого является специфический аминокислотный состав. Доминирующая роль аминокислотного обмена связана и с тем, что липиды требуют сложных транспортных систем, а углеводный обмен — метаболически громоздок. Он поддерживается при различных физиологических и даже некоторых патологических состояниях. Аминокислотный фонд мозга человека составляет в среднем 34 мкмоль на 1 г ткани, что значительно превышает их содержание как в плазме крови, так и спинномозговой жидкости (ликворе). Достигается это благодаря энергозависимому транспорту аминокислот против градиента концентраций. Если в плазме концентрация свободных аминокислот составляет 35–50 мг%, то в клетке это количество оказывается на порядок выше. Та же закономерность характерна и для ЦНС.

Косвенным показателем состояния белкового обмена является аминокислотный состав ликвора — одной из необходимых изолирующих сред ЦНС. Напомним, что у взрослого человека общий объем ликвора составляет около 140 мл. Из этого количества 25–35 мл находится в системе мозговых желудочках и примерно столько же — в поясничном расширении. Скорость продукции ликвора колеблется от 0,4 до 0,6% от его общего объема в минуту. У человека за сутки секретруется около 500 мл ликвора (приблизительно столько же образуется и эндогенной воды, необходимой для поддержания биоэнергетики в нормальных условиях!). Общая площадь поверхности хориоидного

эпителия у человека составляет 200 см<sup>2</sup>. Это означает, что возможность обмена растворенными веществами между нервной тканью и ликвором не лимитирована недостатком поверхности соприкосновения. Барьер между кровью и ликвором локализуется на уровне хориоидного эпителия, а не кровеносных сосудов.

При повышении концентрации аминокислот в плазме крови они проникают в головной мозг в меньшем количестве, чем в другие ткани, что подчеркивает физиологическое значение жесткой константности их состава для ЦНС. Их высокое поглощение в большинстве случаев коррелировало с «незаменимостью» аминокислот, за исключением тирозина. Последний, как известно, необходим для магистрального синтеза моноаминов мозга, обладающих жестким физиологическим эффектом.

Ликвор отличается от сыворотки крови высоким содержанием глутаминовой, аспарагиновой, N-ацетиласпарагиновой, γ-аминомасляной кислот и глутамина, а также их интенсивным метаболизмом. По сути же в ликворе есть всего две аминокислоты: аспарагиновая и глутаминовая, а остальные три «отставлены» на один метаболический «шаг». К структурной простоте добавляется метаболическая осторожность движения. Ведь еще по шиллеровскому второму закону эстетики: «Природа не терпит резких переходов». Все просто, степенно, величаво. Только это движение видится скорее мысленно, чем реально.

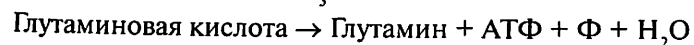
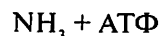
Эти аминокислоты составляют 75% фонда всех свободных аминокислот, причем ГАМК и N-ацетиласпарагиновая кислота (N-ААК) локализованы почти исключительно в нервной ткани. Высокие концентрации дикарбоновых аминокислот и глутамина обнаружены в мозге всех изученных видов животных. Такая предпочтительная избирательность для аминокислот с гидрофильным радикалом объясняется, во-первых, необходимостью быть хорошо растворимыми в средах мозга, во-вторых, при участии глутаминовой кислоты происходит обезвреживание (связывание) аммиака для последующего транспорта в печень и синтеза мочевины. Это и есть основной механизм обезвреживания аммиака. Глутаминовая кислота является предшественником α-кетоглутаровой и стимулирует тканевое дыхание. В-третьих, подобная избирательность объясняется участием аспарагиновой кислоты в биоэнергетике мозга: цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) и челночном механизме для транспорта протонов в митохондриях. Высокое содержание дикарбоновых аминокислот в составе белков мозга также служит временным и дополнительным механизмом обезвреживания аммиака.



Таким образом, уникальный аминокислотный состав ликвора и белков мозга с избытком дикарбоновых аминокислот позволяют предположить разные механизмы обезвреживания аммиака с оптимальной для физиологических условий интенсивностью. Такой аминокислотный состав объясняет возможность нескольких уровней нейтрализации аммиака.

Этот важнейший механизм детоксикации аммония связан с высокой чувствительностью мозга, при накоплении которого повреждается ЦНС. Повышение аммиака в мозге до концентрации 0,6 ммоль сопровождается судорогами. Системное введение солей аммония вызывает конвульсии и увеличение содержания глутамин в мозге. При серьезных повреждениях печени повышается концентрация аммония и глутамин в ликворе с развитием комы. Симптомы печеночной комы смягчаются введением глутамата.

Фермент, синтезирующий глутамин из глутаминовой кислоты, в результате следующей реакции:



Глутаминсинтетаза находится в мозге в более высокой концентрации, чем в других тканях, и составляет 0,2% от общего белка мозга. Фермент подавляется глицином и аланином и имеет большой запас энзимологической прочности, так как при физиологических концентрациях аммония в мозге (0,16 ммоль) генетически заданный максимум активности составляет 0,39 ммоль. То есть фермент работает в режиме полунасыщения. Дезаминирование глутамин катализируется глутаминазой, наиболее активной в митохондриях нейронов. Однако в целом активность этого фермента крайне невелика. Через мембраны лучше проникает глутамин, чем глутамат, и поэтому глутаминаза участвует в превращении глутамин крови во внутриклеточный глутамат. Глутамин также является главным предшественником и ГАМК. Фактически через глутаминазу обеспечивается частичный транспорт в нейроны глутамата и ГАМК, выполняющие функцию передатчиков нервного импульса. Именно поэтому сформулирована концепция о существовании глутаминового цикла.

Функцию стимуляции тканевого дыхания выполняет и аспарагиновая кислота, которая при участии аспартаттрансаминазы образует стартовый субстрат для ЦТК — шавелевоуксусную кислоту (ЩУК). Такая высокая концентрация субстратов, обслуживающих ЦТК, указывает на большой запас прочности биоэнергетических систем.

Различные органеллы клеток головного мозга контролируют уровень аминокислот, накапливая их против градиента концентрации. Это обеспечивается сбалансированным функционированием гематоэнцефалического барьера и мембранным транспортом. Существуют системы активного транспорта аминокислот не только в мозг, но и из него. И обе они — энергозависимые. Известно восемь классов транспортных систем аминокислот, между которыми существуют конкурентные взаимоотношения.

Транспорт аминокислот не только энергозависим, но и Na-зависим. На него влияют температура и рН среды. Конкурентные транспортные взаимоотношения играют существенную роль и в патологии. Ключевым ферментом для транспорта аминокислот является  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГТП) и трипептид глутатиона. Фундаментальное значение глутатиона для обмена обеспечивается доступными для его синтеза аминокислотами — глутаминовой кислотой и глицином. Аминокислоты аккумулируются мозгом, формируя пул свободных аминокислот, который быстро истощается. Имеющееся количество аминокислот для синтеза белков мозга, нейропептидов и нейромедиаторов используется в течение 30 минут и поэтому требуется постоянная активная подпитка из внемозговых источников.

Приведем пример длительной алкоголизации в качестве своеобразной модели белковой дистрофии по типу активации энергетического обмена через все митохондриальное поле организма.

Продолжительная алкогольная интоксикация при активации глюконеогенеза требует большого количества субстратов, которыми являются гликогенные аминокислоты (аспарагиновая, аланин). В этих условиях для поддержания требуемого уровня сахара в крови начинают использоваться аминокислотный и белковый пул всего организма и мозг оказывается в самой невыгодной ситуации в силу того, что аминокислотный обмен в нем крайне интенсивен даже в нормальных условиях. (Это является его органной особенностью.) Поэтому хроническая алкоголизация является основой интеллектуально-личностной деградации в начале и основанием для белковой дистрофии в последующем. Электроэнцефалографически это выражается (в зависимости от стадии алкоголизма и степени алкогольной интоксикации) либо в формировании пик-волновых комплексов и медленно-волновой активности, либо в ослаблении общего электрогенеза головного мозга. И то и другое свидетельствует о дисфункции мезодиэнцефальных и подкорковых структур, основанной на аминокислотном голоде организма в целом и в первую очередь

ЦНС. В диэнцефальной области функционируют практически все известные нейромедиаторы (норадреналин, дофамин, серотонин, ацетилхолин, ГАМК) — производные аминокислот. Многие из них специфически участвуют в патогенезе формирования алкогольной зависимости.

Отсутствие в литературе данных о болезнях, вызванных нарушением транспорта аминокислот в мозг, связано с тем, что эти болезни приводят к летальному исходу, а в патофизиологические задачи подобного рода анализ, видимо, не входит. Дефекты транспорта аминокислот в другие ткани имеют неврологические последствия и соответственно искажают нормальную электроэнцефалограмму (ЭЭГ).

В митохондриях мозга 90% глутамата подвергается переаминированию с образованием аспартата при участии АСТ, которая является наиболее мощной трансаминазой головного мозга.

В мозге существует два изофермента: митохондриальный (обеспечивает функционирование ЦТК) и цитоплазматический (определяет интенсивность глюконеогенеза в качестве дополнительной «подпитки» мозга глюкозой). Экспериментально изолированные из ЦНС митохондрии быстро поглощают глутамат и малат, освобождая аспартат и  $\alpha$ -кетоглутарат. Фермент глутаминсинтетазы локализован в глиальных клетках, и лишь небольшая часть представлена в нервных окончаниях. Дезаминирование глутамина глутаминазой происходит в митохондриях, но активность его крайне низка. Глутамин более проницаем для биологических мембран, чем глутамат. И это служит основанием для предположения участия глутаминазы в транспорте глутамата внутрь клетки.

Глутамин является главным предшественником глутамата и ГАМК, выполняющих медиаторную функцию, и это служит основанием для концепции о существовании глутанинового цикла. Глутамин служит глиально-нейрональным переносчиком глутамата. Глутамат же участвует в синтезе белков мозга и биологически активных пептидов и составляет от 8 до 10% общих аминокислотных остатков в белковых гидролизатах мозга.

Глутамат — составная часть малых и средних регуляторных пептидов мозга (глутатион и ряд  $\gamma$ -глутамильных дипептидов).

Введение глутамата в различные отделы мозга приводит или к судорожной активности, или к распространяющейся депрессии даже при низких концентрациях. Глутамин не вызывает такого эффекта. Внутривенное введение глутамата вызывает гибель клеток в определенных районах ЦНС, где менее развит гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), например в желудочках мозга. Это опасно и для незрелых

нейронов. Повышенная чувствительность к глутамату натрия, который используется в китайской кухне, известен как «синдром китайских ресторанов». Глутамат как медиатор выделяется в синаптическую щель, где его концентрация повышается до 1 ммоль. Захват из щели обеспечивается астроцитами, которые и синтезируют глутамин. Известны два источника глутамата — из глюкозы и  $\gamma$ -кетоглутарата и орнитина и аргинина.

Фундаментальность и избирательность определенных видов обмена и специфических метаболических путей объясняется основным предназначением органа. Для нервной системы подчиненность аминокислотного обмена основным биологическим задачам связана со следующими обстоятельствами:

- формированием многочисленных связей структурно-функционального межклеточного уровня;
- координированием биоэнергетических запросов и субстратной обеспеченности;
- необходимостью иметь достаточный выбор и поток аминокислот для образования бесчисленных медиаторов;
- использованием при распаде аминокислот конечных продуктов для специфических транспортных систем.

