

Лекція № 10

Біохімія крові, печінки, нирок.

План

1. Біохімія крові.
2. Гемоглобін.
3. Біохімія печінки.
4. Структура білків.

Література

1. Гонський Я. І. Біохімія людини / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук, М. І. Калинський. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. — 744 с.
2. Губський Ю. І. Біологічна хімія / Ю. І. Губський. — Київ–Вінниця : Новакнига, 2011. — 656 с.
3. Губський Ю. І. Біоорганічна хімія / Ю. І. Губський. — Вінниця : Новакнига, 2004. — 464 с.
4. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Ю. І. Губський. — Київ–Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. — 508 с.
5. Скляр О. Я. Біологічна хімія : підручник / О. Я. Скляр, Н. В. Фартушок, Т. І. Бондарчук. — Тернопіль : ТДМУ, 2015. — 706 с.

Кров – рідка специфічна тканина, яка є внутрішнім середовищем організму. Вона складається з плазми і клітинних елементів: еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів. В крові містяться білки, жири, вуглеводи, мінеральні речовини, ферменти, вітаміни і гормони.

Таблиця ОСНОВНІ ХІМІЧНІ КОМПОНЕНТИ КРОВІ

Кров	
Клітинні елементи	Плазма крові
Еритроцити	Сироватка крові
Лейкоцити	Фібриноген
Тромбоцити	

Кров як багатоконпонента система виконує в організмі різноманітні функції: дихальну, захисну, транспорту, регуляторну. Кожна з цих функцій забезпечується відповідними конпонентами крові. Так, білок еритроцитів (гемоглобін) переносить кисень від легень до тканин; альбумін, який міститься в плазмі, підтримує онкотичний тиск крові, виконує транспортну функцію - перенесення білірубіну, лікарських препаратів, вітамінів та інших речовин; α - і β - глобуліни крові транспортують до тканин ліпоїдні речовини і вітаміни, а гамма глобулінова фракція – це комплекс антитіл; фібриноген і протромбін беруть у зсіданні крові; білки – церулоплазмін (мідьвмісний білок), і трансфери (залізовмісний білок), відповідно, транспортують мідь і залізо.

Кров – гетерогенна система, яка в 3-4 рази в'язкіша, ніж вода. Це зумовлено розчиненими в ній білками і клітинними елементами з густиною 1,050-1,060. Осмотичний тиск створений всіма розчиненими в ній органічними і мінеральними речовинами, а онкотичний – білками. Постійне рН крові – 7,36-7,4 підтримується буферними системами крові: бікарбонатною, фосфатною і гемоглобіною, причому на останню припадає 3/4 всієї буферної ємності.

При багатьох патологічній станах, коли порушується функція таких органів як нирки, печінка, підшлункова залоза, серце і ін., настають значні зміни і хімічному складі крові. Дослідження хімічного складу і фізико-хімічних властивостей крові має важливе діагностичне значення. Крім того, кров є однією з доступних для аналізу тканин організму і її можна досліджувати повторно без будь-якої шкоди для обстежуваного.

Кров – найбільш спеціалізована рідка тканина, що циркулює в судинній системі й разом із лімфою та міжклітинним простором складає внутрішнє середовище організму. Кров поєднує біохімічні процеси різних частин тіла в цілісну систему та підтримує постійність її складу.

У дорослої людини об'єм крові становить у середньому 5 л. Більша частина крові бере участь у кровообігу, а менша знаходиться в окремих органах (депо). На сухий залишок крові припадає 16-17 % (850 г). За масою кров в організмі перевершують тільки м'язи і кістки.

Якщо загальмувати згортання крові й відцентрифугувати її, то вона розділиться на два шари: 1) верхній – рідкий, із жовтим відтінком – плазма. На неї припадає 55 % об'єму крові; 2) нижній – клітини крові (45 %). Осіла кров утворює згусток, що скорочується, над яким розміщується прозора рідина. Це сироватка (дефібринована плазма).

Відносна густина цільної крові – 1,050-1,064; плазми – 1,024-1,030; клітин – 1,080-1,097. Крові притаманна висока в'язкість завдяки високому вмісту білка й еритроцитів. Осмотичний тиск крові, зумовлений сумою всіх розчинних речовин, що знаходяться в одиниці об'єму при температурі 37 °С, складає приблизно 7,6 атм. Він спричинений

хлоридом натрію та іншими низькомолекулярними речовинами крові. Вклад білків, переважно альбуміну, в цю величину незначний – 0,03 атм. Він називається колоїдно-осмотичним, або онкотичним, тиском крові. Кров, проходячи через різні тканини й органи, забезпечує їх поживними речовинами, забирає від них відпрацьовані метаболіти, так звані "метаболічні шлаки", які несуть інформацію про стан організму. Тому кров вважають "внутрішнім дзеркалом організму", яке показує стан метаболізму всього організму. Через ці причини в клініці та в наукових цілях аналіз крові широко застосовують для діагностики захворювань і контролю ефективності лікування.