Все эти особенности белкового обмена реализуются в виде определенной функциональной активности головного мозга, отражающейся на динамике церебральных биопотенциалов — электроэнцефалограммы. В пользу такого заключения свидетельствуют отдельные клинически и экспериментально установленные факты.

## Правило 12. Основные ферменты крови

В последнее время установлено, что энзимологические изменения в крови имеют не столько диагностический, сколько метаболический смысл, и характеризуют биохимический статус организма. Ферментемия имеет метаболический смысл и служит защитно-компенсаторным механизмом. Так, повышение КФК означает синтез в организме собственного мембранопротектора и защищает клетки от цитолиза. Именно поэтому КФК является наиболее чувствительным маркером гипоксических состояний. АДФ влияет на агрегацию тромбоцитов. Повышение ГГТ сейчас используется для выявления малигнизации клеток, характеристики интоксикационного синдрома и аллергического статуса организма, а также рассматривается как один из компенсаторных механизмов гипогликемического состояния организма. ЩФ ответственна за выход глюкозы из клеток, а также за формирование пула фосфатов и синергично работает с буферными системами. Одновременно это фактор антисвертывающей системы. Трансаминазы при их оптимальном соотношении регулируют метаболические потоки, а ЛДГ — окислительный статус организма.

Все это предполагает участие системных механизмов ферментемии с использованием для этого традиционно привычных для лаборатории ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, ЛДГ, ГБД и КФК), т.е. доступных для первого уровня исследования крови и обязательно обнаруживающихся в крови. Биохимическая оценка ферментемии должна быть направлена на объяснение метаболической интенсификации функциональными сдвигами при различных состояниях организма.

Предполагается несколько уровней исследования:

- 1) **ориентировочный** — внешний вид больного;

- 2) **конституционально-метаболический** — сопоставление биохимических показателей со степенью ожирения, типом конституции и жалобами больного;
- 3) **детально-энзимологический** — максимальное подключение ферментов с целью разграничения цитолиза и адаптивной ферментемии;
- 4) **лабораторно-функциональный** — сопоставление с клинико-инструментальными методами для подтверждения или исключения диагноза (ЭКГ, ЭХОКГ, УЗИ и т.д.);
- 5) **поисково-диагностический** — мочева кислота — подагра, мочевины — почечная патология и т.д.

### ЛДГ

- Маркер эритроцитарного пула.
- Компонент буферной системы.
- Регулятор углеводных потоков.
- Маркер анаэробного токсикоза.
- Векторная роль.

### ГБД

- Фермент стресса.
- Компонент буферной системы.
- Маркер липидного токсикоза.

### КФК

- Продуцент мембранопротектора.
- Индикатор биоэнергетических сдвигов.
- Стимулятор агрегации тромбоцитов.
- Компонент фосфатной буферной системы.
- Индикатор фосфолипазного цитолиза.
- Векторная роль.

### АСТ

- Интегратор метаболизма.
- Маркер центральной зоны катаболизма.
- Индикатор ПОЛ-механизма цитолиза.
- Векторная роль.

### АЛТ

- Компонент глюкозо-аланинового шунта.
- Маркер периферической зоны катаболизма.
- Векторная роль.

### АСТ/АЛТ

- Показатель адаптации метаболических потоков.

## ЩФ

- Маркер онтогенетической зрелости.
- Компонент фосфатной буферной системы.
- Регулятор трансмембранных потоков.
- Индикатор выхода цитрата из костей.
- Регулятор выхода субстратов из клетки.
- Векторная роль.

## ГГТ

- Маркер малигнизации.
- Маркер интоксикации.
- Маркер алергизации.
- Маркер онтогенетической зрелости.
- Аминокислотный насос в клетки.
- Антигенный компонент.
- Модулятор активности ферментов.
- Векторная роль.

**Все ферменты обеспечивают метаболические потоки.**

«Великолепная семерка» также характеризуется следующими свойствами.

ЛДГ — константна и имеет значения на уровне 350 МЕ/л.

ГБД — также константна на уровне 250 МЕ/л и поэтому оба фермента могли бы выполнять буферные свойства.

КФК — крайне вариативна от нулевых значений до необъяснимо высоких, что может иметь адаптивнопротекторный смысл.

ЩФ — интервальна, а также онтогенетически иллюстративна, снижаясь от максимальных при рождении до минимальных к моменту созревания уровней. Полисубстратна (или неспецифична), создает пул фосфатов, одновременно обеспечивает экскрецию и выход субстратов из клеток. Обеспечивает метаболические потоки. Полисубстратность является прекрасным свойством для физиологической полифункциональности.

ГГТ — хорошо индуцируема, т.е. открыта для внешних воздействий и тоже онтогенетически иллюстративна. Алкогольно-наркотически-медикаментозно зависима.

АСТ и АЛТ — индикаторно константны, находятся в жесткой метаболической зависимости и физиологически повязаны, как «шерочка с машерочкой», имея даже количественную зависимость на примере коэффициента де Ритиса: АСТ/АЛТ = 1,5. Оба фермента интегративны для обмена веществ и как «перст указующий» требуют для своего понимания знать белковый обмен и нацеливаться на важ-

нейший параметр крови — привычный общий белок. Аспартат при таком взаимоотношении доминирует и ЩУК как основной метаболит для глюконеогенеза связывает углеводный обмен с белковым. Одновременно не прямое дезаминирование с помощью АМФ в мышечной ткани и мозге, где мало глутаматдегидрогеназы, связывает белковый и нуклеиновый обмен. То есть АСТ располагается в более центральных зонах катаболизма, где интенсивность процессов должна быть выше.

Пока остаются без ответа следующие вопросы: 1) почему ферменты в крови имеют различные уровни; 2) каков смысл их нахождения в крови; 3) является ли кровь средой с наличием разных субстратов и пригодна ли для их распознавания ферментами; 4) что первично: пул кетокислот или пул аминокислот? При общих процессах катаболизма пул кетокислот доминирует и регулирует метаболизм, а приобщение ЛДГ на уровне пары лактат—пируват может создавать гиперокисленность или гипертрофированность крови, и тогда уровень ферментов в крови оптимален для регуляции важнейших метаболических потоков. ЛДГ и в большей степени ГБД создают фонд кетокислот для последующего трансаминирования, т.е. ферменты с большей активностью создают широкие метаболические возможности для ферментов с меньшей активностью. ЛДГ и ГБД поставляют пируват и ЩУК для образования аланина и аспарагиновой кислоты АСТ и АЛТ.

Преподавание клинической биохимии должно иметь несколько этапов, пронизывая их единой идеологией, но акцентируя на каждом этапе реализацию самостоятельных задач.

Первый этап — ассимиляция элементов клинической биохимии в процессе преподавания общей химии с целью постоянного объединения фундаментальных биохимических знаний с конкретными проявлениями функций клеток, тканей и органов и некоторыми наиболее значимыми патологическими состояниями.

Второй этап — использование сведений по биохимии на уровне предметов, формирующих представление об основах патологии. По существу патогенетические механизмы представляют собой биохимические сдвиги, и эти понятия фактически тождественны.

Третий этап — при работе с интернами, ординаторами и врачами необходимо подготовить их к реализации важнейшей клинической задачи — постановки лабораторного эпикриза как составной части клинического диагноза, т.е. научить анализу лабораторных данных с выходом на патогенетические механизмы для лечения и прогноза заболевания.

Существует и объективно-научная причина отсутствия практической пользы от изучения биохимии, так как в ее истории сформировались по мере открытия «археологические слои» информации: 1) адреналин-ацетилхолиновый; 2) гистамин-серотониновый; 3) брадикиновый; 4) цикло-АМФ производный; 5) простагландиновый; 6) пептидный; 7) свободно-радикальный и ПОЛ-зависимый и, наконец, 8) NO-детерминированный с редким взаимопересечением их в интеллектуальном пространстве и метаболической взаимосвязи; 9) апаттоз с индуцирующей ролью цитохрома С претендует на следующий слой.

На базе любой больницы должен существовать **ЛИБИДО-центр**: 1) **лекарственная** — определение в крови лекарств, наркотиков, антибиотиков и других экзогенных компонентов; 2) **иммунологическая** — полный иммунологический статус организма; 3) **биохимическая** — полный биохимический анализ всех жидкостей организма (ликвор, моча, кровь, слюна и т.д.); 4) **инфекционная** — определение вирусов, бактерий, антигенов и т.д.; 5) **диагностика** — все клинико-функциональные методы (ЭКГ, ЭЭГ, УЗИ и т.д.); 6) **организма** — мануально-физикальный способ оценки с последующим сбором всей информации для сопоставления с синдромами, формами и лечением. *Статистика и контрольные группы малопригодны, так как каждый больной индивидуален (лечить нужно не болезнь а больного, по заповеди А.М. Филомафитского); в стационар попадают соматически нездоровые люди, и после перенесенного заболевания многие остаются недолеченными.* Длительный реабилитационный период должен проходить в центре с последующей диагностикой в динамике. Собрание, осмысливание и оценка материала с последующим изложением должна быть обязательной частью, особенно при инфекции как наиболее благодатной почве.

Необходима информация об оборудовании, реактивах, стоимости анализа, требованиях к больничной, реанимационной и диагностической службе, оснащенности приборами и о сроках получения лабораторно-клинических данных. Знания об основных методах биохимического исследования: конечной точке, кинетическом методе, «сухой химии», люминесценции и т.д.; законах оптической регистрации и влиянии выбранных методов на точность анализа; основных единицах измерения (МЕ, фирменные, СИ) и их взаимоотношениях с возможностью сравнения.

Самостоятельным разделом должна быть кровь как метаболически связывающая и информационная среда: внешний вид (гемоллиз, цвет), наличие денатурированных сгустков над эритроцитами

как фактор раннего токсикоза или коагулопатии потребления (совершенно незнакомый практическим врачам раздел), разделение на фракции, эритроциты и как интоксикационный барьер и как взаимосвязь с разными системами. Эритроциты как важнейшее звено гипоксии и транспортный элемент крови.

Понятие уровня биохимического исследования:

- 1-й уровень — АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, белок, тимоловая проба, мочевины, креатинин, глюкоза, холестерин, БЛП;
- 2-й уровень — плюс КФК, ЛДГ, ГБД, протеинограмма, жирные кислоты, триглицериды;
- 3-й уровень — взаимосвязь и значимость в сравнении с ЭКГ, ЭЭГ и т.д.;
- 4-й уровень — взаимоотношения с синдромами (биохимическая основа синдромальной диагностики);
- 5-й уровень — контроль за стандартными и новыми методами лечения.

### Правило 13. Что важно знать врачу о холестерине

В основе строения молекулы холестерина лежит циклопентанпергидрофенантрен. «Силуэт» этой молекулы изображен на рис. 18. Полную и подробную ее формулу можно обнаружить в любом учебнике по биохимии. Наша же задача состоит в том, чтобы объяснить смысл «зрительного образа» холестерина с тем, чтобы после этого читателю прояснилась основная функция и клиническая значимость уровня холестерина, определяемого у больного.