Кров виконує такі функції:

- 1) транспорт газів – перенесення із легень до тканин кисню, а у зворотному напрямку – вуглекислого газу;
- 2) транспорт поживних речовин до всіх клітин організму (глюкози, амінокислот, жирних кислот, вітамінів, кетонів, мікроелементів та ін.). Із різних органів кров виносить до нирок кінцеві продукти обміну – сечовину, сечову кислоту, білірубін, креатинін тощо. Звідси вони виділяються з організму;
- 3) регуляторна або гормоноїдна функція, пов'язана з утворенням у крові місцевих гормонів (гормоноїдів), що переносяться з місця виникнення до місця їх дії, тобто до клітин-мішеней;
- 4) терморегуляторна функція – обмін теплом між тканинами і кров'ю;
- 5) осмотична функція – підтримання осмотичного тиску в судинах;
- 6) захисна функція, зумовлена наявністю в крові антитіл та фагоцитарною функцією лейкоцитів;
- 7) детоксикаційна – знешкодження токсичних речовин, пов'язане з активним їх розщепленням за допомогою ферментів крові.

БІОХІМІЯ КЛІТИН КРОВІ

У крові розрізняють два види клітин – білі й червоні кров'яні тілця (рис. 2). Перші називаються білокрівцями, або лейкоцитами. Їх вміст в дорослих людей складає 4000-9000 клітин в 1 мкл крові.

Другий вид кров'яних тілець – це червонокрівці, або еритроцити, їх вміст у периферичній крові знаходиться в межах $4,5-5 \cdot 10^{12}$. Крім того, в крові знаходяться ще так звані кров'яні пластинки, або тромбоцити. Розглянемо біохімічні особливості та призначення кожного з названих видів клітин.

Лейкоцити



Рис. 2 Форменні елементи крові

Лейкоцити (білі кров'яні тільця) захищають організм від мікроорганізмів, вірусів та сторонніх речовин, тобто забезпечують імунний статус організму.

Лейкоцити ділять на дві групи – гранулоцити (зернисті) й агранулоцити (незернисті). До гранулоцитів відносять нейтрофіли, еозинофіли і базофіли, а в групу агранулоцитів входять моноцити і лімфоцити.

Нейтрофіли

Нейтрофіли складають 60-70 % від усіх лейкоцитів (рис.3). Основне їх призначення – захист організму від мікроорганізмів і вірусів. У нейтрофілах є сегментоване ядро, ендоплазматичний ретикулум (слаборозвинений), який не містить рибосом, мало мітохондрій, добре розвинений апарат Гольджі та сотні різних гранул. Більші за розміром гранули мають пероксидази і гідролази з оптимумом активності в кислому рН. Малим гранулам властиві лужна фосфатаза, лізоцим, лактоферин і білки катіонної природи.

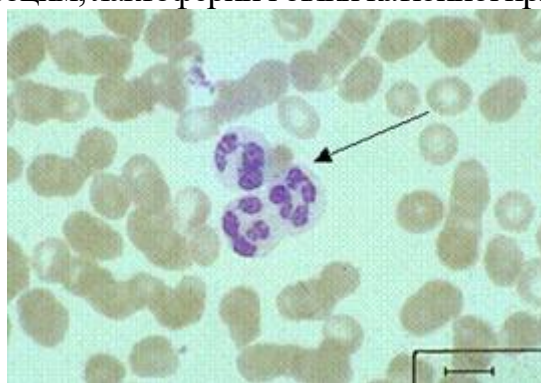


Рис. 3 Нейтрофільний гранулоцит

Нейтрофіли утворюються із стовбурових клітин – мієлобластів кісткового мозку. Вони переходять у кровообіг, а звідси – в різні тканини. В тканинах нейтрофіли живуть до двох днів, а потім гинуть. Припускають, що із тканин вони переміщуються на

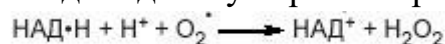
поверхню слизових оболонок (зокрема шлунково-кишкового тракту), звідки виводяться з організму.

Головним джерелом енергії нейтрофілів є глюкоза, яка або прямо утилізується, або перетворюється в глікоген. Більше енергії виробляється гліколітично (90 %), незначна частина глюкози перетворюється в пентозофосфатному циклі. Під час фагоцитозу відбувається не тільки посилення метаболізму глюкози, але й активація протеолізу, спрямованого на деградацію білкових антигенів. Одночасно спостерігається відновлення фосфатидної кислоти та інозитвмісних фосфогліцеридів, що вказує, очевидно, на причетність цих фосфатидів до функціонування мембран. Фагоцитоз супроводжується посиленням гліколізу та пентозофосфатного циклу. Але особливо зростає інтенсивність поглинання кисню нейтрофілами – так званий спалах дихання. Поглинутий кисень витрачається на утворення активних його форм, що здійснюється з участю ферментів:

1. НАДФ•Н-оксидаза каталізує утворення супероксидного аніона в реакції:



2. Фермент НАДН-оксидаза відповідає за утворення пероксиду водню:



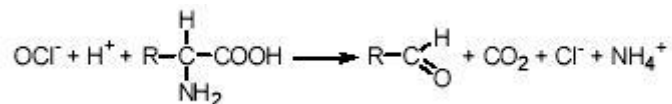
3. Мієлопероксидаза каталізує утворення гіпохлорної кислоти з хлориду та пероксиду водню:



Аніон гіпохлорної кислоти може реагувати з наступною молекулою пероксиду водню й утворювати синглетний кисень:

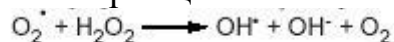


Утворені активні форми кисню проявляють бактерицидну дію і руйнують мікробні нуклеїнові кислоти, білки та ліпіди. Головна роль у бактерицидній дії лейкоцитів належить, вірогідно, пероксиду водню і гіпохлориту. Утворений гіпохлорит викликає хлорування структур мікробної мембрани, що супроводжується їх руйнуванням. Крім цього, мієлопероксидаза за допомогою гіпохлориту декарбоксилює амінокислоти за рівнянням:



Руйнівну дію на мікроби мають і альдегіди, що утворюються у вказаній реакції.

Виражену бактерицидну дію проявляє вільний радикал OH^{\cdot} , який відноситься до активних форм кисню й утворюється в реакції:



Радикали OH^{\cdot} дуже нестабільні й досить активні, тому реагують практично з усіма органічними сполуками. Вони виникають також і в процесі ліпопероксидації під впливом ліпооксигеназ із ненасичених жирних кислот. За цих умов виникають ліпопероксирадикали та їх гідроперокси, які можуть реагувати з $\text{O}_2^{\cdot-}$ з утворенням OH^{\cdot} :



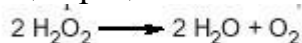
Хеміломінісценція, що супроводжує фагоцитоз, пояснюється виникненням $\text{O}_2^{\cdot -}$ або ${}^1\text{O}_2$. Синглетний кисень також є дуже активною формою кисню і знищує мікроорганізми. Зрозуміло, при надмірній кількості активних форм кисню фагоцитоз може спричинити і пошкодження клітин господаря. Для попередження цього клітини мають систему антиоксидного захисту. Зокрема, в цитоплазмі нейтрофілів виявлена глутатіонпероксидаза, яка знешкоджує пероксид водню за допомогою відновленого глутатіону:



У зворотному напрямку (відновлення глутатіону) реакція відбувається за рахунок відновленого НАДФ•Н і каталізується глутатіонредуктазою:



Надлишок пероксиду водню може усуватись і каталазою, але ця реакція відбувається лише при високих концентраціях H_2O_2 :



Нейтрофіли містять ще ряд пристосувань, що дозволяють їм активно фагоцитувати мікроорганізми. Сюди необхідно віднести і високу концентрацію H^+ , що утворюються з лактату – кінцевого продукту гліколізу. За декілька хвилин фагоцитозу рН знижується до 4-5, що діє бактерицидно. З іншого боку, таке рН активує лізосомальні гідролази, які розкладають мертві мікробні тіла. У цьому їм допомагає лізоцим (амінополісахаридаза), що розщеплює полісахаридні ланцюги пептидгліканового шару клітинної стінки.

Бактерицидні властивості проявляє і комплекс основних білків, який називається фагоцитином (він діє при низьких значеннях рН), а також залізовмісний комплекс лактоферин.

Сприяють нейтрофілам у функції фагоцитозу і лейкотрієни (похідні арахідонової кислоти) шляхом стимуляції хемотаксису.