Итак, в структуре холестерина содержится 30 атомов углерода. Синтез холестерина начинается с ацетил-КоА, в котором всего два

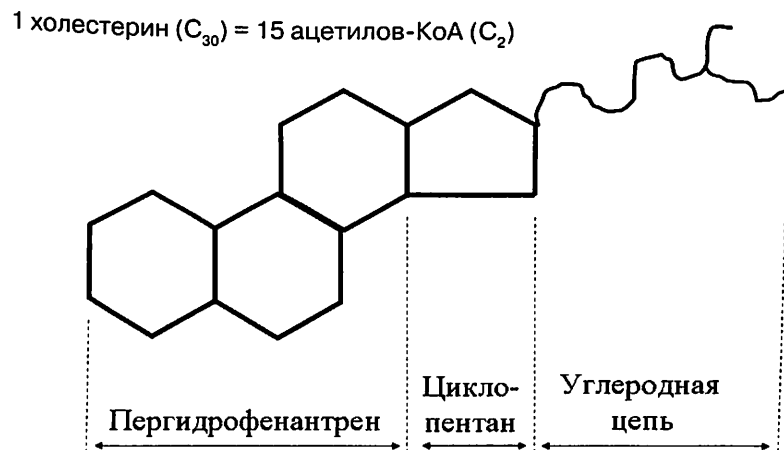


Рис. 18. Схема молекулярной структуры холестерина

углеродных атома. То есть для синтеза одной молекулы холестерина требуется 15 молекул ацетил-КоА. Для двух молекул холестерина — 30 молекул ацетил-КоА, для трех — 45 молекул и т.д. Основное топливо для цикла Кребса (I), которое необходимо для поддержания биоэнергетики, становится крайне дефицитным в условиях лихорадки любого генеза. По сути, лихорадочный процесс — это почти всегда инфекционная патология, для которой требуется колоссальное напряжение иммунной системы. Учитывая, что каждая живая клетка содержит в своей мембране до 30% холестерина, становится ясно, что при лихорадке возникает нежелательная конкуренция за субстрат — ацетил-КоА — между «топкой» (митохондриями) и системами, требующими формирования клеточного пула (лимфоцитов, моноцитов, эритроцитов и лейкоцитов). Синтез одной молекулы холестерина — чрезвычайно энергозатратный процесс, узкое место всей биоэнергетики. Поэтому мощное энергопотребление автоматически подразумевает снижение способности организма к формированию клеток. А это означает подавление иммунитета, снижение кроветворной способности организма, недостаточность лейкоцитарной реакции, а также всех репаративных процессов и др.

Даже человеку, далекому от медицины, знакомо угрожающее понятие «холестериновые бляшки». Они образуются на эндотелии крупных кровеносных сосудов вследствие нарушения обмена веществ — инфильтрации (одного из вариантов дистрофии) внутренней оболочки артерий холестерином и его производными. Это — патологический процесс, типичный для атеросклероза, когда с кровью приносятся, а затем поступают в клетку свойственные ей вещества, но в значительно большем, чем в норме, количестве. Опасность заключается в том, что в месте прикрепления бляшки (состоящей из производных холестерина — холестеридов, фибриновых отложений, других застрявших там клеток) артерия теряет свою эластичность, что может привести к разрыву сосуда, несущего кровь к жизненно важному органу. Но еще до разрыва это может привести к тромбозу (закупорке сосуда) и эмболии (отрыву тромба и миграции его по всему кровяному руслу). Чаще такого рода явления встречается у пожилых людей, особенно у лиц, передающих и ведущих малоподвижный образ жизни.

Помимо этого, холестерин является биохимическим предшественником глюкокортикоидов и минералокортикоидов, желчных кислот, женских и мужских половых гормонов и т.д. Поэтому-то в молодом возрасте вероятность холестериновой инфильтрации крупных

# 13 Правило

артерий низка — ведь холестерин идет на бурное производство половых гормонов, и ему «некогда» откладываться в виде бляшек. Кора надпочечников (тоже производящая стероидные гормоны) не потому анатомически мала, что ее негде разместить в организме, а потому, что синтез стероидов — крайне дорогое удовольствие. Стероиды — это своего рода анатомическая валюта. Вот почему при инфекционной патологии, а не только при атеросклерозе и заболеваниях сердечно-сосудистой системы, врачу необходимо следить за уровнем холестерина у больного. Ведь этот показатель свидетельствует о состоянии фонда важнейшего субстрата, необходимого как для построения мембран любых клеток, так и для обеспечения эндогенного метаболического ответа на стресс при помощи гормонов стресса — глюко- и минералокортикоидов.

Уровень холестерина в норме составляет 5–6 ммоль/л, не больше, но и не меньше. Или 120–160 мг%. Сумма из двух слагаемых: «концентрация холестерина» и «содержание глюкозы» в крови — это жесткая биологическая константа. У здоровых людей она равна 10 ммоль/л. В условиях же мощнейшего энергодефицита (например, при алкоголизме или длительной лихорадке) срабатывает реципрокность (сопряженность) этих двух слагаемых: снижение содержания глюкозы приводит к повышению уровня холестерина или наоборот, но при соблюдении константной десятки.

В традиционной клинической практике повышенное внимание уделяется лишь высоким значениям холестерина, прежде всего, из-за опасения атеросклероза. А дефицитное содержание холестерина даже не рассматривается, более того, считается прогностически благоприятным фактором. На самом же деле, низкий холестерин не менее опасен и указывает на серьезные нарушения в обмене веществ.

Например, вы получаете анализ крови следующих больных (табл. 5).

Суммарный уровень холестерина и глюкозы в крови первых шести больных (№№ 1, 2, 3, 4, 5, 6) снижен, он меньше 10. У больных № 1, № 2 и № 3 снижение произошло за счет глюкозы: она ниже нормы (ниже 5,0 ммоль/л), а холестерин — в пределах нормальных значений (5,0–5,3 ммоль/л). А у больных № 4, № 5 и № 6 низкое суммарное значение преимущественно связано с пониженным уровнем холестерина (2,9–3,7 ммоль/л в сравнении с нормой 5–6 ммоль/л).

И только у больных № 7, № 8 и № 9 получена та «десятка» (10,4 ммоль/л) в результате суммирования содержания холестерина и глюкозы. Из анализа их крови видно, что оба этих показателя в отдельности тоже находятся в пределах нормы.

Таблица 5

Пример наборов биохимического анализа крови девяти больных

Номер больного	АСТ	АЛТ	Козф. де Ритиса	ГГТ	Мочевина	Общий белок/альбумин	Холестерин	Глюкоза	Холестерин + глюкоза	Креатинин
1	447	297	1,51	300	4,05	60/41	5,3	3,5	8,8	79
2	114	56	2,01	204	3,55	66/40	5,3	3,2	8,5	70
3	196	137	1,43	435	2,27	62/43	5,0	3,7	8,7	72
4	319	168	1,78	249	4,14	74/47	3,7	4,5	8,2	77
5	266	93	2,86	681	3,96	89/36	3,1	4,5	7,6	58
6	193	77	2,5	377	2,67	80/33	2,9	6,1	8,7	64
7	191	100	1,91	191	4,72	62/35	5,4	5,0	10,4	71
8	165	143	1,15	350	1,01	72/43	5,4	5,0	10,4	71
9	125	85	1,47	95	4,82	77/47	5,4	5,0	10,4	79

Таблица 6

## Дифференцировочный подход к анализу биохимических показателей

Номер больного	АСТ	АЛТ	Козф. де Ритиса	ГГТ	Мочевина	Общий белок/альбумин	Холестерин	Глюкоза	Холестерин + глюкоза	Креатинин
1	447	297	1,51	300	4,05	60/41	5,3	3,5	8,8	79
2	114	56	2,01	204	3,55	66/40	5,3	3,2	8,5	70
3	196	137	1,43	435	2,27	62/43	5,0	3,7	8,7	72
Больные, «дефицитные» по холестерину										
4	319	168	1,78	249	4,14	74/47	3,7	4,5	8,2	77
5	266	93	2,86	681	3,96	89/36	3,1	4,5	7,6	58
6	193	77	2,5	377	2,67	80/33	2,9	6,1	8,7	64
Больные с нормальными показателями глюкозы и холестерина										
7	191	100	1,91	191	4,72	62/35	5,4	5,0	10,4	71
8	165	143	1,15	350	1,01	72/43	5,4	5,0	10,4	71
9	125	85	1,47	95	4,82	77/47	5,4	5,0	10,4	79

Таким образом, выявились три группы больных.

Как видно из разделенной на три части табл. 6, клинически почти «одинаковые» больные существенно различаются по своим биохимическим показателям. Первые трое больных (№№ 1–3) характеризуются выраженной гипогликемией, что означает необходимость проведения терапии с целью повышения (нормализации) уровня глюкозы: внутривенное введение глюкозы вместе с инсулином. В данном случае, гипогликемия является одним из звеньев всей патогенетической цепи конкретного заболевания. (Любого заболевания, поэтому в данном примере мы умышленно не приводим диагноз. Ведь здесь мы имеем дело с неспецифическим стрессовым состоянием, вероятно, в фазе напряжения.)

Второй тройке больных (№№ 4–6) с гипохолестеринемией требуется: 1) дополнительное исследование в виде подробного клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, так как это состояние должно сопровождаться снижением лимфоцитов и других лейкоцитов, а также эритроцитов; 2) внимательное отслеживание симптомов гипокортицизма – недостатка гормонов стресса, продуцируемых корой надпочечных желез, как показателя фазы истощения.

И только третья группа больных (№№ 7–9) не является объектом большой тревоги по наиболее приоритетным биохимическим показателям в силу достаточности уровня глюкозы и холестерина в оптимальном сочетании (10,4 ммоль/л). Хотя следует помнить, что эти пациенты остаются больными, но патогенез их заболевания отличен от такового у первых двух групп. Не исключено, что они пребывают в фазе резистентности по отношению к стрессовому фактору, вызвавшему болезнь. Поэтому больные №№ 7–9 наиболее адаптированы и прогностически их состояние более благоприятно.

Следовательно, патогенетические механизмы – это не что иное, как адаптивные биохимические сдвиги. Как правило, стрессор (неспецифическое воздействие) – это и есть болезнетворный фактор. Но лишь на стадии истощения (после шока, напряжения и резистентности) он вызывает истинно специфическое воздействие, т.е. поражение.

Чтобы следовать заповеди «Лечить не болезнь, а больного», необходимо знать все оттенки патогенеза заболевания, которые у каждого больного сугубо индивидуальны. А это видно из биохимического анализа крови, который необходимо уметь читать и комментировать. Каждый фермент может послужить дополнительной информацией для исчерпывающего представления о состоянии больного. Так, сведения об активности щелочной фосфатазы (ЩФ) расширяют представление о патогенезе заболевания.



## Правило 14. Щелочная фосфатаза

Щелочная фосфатаза (ЩФ) отщепляет фосфорнокислый остаток от любых соединений, им располагающих: от глицерофосфата, от глюкозо-6-фосфата и т.д. Это — неспецифичный фермент.

Нормальная активность ЩФ равняется 100 МЕ/л. Обычно принято считать, что повышение активности ЩФ «есть признак холестаза, указывающего на воспаление желчного пузыря, наличие в нем камней, другой причины задержки и остановки движения желчи». Весь материал настоящей лекции послужит опровержению этого традиционного, но отнюдь не соответствующего действительности, поверхностного и узкого представления, сложившегося, очевидно, вследствие недостатка информации по данному вопросу, имевшемуся на определенном (и весьма давнем) этапе развития клинической биохимии. Современный же уровень развития дисциплины позволяет оценивать не только отдельные биохимические показатели, но также анализировать их комбинации, переводя биохимические сдвиги на язык метаболизма, обобщенно двигаясь по молекулярно-организменной вертикали, а значит — лечить не отдельный симптом и не болезнь, а больного.