Таким чином, у фагоцитозі нейтрофілів беруть участь багато чинників ферментативного і неферментативного характеру і з різним механізмом дії.

Базофіли

Базофіли складають 1-5 % від усіх лейкоцитів крові. Активно утворюються в кістковому мозку при алергії. Базофіли беруть участь в алергічних реакціях, у згортанні крові та внутрішньосудинному ліполізі. Мають апарат синтезу білка, який працює за рахунок енергії дихання. Вони синтезують медіатори алергічних реакцій – гістамін і серотонін, які при алергії викликають місцеве запалення. Гепарин, що утворюється в базофілах, запобігає згортанню крові та активує внутрішньосудинну ліпопротеїніліпазу, яка розщеплює триацилгліцерин.

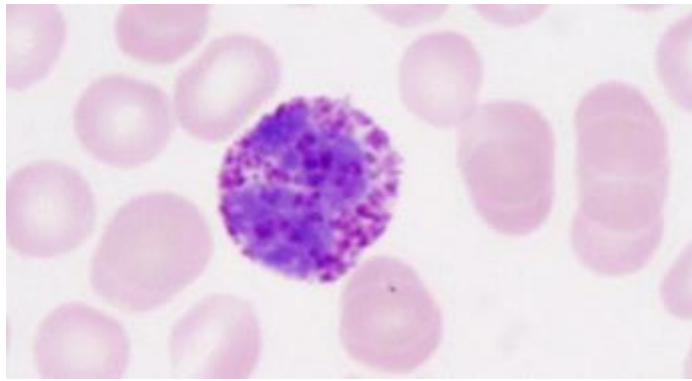


Рис. 4 Базофіл

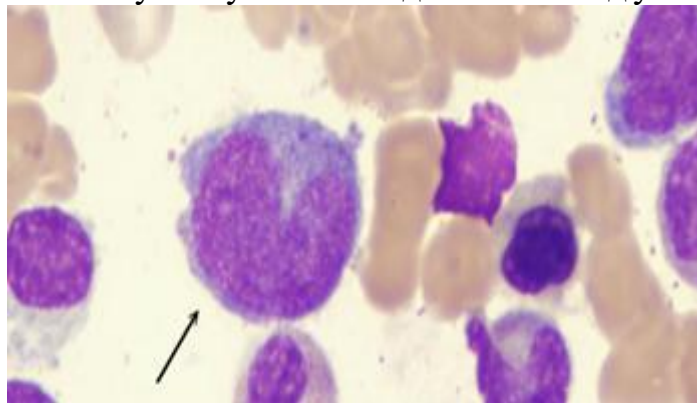
Еозинофіли

На них припадає 3-6 % від усіх лейкоцитів. Еозинофіли, як і нейтрофіли захищають клітини від мікроорганізмів: містять мієлопероксидазу, лізосомальні гідролази.

Про відношення еозинофілів до алергічних реакцій свідчить зростання їх кількості при сенсibiliзації організму, наприклад, за бронхіальної астми, гельмінтозів. Вони здатні накопичувати і розкладати гістамін, "розчиняти" тромби з участю профібринолізину та брадикінін-кінінази.

Моноцити

Утворюються в кістковому мозку. Вони складають 4-8 % від усіх лейкоцитів.



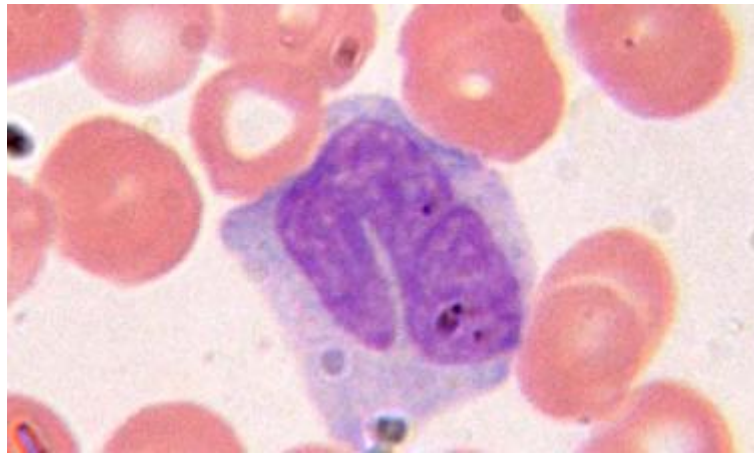


Рис. 5 Моноцит

Період перебування моноцитів у крові становить 22 години, а далі спостерігається експоненціальне зниження їх вмісту, вони виходять у тканини і нагромаджуються при запаленні. За функцією їх називають макрофагами. Тканинні макрофаги походять від моноцитів крові. Залежно від місця знаходження їх називають: у печінці – ретикулоендотеліоцитами (купферовськими клітинами), в легенях – альвеолярними макрофагами, в проміжній речовині сполучної тканини – гістіоцитами тощо. Моноцит – клітина, що має ядро та інші субклітинні органели (рис. 5).

На відміну від нейтрофілів, у моноцитах переважає аеробний шлях одержання енергії. Гліколіз і пентозофосфатний шлях перетворення глюкози мають другорядне значення. Моноцити характеризуються широким набором лізосомальних ферментів з оптимумом дії переважно в кислому середовищі. Головною функцією моноцитів і макрофагів є ендоцитоз і фагоцитоз. Вони фагоцитують мікробні клітини, віруси, індиферентні та агресивні частинки (пил, SiO_2) та ін. На відміну від нейтрофілів, знищення поглинутих частинок відбувається не шляхом окиснення. Спочатку здійснюється негідролітичне порушення проникності й транспорту мембран мікроорганізмів, що призводить до швидкого їх знищення. Після цього починають діяти лізосомальні гідролази, які перетворюють поглинуті частинки.

Лімфоцити

Вміст – 20-25 %, утворюються в лімфоїдній тканині або тимусі, відіграють важливу роль у формуванні гуморального і клітинного імунітету.

Лімфоцити містять потужний апарат синтезу білків-імуноглобулінів, енергію одержують, здебільшого, за рахунок гліколізу, рідше – аеробним – шляхом (рис. 6). Синтез імуноглобулінів відбувається при кооперативному функціонуванні декількох груп клітин, які утворюються в кістковому мозку. Клітини однієї групи – В-лімфоцити – залишають кістковий мозок і заселяють периферичну лімфоїдну тканину. Інша група клітин, покинувши кістковий

мозок, потрапляє в тимус. Там вони перетворюються в Т-лімфоцити і через кров переносяться в лімфоїдну тканину.



Рис. 6 Лімфоцити

Тромбоцити (кров'яні пластинки)

Вміст – менше 1 %, відіграють головну роль у процесі гемостазу. Утворюються внаслідок розпаду мегакаріоцитів у кістковому мозку. Тривалість їх життя – 7-9 днів. Не дивлячись на те, що тромбоцити не містять ядра, вони здатні виконувати практично всі функції клітини, крім синтезу ДНК (рис. 7). Саме через це їх іноді називають клітинами, що не зовсім правильно. У цитоплазмі тромбоцитів містяться мітохондрії і два типи гранул: 1) щільні, в яких знаходяться АДФ, АТФ, катехоламіни, серотонін; 2) альфа-гранули, вірогідно, лізосомальної природи. Щільні гранули подібні на ендоплазматичний ретикулум, мають здатність до синтезу білків та часточок, що необхідні для виділення кальцію в середовище. Тромбоцити синтезують білки скоротливої системи: актин, міозин, тропонін, тропоміозин. Їх скоротливі властивості проявляються відразу після активації кров'яних пластинок з участю Ca^{2+} .

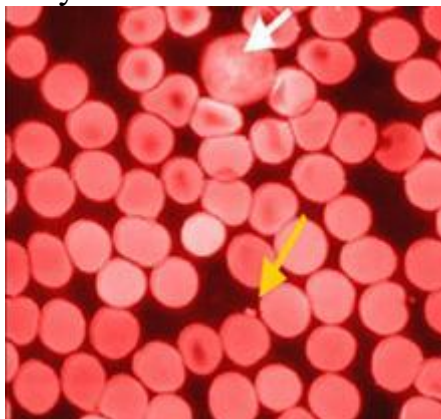


Рис.7 Жовтою стрілкою позначений тромбоцит, білою - еритроцит

У них також утворюються простагландини і тромбоксани, які сприяють агрегації тромбоцитів і звуженню судин. Головним джерелом вуглеводів у тромбоцитах є

глікоген. Він зазнає глікогенолізу, а далі – окиснення в мітохондріях із виділенням енергії. Пентозофосфатним шляхом перетворюється приблизно 25 % глюкози.