Судите сами. ЩФ в больших количествах представлена в костной ткани. Поэтому считается, что у детей и беременных (в растущих организмах) уровень данного фермента повышен. Ведь их опорно-двигательный аппарат стремительно укрупняется. Но на самом деле, если расшифровывать роль фермента ЩФ, не привязывая ее к патологии, то она сводится к следующему:

- ЩФ повышает уровень фосфатов в крови;
- способствует закислению крови (этому препятствует фосфатная буферная система крови);
- будучи мембранным ферментом (как и ГГТ), ЩФ выпускает глюкозу из тканей путем отщепления фосфорнокислого остатка. А тот, в свою очередь, регулирует уровень глюкозы в крови.

Так осуществляется один из механизмов поддержания уровня сахара крови. Поэтому величина активности ЩФ довольно стабильна — за ней зорко следят буферные системы. И если, несмотря на это, уровень ЩФ все же резко отклоняется от нормального в сторону повышения, то последствия вряд ли можно назвать холестазом. Наступает тотальный сдвиг в гомеостазе:

- изменяется рН крови;
- меняется уровень глюкозы и целого ряда других констант;
- повышается фосфатно-энергетический потенциал на уровне всего организма, так как в сутки образуется 70 кг АТФ и с помощью свободного фосфата реализуется закон сохранения энергии на уровне целого организма.

Именно поэтому ЩФ постоянно присутствует в крови от момента рождения в довольно ограниченных (узких) диапазонах активности, напоминая буферные системы.

Перечисленные особенности, по сути, отменяют нелепое представление о том, что повышенная активность ЩФ является признаком холестаза. На самом деле это не так.

### Правило 15. Лактатдегидрогеназа

Общая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) составляет 250 МЕ/л и складывается из фракций – разных изоформ. Отсюда существует понятие «изофермент». Изоферменты катализируют одну реакцию, но имеют различное строение (своеобразные биохимические синонимы). ЛДГ бывает в виде пяти изоформ – ЛДГ<sub>1</sub>, ЛДГ<sub>2</sub>, ЛДГ<sub>3</sub>, ЛДГ<sub>4</sub>, ЛДГ<sub>5</sub>, – каждая из которых состоит из четырех субъединиц (рис. 19).

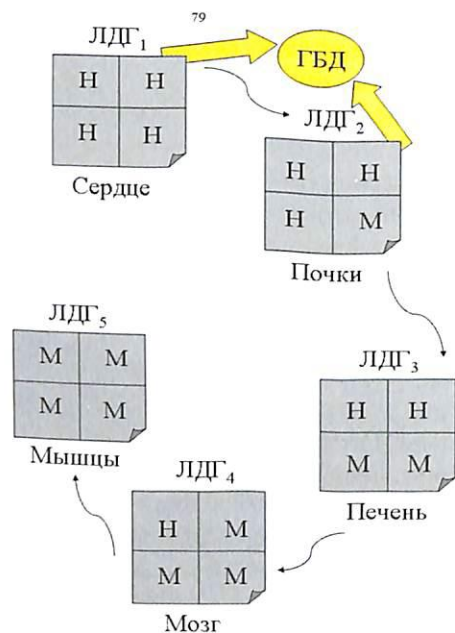


Рис. 19. Изоформы лактатдегидрогеназы (ЛДГ): Н – сердце (*heart*); М – мышцы (*muscle*); ГБД – гидроксибутиратдегидрогеназа

ЛДГ<sub>1</sub> активна исключительно в сердце, а ЛДГ<sub>5</sub> – в мышцах. Остальные же изоформы менее органоспецифичны, но в определенной мере увязаны с почками, печенью и головным мозгом.

Для нормальной работы сердца в нем всегда должен присутствовать кислород, тогда как для скелетных мышц это *необязательно*, в них возможен и анаэробный (бескислородный) распад. Почему не в сердце?

Реакция превращения пировиноградной кислоты (ПВК) в молочную с участием ЛДГ<sub>5</sub> (рис. 20) называется пируватдегидрогенизацией, а сам фермент (ЛДГ<sub>5</sub>) в этом случае именуется пируватгидрогеназой. Обратный процесс катализируется тем же ферментом, но теперь его «официальное» название – лактатдегидрогеназа. С точки зрения ортодоксального химика данный термин неверен, но принят. Оба взаимобратных процесса равновесны и представляют собой единую саморегулирующуюся систему, поддерживающую конкретные процентные соотношения каждого компонента. Но меняется субстрат, и равновесие поддерживается «в другую сторону», «в пользу» продукта реакции (см. рис. 20).

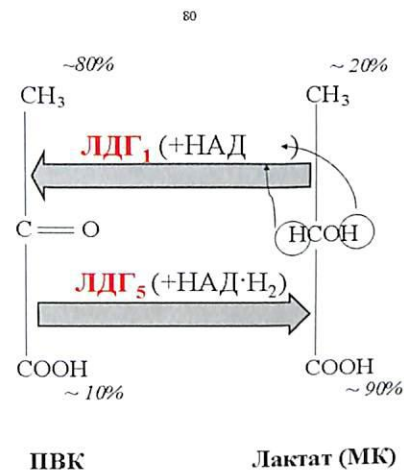


Рис. 20. Равновесная саморегулирующаяся система превращения пировиноградной кислоты (ПВК) в молочную (МК)

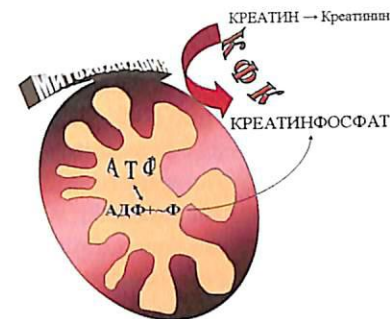
В сердце же организму нельзя допустить образования молочной кислоты, иначе произойдет контрактура миокарда и остановка сердца. Зато в скелетных мышцах вполне допустимо. Ведь там МК,

образуясь в анаэробных условиях при физической нагрузке, затем постепенно поступает в печень. Это – цикл Кори. От МК отщепляются два атома водорода, идет превращение МК в ПВК с участием ЛДГ, схематично изображенное на рис. 20. Часть пирувата, в свою очередь, идет по 1-му, 2-му и общему пути катаболизма глюкозы в цикле Кребса I, а часть расходуется на образование глюкозы через глюконеогенез. Возможно также превращение ПВК в аланин (а затем в белки) в ГАШ.

На приведенном примере видно, насколько крепки организменные функциональные взаимосвязи между веществами, соединениями, их превращениями и физиологическими процессами. Все это объединяет организм в живую саморазвивающуюся систему, создает его целостность, формирует единство и содружественный ответ всех компонентов на постоянно меняющиеся условия окружающей среды. Это и есть метаболизм.

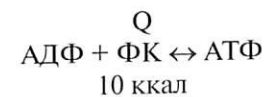
## Правило 16. Креатинфосфокиназа

Креатинфосфокиназа (КФК) катализирует реакцию превращения креатина в креатинфосфат (рис. 21).



**Рис. 21.** Метаболическая роль креатинфосфокиназы (КФК). Извлечение макроэргического фосфата (~Ф) из митохондрий

Метаболический смысл действия фермента и процесса в целом состоит в облегчении выхода из митохондрий макроэргического фосфата, т.е. фосфата с богатейшим энергетическим потенциалом, необходимым для здоровой и активной жизни. Это происходит при участии креатина. Аденозиндифосфорная кислота (АДФ) остается внутри митохондрий. Молекула АДФ огромна и ее пребывание «снаружи», в цитоплазме, вне митохондрии нецелесообразно. Это потому, в дыхательной цепи, она вернется – ресинтезируется в аденозинтрифосфат (АТФ):



## 16 Правило

10 ккал — большая энергетическая величина! Поэтому высокое содержание КФК в крови, определяемое у пациента при анализе его биохимических проб, — это, как правило, хороший знак.

Врач должен помнить закономерность: чем больше в крови КФК, тем интенсивнее работа митохондрий, тем лучше стимулировано тканевое дыхание, тем мощнее реализуется биоэнергетика всего организма. Поэтому чем больше мы работаем, напрягаемся, нервничаем, тем выше в нашей крови концентрация этого фермента. КФК — один из самых лабильных ферментов. Его «нормой» считается величина от 0 до 20 МЕ/л, но в норме же она может возрасти до 5000 МЕ/л и больше. Ноль КФК — это абсолютный покой, нирвана. Но при естественной активности человека уровень фермента может подниматься от нуля до заоблачных высот, и это вовсе не будет указывать на «поражение сердца» (как ошибочно записано во многих руководствах), а лишь свидетельствует о нормальной адаптивной реакции организма на изменившиеся психофизические условия. В пике спортивной тренировки содержание КФК в крови чрезвычайно высокое. Более того, уровень КФК служит показателем тренированности организма: чем он выше, тем выше спортивная тренированность. Как это объясняется (кроме того, что уже сказано в настоящей лекции)?

Фермент КФК является прекрасным мембранопротектором, он защищает мембраны живых клеток. Образование и накопление креатинфосфата — еще один механизм защиты мембран, способ работы необходимого организму эндогенного лекарства. Поэтому гиперферментемия по КФК (повышенное содержание фермента КФК в крови) — благоприятный признак. Он указывает на начавшийся процесс восстановления клеточных мембран, поврежденных болезнетворным фактором. КФК упорядочивает строение оболочки клетки после альтерации (повреждения). В ответ на альтерацию в организме происходит интенсивный выброс КФК, способствующий образованию креатинфосфата, дающего энергию на выздоровление либо на поддержание высокой (нормальной) активности.

Следовательно, если в биохимической пробе пациента обнаружен высокий уровень КФК (практически любой конкретной величины), то это указывает не на поражение чего-либо, а, прежде всего, на нормальную реакцию адаптации либо на интенсивное выздоровление. Высокая активность КФК — саногенетическое, защитно-компенсаторное явление.

## Правило 17. Энергетический обмен

Для того чтобы хорошо разобраться в вопросах энергообмена, необходимо усвоить пять положений.