До основних реакцій тромбоцитів відносяться: адгезія, агрегація і секреція (з гранул). Під час адгезії (злипання) відбувається прикріплення тромбоцитів до колагену або субендотеліальної базальної мембрани, яка містить колагенові волокна. Агрегація тромбоцитів індукується тромбіном, колагеном при наявності Ca^{2+} і турбулентним рухом тромбоцитів. Інгібують агрегацію ацетилсаліцилова кислота (аспірин), ц-АМФ та простагландини E_1 і P_2 .

За умов пошкодження судин або їх ендотелію тромбоцити через декілька секунд змінюють свою форму і закривають пошкоджену поверхню (реакція з колагеном). Наступна агрегація тромбоцитів призводить до утворення тромбоцитарного тромбу, до якого приєднується нерозчинний фібрин і заповнює простір між коагульованими тромбоцитами, остання стадія процесу – контракція (ретракція) згустка крові – здійснюється з участю скоротливих білків (актоміозин), АТФ, фібриногену й іонів кальцію.

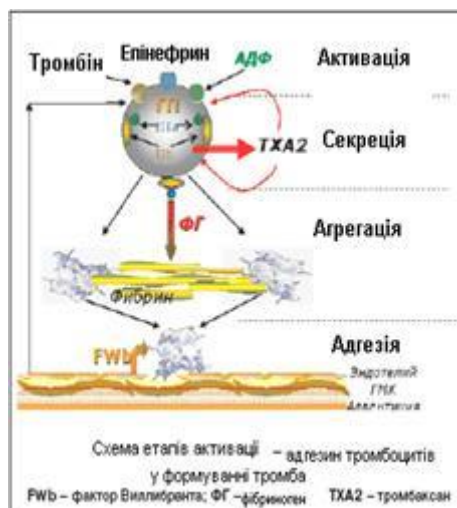


Рис.8 Схема етапів активації адгезії тромбоцитів у формуванні тромба
FwB – фактор Віллібранта, ФГ- фібриноген, ТХА2 - тромбоксан

Протидіють агрегації тромбоцитів чинники, що виділяються ендотеліальними клітинами судинної стінки: АДФаза, простаглілін (простагландин I_2), оксид азоту NO. Простаглілін і NO потенціюють антитромбоцитарні ефекти один одного.

Еритроцити

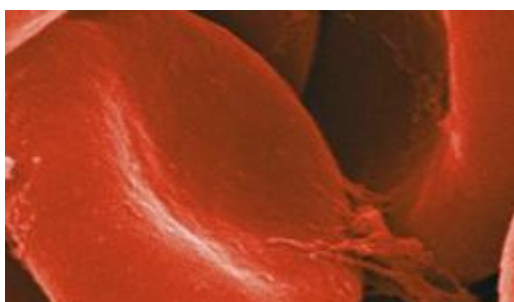


Рис.9 Еритроцит

У крові людини міститься 25 трлн. еритроцитів (рис.9). Основну свою функцію – перенесення O_2 і CO_2 – вони виконують завдяки тому, що містять 34 % гемоглобіну (рис. 10), а на суху масу клітин – 95 %.

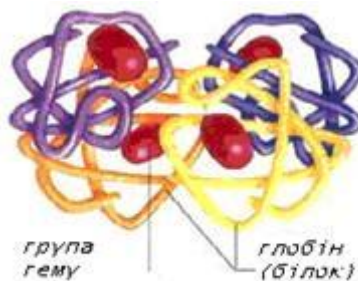


Рис. 10 Молекула гемоглобіну

Загальний вміст гемоглобіну у крові дорівнює 130-160 г/л, і якщо б гемоглобін був просто розчинний у плазмі, то розчин був би надто в'язким і його важко було б проштовхнути через судини.

Утворюються еритроцити в червоному кістковому мозку із стовбурових клітин, які послідовно проходять стадії еритробластів, пронормобластів, нормобластів до зрілих еритроцитів – нормоцитів. У процесі еритропоезу клітини-попередники зменшуються в розмірах. Їх ядра у кінці процесу руйнуються і виштовхуються з клітин. До завершення дозрівання клітини містять багато глобінової мРНК і активно синтезують гемоглобін, а в повністю зрілих еритроцитах рибосоми зникають. Крім того, еритроцити втрачають мітохондрії. Таким чином, в обміні речовин в еритроцитах кисень не використовується. Енергію, необхідну для систем транспорту через мембрани і для підтримки цілісності клітинної мембрани, еритроцити отримують за рахунок анаеробного гліколізу. 90 % глюкози в еритроцитах розпадається в процесі гліколізу і 10 % – пентозофосфатним шляхом. Відомі спадкові дефекти ферментів цих метаболічних шляхів у еритроцитів. При цьому звичайно спостерігаються гемолітична анемія й інші порушення структури і функції еритроцитів.

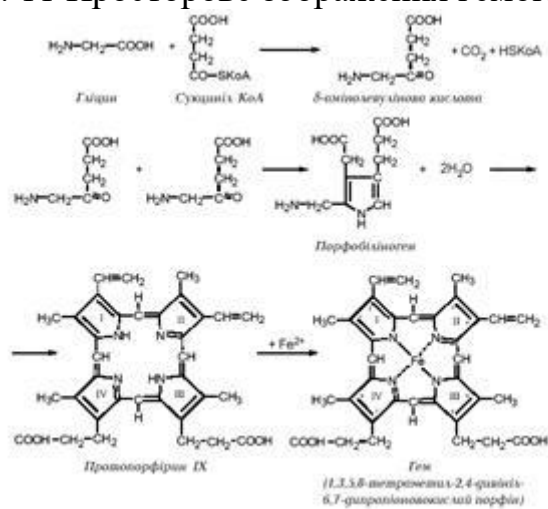
Швидкість еритропоезу регулюється гормоїдами – еритропоетинами, що виробляються в нирках, а також у печінці й селезінці, та стимулюють клітинну диференціацію і проліферацію на певних етапах еритропоезу. Кількість еритропоетинів у крові зростає при гіпоксіях різного походження. За добу утворюється приблизно 200-250 млрд. еритроцитів (така ж кількість руйнується). Тривалість життя еритроцитів складає 110-120 днів.

Гемоглобін

До складу білка гемоглобіну входять простий білок глобін та простетична група гем. Гем – це хелатний комплекс іона заліза і порфірину – циклічної сполуки, що містить 4 пірольні кільця, з'єднані метиленовими містками (рис. 11)



Рис. 11 Просторове зображення гемоглобіну



Існують різні порфірини, що відрізняються боковими групами пірольних кілець. Гем гемоглобіну, як і міоглобіну, цитохромів-b і P-450, каталази і пероксидаз – це феропротопорфірин IX (феро – залізо двовалентне). Його ще називають протогомом. Відомі ще геми а, с, що містяться в цитохромах. Іон заліза зв'язаний із 4 атомами азоту пірольних кілець порфірину (2 зв'язки ковалентні та 2 – донорно-акцепторні). Крім цього, іон заліза поєднаний координаційним зв'язком з атомом азоту імідазольного кільця залишку гістидину, що входить до складу поліпептидного ланцюга глобіну. Додаткова стабілізація зв'язку гему з глобіном відбувається за рахунок гідрофобних та іонних взаємодій протопорфірину й амінокислотних радикалів глобіну. До шостого координаційного положення заліза можуть приєднуватись молекули кисню чи інших лігандів (CO, NO, ціанід-іон). Зв'язування кисню – процес зворотний і не супроводжується окисненням Fe^{2+} до Fe^3