1. Главная реакция энергетического обмена — синтез воды (рис. 22). Врачу-биохимику важно знать происхождение основных компонентов синтеза воды — кислорода и водорода.
2. Кислород поступает в энергообмен из окружающей среды с вдыхаемым воздухом. Водород же берется из цикла Кребса I в результате дегидрирования субстрата. Каждая из четырех молекул водорода должна встретиться с кислородом для образования  $H_2O$ . Само название «водо-род» говорит о том, что это — вещество, рождающее воду, и подчеркивает значимость синтеза воды.
3. Энергетический эффект (или стоимость) одной молекулы воды — 56 ккал. Эти килокалории распределяются так: 30 ккал расходуются на синтез АТФ, а 26 ккал — на образование тепла (см. рис. 22).
4. Способ синтеза воды — перенос протонов и электронов в дыхательной цепи. Ведь атом водорода, по сути, представляет собой пару: «Один протон + один электрон». Атом водорода — самый элементарный из всех атомов (см. рис. 22).
5. Полная дыхательная цепь состоит из комплексов, в состав которых входят белки и следующие коферменты: НАД; ФАД; убинон (коэнзим Q); система цитохромов (b, c,  $c_1$ , a,  $a_3$ ). Буквы обозначают различные по своим окислительно-восстановительным свойствам цитохромы. Пару цитохромов — a и  $a_3$  — называют также цитохромоксидазой, потому что они окисляют кислород (присоединяют к нему два электрона). Эту же дыхательную цепь можно образно представить себе как «спуск по лестнице» с одного электронного уровня на другой с выделением энергии. Если к началу и концу такого «лестничного пути» приложить напряжение, то движение электронов приобретет конкретное направ-

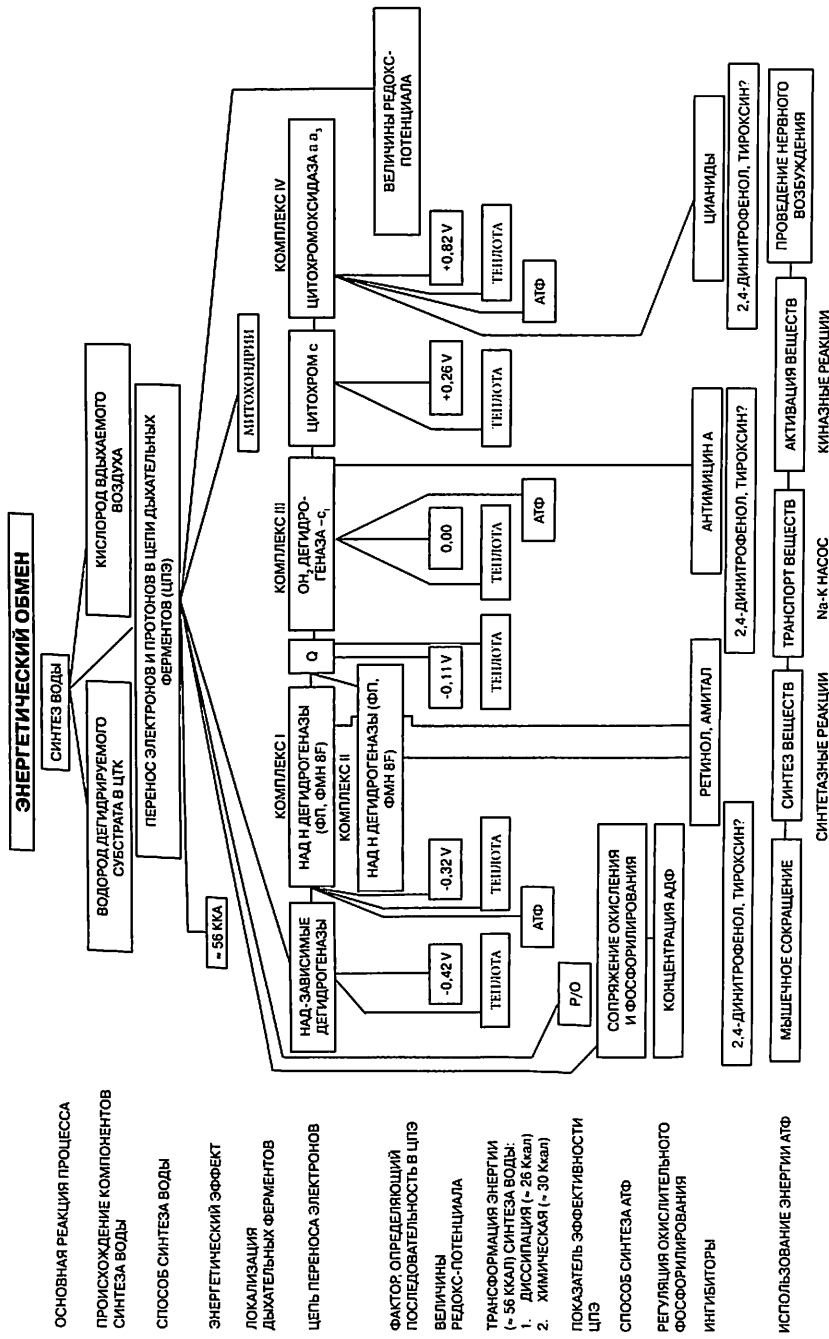
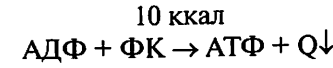


Рис. 22. Граф «Энергообмен»

ление. Из курса физики известно, что направленное движение электронов есть не что иное, как электрический ток. При этом величина напряжения всей дыхательной цепи составляет 1,24 В. По всей длине электрической (дыхательной) цепи на каждом этапе выделяется энергия, суммарная величина которой и составляет 56 ккал. И только в трех местах – между НАД и ФАД, между b и c<sub>1</sub>, между a и a<sub>3</sub> – выделяется количество энергии, достаточное для синтеза АТФ, т.е.



Эти три участка называются местом сопряжения окисления (переноса электронов) и фосфорилирования (синтез АТФ). Поэтому синтез АТФ, сопряженный с окислением или переносом электронов в дыхательной цепи, представляет собой окислительное фосфорилирование с поглощением энергии:



Если реакция направлена «влево» ( $\leftarrow$ ), то происходит выделение энергии ( $Q \uparrow$ ) в размере 10 ккал. Если же реакция направлена «вправо» ( $\rightarrow$ ), то она сопровождается, наоборот, поглощением энергии ( $Q \downarrow$ ) в размере 10 ккал. Величина «10 ккал» – разменная монета. В тех трех местах (между: НАД и ФАД, b и c<sub>1</sub>, a и a<sub>3</sub>) синтезируется три молекулы АТФ, в каждом месте – по одной молекуле. При этом затрачивается  $10 \text{ ккал} \times 3 = 30 \text{ ккал}$ . Эти 30 ккал и идут на синтез АТФ, а остальные  $26 \text{ ккал} (56 - 30 = 26)$  расходуются на тепло.

Остается подчеркнуть, что вышеописанные процессы характерны для нормы и для состояния функционального покоя.

Итак, запомните два термина и осознайте их смысловое значение (см. рис. 22).

1. Свободное дыхание.
2. Окислительное фосфорилирование.

*Свободное дыхание* – это перенос протонов и электронов в дыхательной цепи с выделением 56 ккал без синтеза АТФ. Вся энергия идет на образование тепла, отсюда термин «свободное дыхание».

*Окислительное фосфорилирование* – это дыхание, сопряженное с синтезом АТФ, когда часть энергии (а именно, 30 ккал) идет на ее образование.

(Имейте в виду, что биологическое окисление и тканевое дыхание – это одно и то же.)

Отсюда различают два класса соединений: ингибиторы и разобщители тканевого дыхания.

Ингибиторы, соединяясь с каким-то компонентом дыхательной цепи, тем самым прерывают цепь, что означает гибель для организма. Подобные процессы происходят, например, при отравлении угарным газом, солями синильной кислоты, которые соединяются с цитохромами  $a$  и  $a_3$  на самом завершающем этапе дыхательной цепи. Цианиды ингибируют (даже блокируют, сильно и необратимо тормозят) перенос электронов либо синтез воды, потому что они ингибируют цитохромоксидазу. Цитохромы  $a$  и  $a_3$  окисляются кислородом, отсюда и название фермента — цитохромоксидаза.

Разобшители же не мешают синтезу воды, не мешают встрече кислорода с водородом, но мешают синтезу АТФ, и, следовательно, разобщают два процесса: окисление (перенос протонов и электронов) и синтез АТФ. В норме оба этих фактора должны быть сопряжены. А при действии разобщителей вся энергия идет лишь на свободное дыхание (окисление). Известен лишь один эндогенный разобщитель — тироксин.

При лихорадке резко повышается потребность в энергии, кислороде, водороде. Откуда все это берется? Кислород — из учащенного дыхания лихорадящего больного, водород — из цикла Кребса. Что же касается энергии, то все 56 ккал расходуются на обеспечение лихорадки, поэтому у таких больных отмечается чрезмерная слабость. Кроме того, при лихорадке либо во время других экстремальных ситуаций (когда повышается энергетический запрос) запускается **сукцинатный шунт**.

Сукцинатным шунтом называют укороченный вариант тканевого дыхания, укороченную дыхательную цепь. «Укороченность» достигается за счет выключения первого комплекса — НАД. Электроны поступают сразу на ФАД и при этом теряется одно место синтеза АТФ (на этапе между НАД и ФАД). Тогда оказывается, что вместо нормального: «56 ккал — 30 ккал (на АТФ) = 20 ккал (на свободное тепло)», — при работе сукцинатного шунта происходит следующее изменение: «56 ккал — 20 ккал (на АТФ) = 30 ккал (на свободное тепло)». Вместо трех молекул АТФ образуется две. На свободное тепло выделяется на 10 ккал больше (не 20, а 30), поэтому лихорадочные больные — горячие на ощупь. Так происходит перераспределение энергии. Коль скоро на АТФ идет меньше килокалорий тепла, чем в норме, то такое перераспределение представляет собой холостой неэкономный ход энергетического обмена.

Итак, существует многоуровневый способ поддержания и наработки тепла. Такая биохимическая многоэтажность подобна иерар-

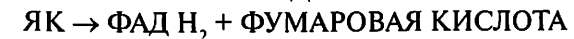
хической организации нервного центра физиологической функции. И не только подобна, но, по сути, составляет молекулярную основу живого процесса, всю молекулярно-организменную вертикаль.

Отсюда можно заключить, что при лихорадке увеличение теплопродукции может достигаться: 1) подачей большого количества кислорода; 2) подачей дополнительного количества субстрата (ацетилкоэнзима А в топку цикла Кребса) с целью достижения большего производства атомов водорода для синтеза воды; 3) укорочением дыхательной цепи через сукцинатный шунт, который автоматически требует запуска ГАШ. Ведь источник углеводов на фоне лихорадочного процесса отсутствует, жиры не используются, поэтому единственное, что остается — трата белка для поддержания адекватного уровня глюкозы в крови, а также адекватного снабжения цикла Кребса.

Для лучшего восприятия описанных процессов и для формирования клинического, медико-биохимического и физиологического мышления врача рассмотрим детальнее работу **сукцинатного шунта**.

В цикле Кребса есть реакция, которую катализирует фермент сукцинатдегидрогеназа (СДГ), отщепляющий два атома водорода (2H) от молекулы янтарной кислоты (ЯК или сукцината). В «честь» него, собственно, и назван шунт:

СДГ



Это означает, что два атома водорода попадают в дыхательную цепь (при лихорадке или других экстремальных состояниях цепь идет по укороченному варианту) с наработкой большого количества тепла, но меньшего количества АТФ.

На рис. 23 показано перераспределение энергии в цикле Кребса: на этапе ФАД: 56 ккал — 20 ккал = 36 ккал.

Но из четырех дегидрирований (из четырех высвободившихся атомов водорода) в трех случаях работает не ФАД, а НАД. Путь с НАД всегда дает не две, а три молекулы АТФ, что видно из простого расчета: 56 ккал — 30 ккал = 26 ккал. Вычитаемое «30» складывается, как уже было сказано выше, из трех порций энергии по 10 ккал каждая, расходуемой именно на синтез АТФ. Если же всю биоэнергетику переклестить на ФАД (а это и делает сукцинатный шунт!), то, например, при лихорадке каждое дегидрирование (а оно приравнивается по смыслу к синтезу эндогенной воды) означает перераспределение общего фонда реакции образования энергии в пользу теплопродукции, а не в пользу синтеза АТФ.

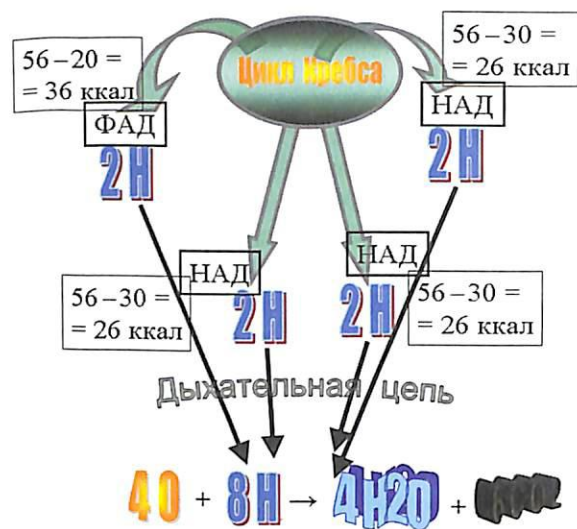


Рис. 23. Перераспределение энергии в цикле Кребса

Поэтому если представить себе лихорадочного больного, интенсивно работающего физически (что затруднительно, но житейски такие случаи не исключены), то для элементарной результативности его деятельности придется потратить объективно больше усилий, чем здоровому человеку.

Следовательно, при лихорадке либо в каких-то других напряженных экстремальных состояниях укороченный обменный процесс, обеспечивающийся работой сукцинатного шунта, энергетически намного дороже нормального теплообмена.

## Правило 18. Алгоритм биохимического анализа, производимого врачом

Когда врач получает из лаборатории полный биохимический анализ, то он должен уметь его *прочсть*, т.е. проанализировать с точки зрения особенностей метаболизма *конкретного больного*, а не при помощи шаблона общепринятых нормативов. И уж конечно не спешить ставить диагноз о «поражении на основе энзимодиагностики». Не забывайте, что наличие и вариативность ферментов в крови созданы природой отнюдь не для обозначения зоны поражения и не для постановки диагноза врачом, а, прежде всего, для поддержания здоровья человека, для сохранения его гомеостаза, обеспечения наилучшей адаптации к условиям существования, создания оптимальных условий для развития. Иными словами, ферментемия биологически целесообразна именно благодаря своей функциональной вариативности. Поэтому врачу-биохимику необходимо знать классификации ферментемий. Вначале рассмотрим классификацию ферментемий по клиническим характеристикам.

### Ферментемии

1. Онтогенетическая.
2. Парадоксальная.
3. Индуцированная.
4. Управляемая.
5. Синдромальная.
6. Банальная.
7. Функциональная.
8. Саногенетическая.
9. Аферментемия.
10. Адаптивная.

**Онтогенетическая** ферментемия означает более высокие уровни активности ферментов в момент рождения и их постепенное снижение к наступлению половой зрелости. Это относится практически ко всем ферментам, но особенно выразительно иллюстрируется возрастной динамикой по ЩФ и ГГТ. Несоответствие уровня активности ферментов возрастному нормативу (представленному в справочниках по биохимическим показателям) может указывать на онтогенетическую незрелость, более низкие адаптивные способности организма, повышенную чувствительность к патогенным факторам. Например, активность ГГТ при рождении – около 100 МЕ/л, а к 18 годам – около 20 МЕ/л. Активность ЩФ при рождении – около 400 МЕ/л, а к 18 годам – около 100 МЕ/л. Это означает, что транспорт аминокислот в ткани через мембрану клеток у детей больше, чем у взрослых. А более высокая активность ЩФ означает более свободный и мощный фосфатный (энергетический) потенциал организма.

**Парадоксальная ферментемия** означает повышение активности ферментов при клиническом улучшении состояния больного. Ее «парадокс» заключается в том, что традиционное представление о ферментемии как неперенном маркере повреждения «парадоксально противоречит» позитивным клиническим сдвигам. На самом же деле никакого парадокса нет, так как повышение активности ферментов имеет всего лишь адаптивное значение. Причиной такого биохимического явления служит улучшение кровообращения на периферии, когда восстановление оптимального кровотока происходит на уровне капиллярного ложа и поступление крови на периферию сочетается с оптимальным возвратом метаболитов из тканей. Фактически парадоксальную ферментемию можно рассматривать как индикатор физиологической стабилизации кровообращения и отражение системности наблюдаемых явлений, т.е. зависимости изменения биохимических показателей от состояния важнейших физиологических функций организма.

**Индукцированная ферментемия** связана с активацией генома для усиления синтеза соответствующих ферментов или торможения их распада. Стимуляторами синтеза ферментов могут быть лекарства, наркотики, алкоголь и другие химические вещества, индуцирующие синтез ДНК, а значит, индуцирующие изменение количества молекул ферментов (в сторону увеличения либо уменьшения).

**Управляемая ферментемия** означает повышение активности ферментов в крови в ответ на различные виды патогенетической терапии.

Так, например, применение гипербарической оксигенации (ГБО) управляет уровнем активности АСТ, повышая его.

**Синдромальная ферментемия** является важнейшей характеристикой целого ряда синдромов (интоксикационного, лихорадочного, цереброкардиального). К примеру, повышение ликворного давления и спазм сосудов на периферии обязательно сопровождается повышением активности сердечной КФК. Различные виды интоксикации часто сопровождаются повышением ГГТ, а тахикардия при лихорадке сочетается с повышением КФК.

**Банальная ферментемия.** Только этот вид ферментемии и является истинным признаком цитолиза, когда в ответ на действие патогенного фактора (токсины, бактерии, вирусы и яды) происходит разрушение клеток по типу местного и тотального некроза, и при этом в крови повышаются одновременно и одноуровненно разные определяемые ферменты.

**Функциональная ферментемия** обычно проявляется в результате интенсивной работы, вследствие интенсивного тренировочного процесса, иного сверхнапряжения, т.е. при стрессе. Серия интенсивных тренировок обычно сопровождается значительным повышением КФК.

**Саногенетическая ферментемия** означает повышение активности ферментов при выздоровлении и восстановлении физиологических констант. Саногенетический характер ферментемии направлен на восстановление гомеостаза за счет гомеокинеза, при котором именно ферментам и отводится главная роль.

**Аферментемия** обычно означает стадии атрофических процессов как результат эндогенного и экзогенного голодания, а также связана с серьезными отклонениями в онтогенезе. Поэтому нужно помнить, что приближение уровня активности ферментов к нулевым значениям должно быть причиной особой тревоги, а не радовать врача (как это традиционно принято в лабораторной диагностике). Справочные нормативы, а также те «нормы», что указываются в бланках результатов биохимических анализов, типа «от 0 до 40», — по существу абсурдны, так как ноль означает полное отсутствие активности фермента, созданного природой для здоровья и адаптации.

**Адаптивная ферментемия** — это след адаптации к многократным воздействиям различных факторов. Этот вид ферментемии отражает приспособление организма на стадии резистентности (по Г. Селье), генетически закрепляется. Эпизодические повышения активности ферментов могут сохраняться длительное время, а иногда и всю жизнь.



Классификация ферментемий по клиническим характеристикам, приведенная выше, должна быть дополнена функциональными особенностями каждого из анализируемых ферментов.\*

## ЛДГ

- Маркер эритроцитарного пула.
- Компонент буферной системы.
- Регулятор углеводных потоков.
- Маркер анаэробного токсикоза.

## ГБД

- Фермент стресса.
- Компонент буферной системы.
- Маркер липидного токсикоза.

## КФК

- Продуцент мембранопротектора.
- Индикатор биоэнергетических сдвигов.
- Стимулятор агрегации тромбоцитов.
- Компонент фосфатной буферной системы.
- Индикатор фосфолипазного цитолиза.

## АСТ

- Интегратор метаболизма.
- Маркер центральной зоны катаболизма.
- Индикатор термогенеза.

## АЛТ

- Компонент глюкозо-аланинового шунта.
- Маркер периферической зоны катаболизма.

## АСТ/АЛТ

- Показатель адаптации метаболических потоков.

## ЩФ

- Маркер онтогенетической зрелости.
- Компонент фосфатной буферной системы.
- Регулятор трансмембранных потоков.
- Индикатор выхода цитрата из костей.

## ГГТ

- Маркер малигнизации.
- Маркер интоксикации.
- Маркер аллергизации.
- Маркер онтогенетической зрелости.

\* Более подробно смотрите в блоге И.М. Рослого на сайте издательства МИА: <https://medbook.ru/blogs/roslyj/>.

- Аминокислотный насос клетки.
- Антигенный компонент.

Следует помнить, что все ферменты обеспечивают метаболические потоки. Это означает, что каждому из ферментов отведено соответствующее место в конкретном метаболическом пути (гликолиз, протеолиз, синтез и распад жирных кислот и т.п.). Уровень активности фермента отражает долю его участия, а значит, и интенсивность того пути метаболизма, к которому он относится.

Существует следующая закономерность: чем большее количество молекул фермента, тем выше его активность, а значит, выше интенсивность метаболического пути. Синтез ферментов, в свою очередь, является результатом целого ряда этапов реализации генетической информации, которые приведены ниже.

*Этапы реализации генетической информации*

1. Репликация.
2. Транскрипция.
3. Процессинг.
4. Прохождение через ядерные мембраны.
5. Трансляция.
6. Секреция в каналы эндоплазматического ретикулума.
7. Посттрансляционные модификации и упаковка в аппарате Гольджи.
8. Комплементарные взаимодействия (физиологические эффекты).
9. Деградация белка.

Отсюда видно, что снижение уровня активности ферментов может быть результатом нарушения любого из этапов реализации генетической информации. Результат видно, а истинную причину врачу еще предстоит распознать. Для этого необходимо строгое соблюдение технологии биохимического анализа.

**Технология биохимического анализа**

1. Информационный вал как фактор лабораторной среды.
2. Основной принцип анализа: база данных, база знаний, алгоритм знаний.
3. Анализ ошибочных попыток:
  - а) преждевременная статистика;
  - б) отсутствие типирования;
  - в) пренебрежение метаболической сущностью показателей;
  - г) отсутствие характерного для патологии алгоритма;
  - д) переоценка значения «нормы»;
  - е) недооценка крови как информационной среды.

## 18 Правило

4. Показатели:
  - а) стандартные;
  - б) реципрокные;
  - в) фундаментальные;
  - г) выключающие;
  - д) вспомогательные.
5. Энзимологические синонимы:
  - а) АСТ – катаболическая, митохондриальная, термогенная;
  - б) АЛТ – анаболическая, глюконеогенная, стресс-индуцированная;
  - в) ГГТ – мембрантранспортная, поставляющая, компенсаторная;
  - г) ЩФ – буферная, энергетическая, фосфатизвлекающая.

## Правило 19. Интеграция метаболических и энзимологических показателей («энзимо-метаболический веер»)

Ферментативные и другие биохимические показатели тесно связаны с метаболизмом и, по сути, отражают его общую направленность, а также оттенки и частности. Следовательно, по результатам нескольких анализов крови можно судить об обмене веществ больного как на уровне целостного организма, так и на уровне отдельного физиологического (и патологического) процесса.

Заключение врача будет тем подробнее, чем больше биохимических показателей взято для оценки. Всю их совокупность можно образно представить в виде «энзимо-метаболического веера» (рис. 24).

Если принять, что каждая лопасть (или сектор) «веера» – это символ уровня активности отдельного фермента, то становится ясно, что «удерживающим» их основанием (или конечной метаболической целью) является константное соотношение концентрации глюкозы и холестерина, равное десяти. При этом сами холестерин и глюкоза могут варьировать, лишь бы удерживалась дорогостоящая десятка. Ведь это – одни из наиболее энергетически дорогих для организма субстратов.

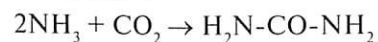
Сектора «веера» могут расходиться строго индивидуально, но обязательно сочетанно с другими секторами (см. рис. 24). Сектор АСТ – это параметр энергетических затрат (катаболизма), который очень вариативен как в норме, так и при патологии. Его колебания субъективно не улавливаются, а лишь регистрируются биохимически, количественно. Активность АЛТ – показатель, подчиненный АСТ. Он отражает противоположные – анаболические механизмы. Поэтому при развёртывании «веера» его ширина обеспечивается либо за счет АСТ (тогда этот показатель представлен уже несколькими секторами), либо за счет АЛТ. Но может быть ситуация, когда оба этих процесса (ката- и ана-



Рис. 24. «Веер» форм физиологических (адаптивных) закономерностей ферментемии (Рослый И.М., Водолажская М.Г., 2005)

боллизм) протекают слишком интенсивно – лопасти «веера» расширяются и по АСТ, и по АЛТ. Это наблюдается, например, при инфекционной лихорадке, алкогольном термогенезе – чаще на стадии перехода от острой фазы к периоду восстановления. В любом случае такое соотношение указывает на затянувшуюся компенсацию, когда организм с большим трудом справляется с болезнью. Тогда на помощь обоим ферментам приходит ГГТ. Ее активность свидетельствует об уровне снабжения субстратами больного либо здорового организма. Если показатель ГГТ высок, то происходит интенсивное заимствование аминокислот из тканей. «Веер» при этом расширяется за счет сектора ГГТ.

Результатом же суммарной траты аминокислот является уровень мочевины в крови. При закрытом «веере» это – четвертая лопасть. При развернутом же – почти любое количество. Чем больше тратится собственно тканевых аминокислот (об этом судим по ГГТ), тем больше отщепляется в кровь аминокрупп от углеродного скелета каждой аминокислоты. Эти аминокруппы нейтрализуются, так как они опасны для организма (токсины!). Осуществляется данная нейтрализация путем синтеза мочевины:



Повышение уровня мочевины указывает на усиление использования аминокислот для синтеза глюкозы, холестерина (десять-

ка), а также для термогенеза (АСТ). Подчеркнем, что по ГГТ судят о заимствовании аминокислот из собственных тканевых резервов организма, а по мочевины – об интенсивности их использования. Остается не прокомментированной промежуточная стадия данного фрагмента аминокислотного обмена – нахождение аминокислот в крови в свободном состоянии. Их практически всегда не хватает. О степени этого дефицита свидетельствует уровень общего белка. Его снижение говорит о неблагополучии организма в целом – дефицит по аминокислотам чрезмерен и опасен.

Такие колебания ферментов и метаболитов не могут быть беспредельными (развертывание «веера» ограничено, ибо он может сломаться). И единственным сдерживающим фактором является уровень креатинина, который жестко константен и мало меняется у больных. Креатинин колеблется в предельно узком диапазоне и является показателем интенсивности термогенеза (катаболизма), о котором врач, имея биохимические показатели, судит, прежде всего, по АСТ, ее же активность связана с АЛТ, ГГТ, мочевиной, глюкозой и холестерином (см. рис. 24). Но АСТ играет роль «печки» (как и митохондрии), а креатинин – роль «поддувала». Мочевина же оказывается «пеплом», сожженных в ЦТК «дров» – аминокислот. Этим самым иллюстрируется физиологическое равновесие в любых условиях, в том числе патологических, основанное на жестких метаболических связях (рис. 25).

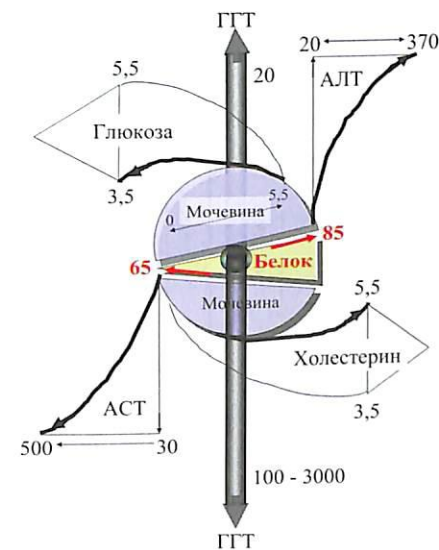


Рис. 25. Биохимическое колесо физиологической стабильности

Таблица 7

## Иерархия молекулярно-функциональной зависимости

Иерархия	Молекулярно-	Органно-	Функциональная	Зависимость
1	АСТ	Сердце	Детерминанта автоматизма насоса	Функциональный заказчик
2	АЛТ	Легкие	Эластичность трехслойная	Трехкомпонентность источника и структуры
3	ГГТ	Почки	Фильтрующая и отсасывающая способность	Уникальная мощность
4	Мочевина	Печень	Множественность	Полифункциональность
5	Холестерин	Скелет	Опора	Структурная вертикаль
6	Глюкоза	Нервная система	Связь с окружающей средой	Всепредставленность
7	Креатинин	Мышцы	Движение и энергетика	Энергетическая свобода

Троица энзимологических потоков – АСТ, АЛТ, ГГТ (плюс мочевина) – обеспечивает агрессивный катаболизм, неустойчивое равновесие и компенсаторный анаболизм за счет глюконеогенеза с достижением парной (глюкоза и холестерин) константы. Фактически в любом состоянии мы можем иметь четкое представление о статусе организма после любого стресса, в том числе болезни. Семь основных биохимических показателей дружно и сопряженно подтверждают доказанную нами аксиому: *константность метаболических показателей обеспечивается вариативностью энзимологических сдвигов*. Весь «веер» биохимических показателей должен стать объективным критерием физиологического состояния, а не псевдоиллюстрацией абстрактной нормы. В анализ должна входить оценка данных по принципу — база данных переходит в базу знаний и далее алгоритм знаний с точным объективным заключением с выходом на клиническое прогнозирование: тяжесть состояния, исход заболевания, скорость развития патологического процесса, влияние терапии, адекватная оценка ведущих синдромов (табл. 7).

## Правило 20. Гомеокинез (табл. 8, 9)

Таблица 8

Основные биохимические параметры в характеристике гомеокинеза

	Общий белок, г/л	Тимол, усл. ед.	БЛП, мг%	ГГТ, МЕ/л	ЩФ, МЕ/л	АСТ, МЕ/л	АЛТ, МЕ/л	АСТ/АЛТ	Термогенез	Количество
Контроль	79,6	13,2	686,3	34,4	180,5	49,5	44,4	1,11		101
Крысы	64,5	8,9	378,3	11,8	576,6	427,9	100,2	4,3	1	193
Новорожденные	56 <	10	304	93	311	67	17,8	3,75	2	120
ПТИ	69,9	нет	538,3	30,7	182,4	54,4	41,2	1,32	3	61
Беременные	67,1	17,4	685,2	10,5	68,1	28,9	48,0	0,6	4	329
Вирусные гепатиты	72,82	58,74	876,8	520,5	420,2	476,6	821,4	0,58	5	390
Алкоголизм	65 <	нет	500	> 100	400	100	> 100			200

В метаболическом отношении:

- контроль — нормальный метаболизм нормального типа;
- крысы — быстрый метаболизм катаболического типа;
- беременные — это медленный метаболизм анаболического типа;
- пищевая токсикоинфекция (ПТИ) — ускоренный метаболизм нормального типа;
- вирусные гепатиты — замедленный метаболизм анаболического типа;
- алкоголизм — сверхинтенсивный метаболизм катаболического типа.

Каждая патологическая или физиологическая ситуация требует собственных процессов компенсации. Уровень протеинемии определяется сбалансированным соотношением трансаминаз, характерным для каждого вида и состояния, где ТГ является детерминирующим. Однако поддержание уровня общего белка в крови подчинено определенным законам и требует подключения систем протеолиза и мембранного транспорта. Высокая активность трансаминаз (особенно АСТ) разрешает диспротеинемию путем переброски субстратов из белкового пула в глюкозный и также определяет активность ГГТ. Контроль служит стартовой позицией для анализа и его средний уровень (79,6 г/л) можно считать почти идеальным, так как 20% из всей группы имеют тенденцию к гипопроотеинемии компенсаторного (доклинического) характера. Пониженный уровень у беременных (67,1 г/л) также объясним, так как в 16% нормальной беременности имеются явные признаки гипопроотеинемии. ПТИ относится к довольно спокойной инфекции, но именно она иллюстрирует способы компенсации гипопроотеинемического синдрома в силу нарушения нутритивных процессов и временного пищеварительного покоя. ПТИ и беременные обозначают нижнюю границу биохимической нормы для элементарного физиологического благополучия — минимально возможный предел снижения. Вирусные гепатиты имеют несколько повышенный уровень общего белка по сравнению с беременными и ПТИ за счет денатурированных фракций (высокий тимоловый показатель) и необходимости стабилизировать белково-зависимый липидный обмен. Важность такой роли подтверждается низким уровнем БЛП у гипопроотеинемических крыс, и в сравнении с группой контроля эти показатели адекватно синергичны (79,6/686 и 65,5/378).

Абсолютное совпадение белка и ГГТ у беременных и крыс (67/11 и 65/12) объясняется биологической целесообразностью у крыс и физиологической закономерностью у беременных. У беременных нужно сохранять соматический пул для вынашивания, а у крыс тканевые запасы нецелесообразны в силу образа и длительности жизни.

ПТИ при лихорадке и интоксикационном синдроме иллюстрирует первые шаги заимствования аминокислот в тканях (30 МЕ/л), и доказательством этого является полное отсутствие фонда доступных денатурированных белков (тимоловая проба нулевая). У беременных экономия понятна, снижена тимоловая проба и ЩФ двукратно уменьшена. Поэтому и снижен ТГ, а если и не снижен, то субстратный приоритет отдан ГНГ с соответствующим уменьшением отношения трансаминаз меньше 1. У беременных снижение ТГ озна-

чает снижение ЩФ, а у крыс повышение ТГ означает и повышение ЩФ. И дело не в цифровых характеристиках, а в элементарной сути явления. Именно поэтому нельзя не заметить сцепленность этих показателей при вирусных гепатитах и распаленная биоэнергетика на местном, а не системном уровне тормозится адекватным в сравнении с АСТ уровнем ЩФ. О лихорадке мы говорим только в патологии, а ведь более главным является поддержание постоянной температуры тела, и качество показателей в этот период ее и характеризует. И все это формирует белковое ядро, охваченное трансаминазными скобами и скрепленное снаружи ГГТ.

Таблица 9

Иллюстрация зависимости между уровнем общего белка (метаболическая результирующая) и соотношением ката- и анаболизма в условиях белкового дефицита

Крысы		Беременные		ПТИ		Гепатит		
Белок	АСТ/ АЛТ	Белок	АСТ/ АЛТ	Белок	АСТ/ АЛТ	Белок	АСТ/ АЛТ	ГГТ/ АЛТ
51,8	5,01	57,1	0,71	56,56	1,42	72,82	0,58	0,63
59,7	4,57	65,1	0,63	65,22	1,71	60,58	0,58	0,73
69,4	4,17	75,0	0,48	74,41	1,12	70,54	0,57	0,63

## Литература

1. *Абрамов С.В., Рослый И.М., Белова Е.Г., Еремушкина Я.М.* Метаболические основы биохимических сдвигов в плазме крови // Современные достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины: Материалы научно-практической конференции. — Астрахань, 2004. — С. 60–65.
2. *Агаджанян Н.А.* Адаптационная физиология — философия медицины. Программа I Съезда физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека» / Под ред. Р.И. Сепиашвили. — М.: Медицина; Здоровье, 2005. — С. 7.
3. *Арушанян Э.Б.* Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Успехи физиол. наук. — 1996. — Т. 27. — № 3. — С. 31–50.
4. *Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г.* Хронобиологические доказательства анксиолитических свойств эпифизарного гормона мелатонина // Материалы Всероссийской науч. конф. с международ. участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинич. фармакол.», 2–5 июня, 1999. — СПб., 1999. — С. 17.
5. *Водолажская М.Г.* Влияние потребления алкоголя на состояние катехоламинергической системы и адаптивное поведение (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1993. — 24 с.
6. *Воробьев Л.В., Черняховский С.И.* Физиологические основы нормализации иммунного статуса // Научные труды I съезда физиологов СНГ. Сочи, Дагомыс, 19–23 сентября 2005. — Т. 1. — № 295. — С. 108.
7. *Држевецкая И.А., Водолажская М.Г.* Возрастная динамика катехоламинергической системы потомков, получавших алкоголь во время беременности / Ред. журнала Фармакология

- и токсикология. — М., 1991. — 12 с. — Библиогр.: 9 назв. — ДЕП в ВИНТИ 05.02.91, № 581—В91.
8. *Иванов В.Т., Шамин А.Н.* Путь к синтезу белка. — Л.: Химия, 1982. — 176 с.
  9. *Коган Б.М.* Состояние катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — М., 1988. — 48 с.
  10. *Кожечкин С.Н., Свидерская Н.Е., Коштыянец О.Х., Середенин С.Б.* ЭЭГ крыс при острой алкогольной интоксикации. Отведение от 24 точек. Многопараметрический анализ // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* — 2004. — Т. 90. — № 8 (Ч. 2). — С. 438.
  11. *Кузнецова Е.И., Горбачевская Н.Л., Байкова В.Н., Иванов А.В.* Связь ЭЭГ с биохимическими показателями у детей с лимфобластными опухолями // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* — 2004. — Т. 90. — № 8 (Ч. 2). — С. 441.
  12. *Ленинджер А.* Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки: Пер. с англ. — М.: Мир, 1974. — 957 с.
  13. *Любарев А.Е., Курганов Б.И.* Молекулярная биология. — 1987. — Т. 21. — Вып. 5. — С. 1286—1296.
  14. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* Биохимия человека: В 2 т.: Пер с англ. — М.: Мир, 1993. — 752 с.
  15. *Нейрофизиологические исследования в клинике / Под ред. проф. Г.А. Шекутьева.* — М.: Антидор, 2001. — 232 с.
  16. *Нейрохимия / Под ред. И.П. Ашмарина.* — М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАМН, 1996. — 470 с.
  17. *Оганесян Г.А., Карманова И.Г., Аристакесян Е.А. и др.* Научные труды I съезда физиологов СНГ. Сочи, Дагомыс, 19—23 сентября 2005 / Под ред. Р.И. Сепиашвили. — Т. 1. — М.: Медицина; Здоровье, 2005. — С. 158.
  18. *Пальцев М.А., Иванов А.А.* Межклеточные взаимодействия. — М.: Медицина, 1995. — 224 с.
  19. *Попов Е.М.* Естествознание и проблема белка. — М.: Высшая школа, 1989. — 416 с.
  20. *Рослый И.М., Абрамов С.В.* Надмолекулярная организация и функции креатинфосфокиназной системы // *Успехи физиологических наук.* — 2008. — Т. 36. — № 3. — С. 65—72.
  21. *Рослый И.М., Абрамов С.В.* Биохимические показатели крови при физиологической беременности // *Вопросы гинеколо-*

- гии, акушерства и перинатологии.* — 2005. — Т. 4. — № 2. — С. 7—14.
22. *Рослый И.М., Абрамов С.В.* Гипотеза: адаптивное значение ферментемии // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* — 2003. — № 4. — С. 5—9.
  23. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Агаронов В.Р., Шипико Т.А., Шуляк Ю.А.* Биохимия и алкоголизм (III): длительная алкоголизация как механизм развития белковой дистрофии // *Вопросы наркологии.* — 2004. — № 4. — С. 75—81.
  24. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Ахметов Р.Р., Рынейская Е.С., Рыхлецкий П.З., Шуляк Ю.А.* Биохимия и алкоголизм (II): биохимические показатели при тяжелом алкогольном абстинентном синдроме // *Вопросы наркологии.* — 2004. — № 3. — С. 69—78.
  25. *Рослый И.М., Абрамов С.В.* Особенности биохимической адаптации при вирусных гепатитах // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2003. — № 4. — С. 45—48.
  26. *Рослый И.М., Абрамов С.В.* Принципы оценки энзимологических показателей крови больных инфекционной патологией (I) // *Инфекционные болезни.* — 2003. — Т. 1. — № 1. — С. 58—64.
  27. *Рослый И.М., Абрамов С.В.* Сравнительная энзимологическая и метаболическая характеристика сыворотки крови и ликвора при менингококковых и пневмококковых менингитах // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2004. — № 6. — С. 27—34.
  28. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Агаронов В.Р., Иванов А.В., Шуляк Ю.А.* Биохимия и алкоголизм (I): метаболические процессы при алкоголизме // *Вопросы наркологии.* — 2004. — № 2. — С. 70—79.
  29. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Агаронов В.Р., Рожкова Е.С., Шуляк Ю.А.* Биохимия и алкоголизм (IV): типовые клинико-биохимические синдромы при хронической алкогольной интоксикации // *Вопросы наркологии.* — 2004. — № 5. — С. 46—56.
  30. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Белова Е.Г.* Принципы оценки энзимологических показателей крови больных инфекционной патологией (III): способ метаболического анализа биохимических показателей на примере инфекционного мононуклеоза // *Инфекционные болезни.* — 2004. — Т. 2. — № 2. — С. 13—17.

## Литература

31. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Белова Е.Г., Еремушкина Я.М.* Принципы оценки энзимологических показателей крови больных инфекционной патологией (II): синдром интоксикации // *Инфекционные болезни.* — 2004. — Т. 2. — № 1. — С. 12–19.
32. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Водолажская М.Г.* Биология и медицина: приоритет фундаментального знания или клинического мышления // *Сборник трудов научной конференции «Актуальные вопросы клинической медицины».* МГМСУ НИМСИ. — М., 2005. — С.137–139.
33. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Водолажская М.Г.* Научные труды I съезда физиологов СНГ. Сочи, Дагомыс, 19–23 сентября 2005 / Под ред. Р.И. Сепиашвили. — Т. 1. — М.: Медицина; Здоровье, 2005. — С. 13.
34. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Водолажская М.Г., Шуляк Ю.А.* Биохимия и алкоголизм (VI): биохимические показатели плазмы крови в оценке метаболического статуса больных алкоголизмом // *Вопросы наркологии.* — 2005. — № 1. — С. 59–67.
35. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Кускова Т.К.* Принципы оценки энзимологических показателей крови больных инфекционной патологией (IV): об информативной ценности кардиоспецифических ферментов при инфекционном мононуклеозе // *Инфекционные болезни.* — 2004. — Т. 2. — № 4. — С. 13–17.
36. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Малеев В.В. и др.* Принципы оценки энзимологических показателей крови больных инфекционной патологией (V): биохимические показатели крови при астраханской риккетсиозной лихорадке у детей // *Инфекционные болезни.* — 2005. — Т. 3. — № 2. — С. 45–50.
37. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Покровский В.И.* Ферментемия — адаптивный механизм или маркер цитолиза? // *Вестник РАМН.* — 2002. — № 8. — С. 3–9.
38. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Шипико Т.А. и др.* Биохимия и алкоголизм (V): развитие белковой дистрофии и патогенез алкоголизма // *Вопросы наркологии.* — 2004. — № 6. — С. 59–66.
39. *Рослый И.М., Водолажская М.Г.* Принципы изучения клинической биохимии при подготовке врачей-биохимиков в системе университетского образования // *Вестник Ставропольского государственного университета.* — 2005. — № 4. — С. 21–29.

## Литература

40. *Рослый И.М., Абрамов С.В., Водолажская М.Г., Шуляк Ю.А.* Биохимические показатели плазмы крови в оценке метаболических особенностей патогенеза алкоголизма // *Вестник Ставропольского государственного университета.* — 2005. — № 4. — С. 30–37.
41. *Рослый И.М., Водолажский Г.И.* Молекулярная биология: конспекты лекций. — Ставрополь: Изд-во СГУ, 2006. — 41 с.
42. *Рослый И.М., Шуляк Ю.А.* Практическая биохимия. — М.: Боргес, 2004. — 167 с.
43. *Роуз С.* Устройство памяти. От молекул к сознанию: Пер. с англ. — М.: Мир, 1995. — 384 с.



## Указатель иллюстраций

- Рис. 1. Граф логической структуры по теме «Ферменты»
- Рис. 2. Схема взаимодействия субстрата с активным центром фермента
- Рис. 3. Оценка ферментемии
- Рис. 4. Роль АСТ в переаминировании аспарагиновой аминокислоты (АСП) и щавелевоуксусной кетокислоты (ЩУК)
- Рис. 5. Зависимость интенсивности взаимного превращения белков в углеводы от активности АСТ (от «ширины воронки»)
- Рис. 6. Разное функциональное состояние ко-фермента АСТ – витамина В<sub>6</sub>
- Рис. 7. Схема действия глюкозо-аланинового шунта (ГАС)
- Рис. 8. Обобщенная схема метаболизма углеводов
- Рис. 9. Биохимический итог цикла Кребса
- Рис. 10. Функциональные соотношения глюконеогенеза, глюкозо-аланинового шунта и трансаминирования с АСТ
- Рис. 11. Синтез ГГТ
- Рис. 12. Организация репликации ДНК
- Рис. 13. Функциональный участки на молекуле мРНК
- Рис. 14. Общая схема реализации генотипа
- Рис. 15. Граф логической структуры по теме «Белки»
- Рис. 16. Секрет жизни
- Рис. 17. Схема усложнения аминокислот в зависимости от размера их радикала
- Рис. 18. Схема молекулярной структуры холестерина
- Рис. 19. Изоформы лактатдегидрогеназы (ЛДГ)
- Рис. 20. Равновесная саморегулирующаяся система превращения пировиноградной кислоты (ПВК) в молочную (МК)
- Рис. 21. Метаболическая роль креатинфосфокиназы (КФК). Извлечение макроэргического фосфата (~Ф) из митохондрий
- Рис. 22. Граф «Энергообмен»
- Рис. 23. Перераспределение энергии в цикле Кребса
- Рис. 24. «Веер» форм физиологических (адаптивных) закономерностей ферментемии (Рослый И.М., Водолажская М.Г., 2005)
- Рис. 25. Биохимическое колесо физиологической стабильности

*Научное издание*

**Рослый Игорь Михайлович  
Водолажская Маргарита Геннадьевна**

## **Правила чтения биохимического анализа**

**Руководство для врача**

*Третье издание, исправленное и дополненное*

Санитарно-эпидемиологическое заключение  
№ 77.99.60.953.Д.008014.07.09 от 08.07.2009 г.

Подписано в печать 12.09.2019. Формат 60 × 90/16  
Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Объем 7 печ. л. Тираж 3000 экз. Заказ №

ООО «Медицинское информационное агентство»  
108811, Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й километр, д. 3, стр. 1  
Тел./факс: (499) 245-45-55  
E-mail: miapubl@mail.ru  
<http://www.medagency.ru>  
Интернет-магазин: [www.medkniga.ru](http://www.medkniga.ru)

Книга почтой в Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037  
E-mail: [medkniga@list.ru](mailto:medkniga@list.ru)  
Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510

Отпечатано в типографии «АльфаСтайлС»  
107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 21

ISBN 978-5-907098-31-2



9 785907 098312