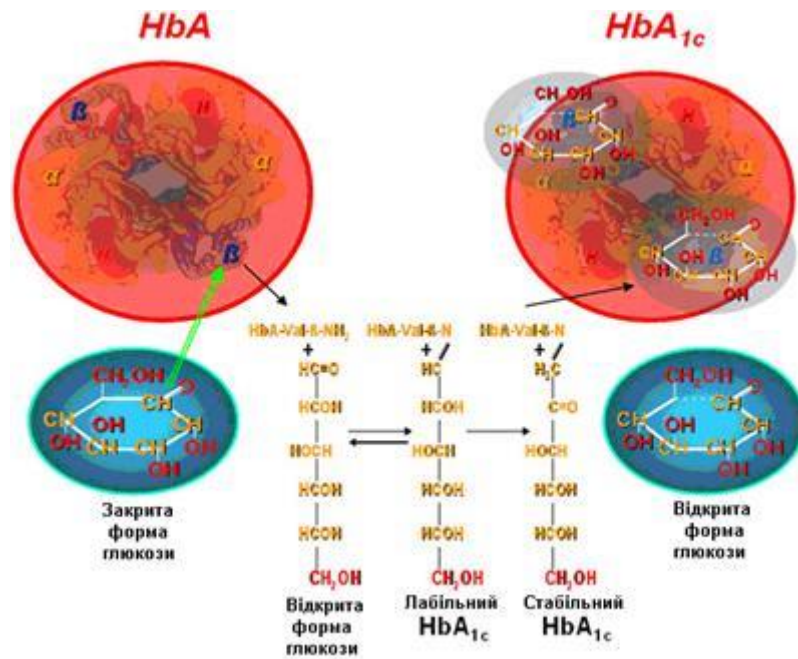


Рис.12 Основні типи гемоглобінів дорослої людини

Глобін є олігомерним білком, що містить 4 поліпептидних ланцюги (2 альфа-ланцюги по 141 амінокислотному залишку і 2 бета-ланцюги по 146 амінокислотних залишки). Із кожним ланцюгом зв'язаний один гем. Чотири поліпептидні субодиниці в просторі розміщені у вигляді тетраедра й у щільній упаковці дають глобулярну молекулу, в якій кожна субодиниця має контакт із трьома іншими. Така будова основного гемоглобіну дорослої людини – гемоглобіну А (рис. 12, 13).

Міnorні гемоглобіни еритроцитів дорослої людини – гемоглобін А₂, що має структуру альфа₂ дельта₂, глікозильовані гемоглобіни А_{1b} і HbA_{1c}. На мінорні Hb припадає 5-10%. Для еритроцитів плода характерний HbF (фетальний), який складається з двох альфа-ланцюгів і двох гамма-ланцюгів. В останні тижні вагітності й перші тижні після народження HbF поступово замінюється на HbA. Специфічні властивості HbF зумовлюють підвищену спорідненість його до O₂ і, таким чином, перенесення кисню від матері до плода.

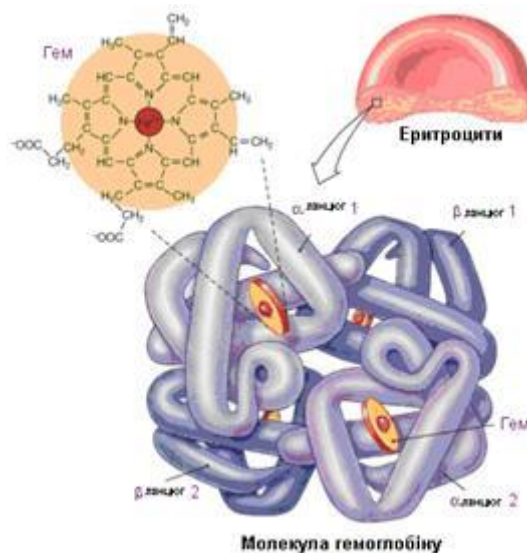


Рис. 13 Молекула гемоглобіну

У крові людей відкрито приблизно 300 варіантів гемоглобінів, які утворилися внаслідок мутацій генів. Величезна більшість таких гемоглобінів містить одиничну амінокислотну заміну в альфа- чи бета-ланцюзі. Рідше зустрічаються аномальні гемоглобіни з делеціями чи вставками амінокислот. Багато з варіантів гемоглобінів функціонують нормально і не викликають симптомів захворювання. Але в деяких випадках структурні аномалії так істотно порушують функції гемоглобіну, що спостерігаються клінічні ознаки захворювання. Найбільш поширеним серед аномальних гемоглобінів є гемоглобін S. У людей – носіїв гена HbS – має місце серпоподібно-клітинна анемія, яка за механізмом розвитку відноситься до гемолітичних. HbS відрізняється від HbA заміною однієї амінокислоти: в 6 положенні бета-ланцюга глутамінова кислота замінена валіном. Оскільки ці амінокислоти відрізняються за зарядом і гідрофобністю, заміна проявляється низькою розчинністю HbS у дезоксиформі (розчинність оксигемоглобіну не знижується). Молекули дезоксигемоглобіну S асоціюють з утворенням ниток, волокон і пучків волокон, що зумовлює зміну форми еритроцитів (рис.14). Серпоподібні клітини менш стабільні й швидко зазнають лізису.

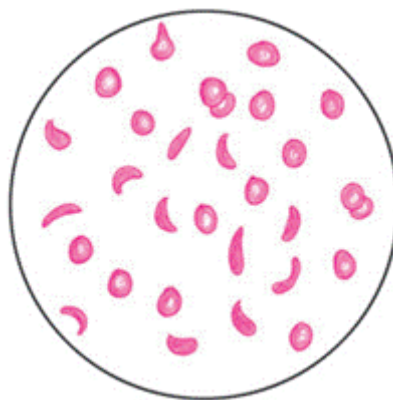


Рис. 14 Серпоподібні еритроцити при серповидноклітинній анемії

При зменшенні кількості еритроцитів і зниженні вмісту гемоглобіну виникає анемія. У крові гомозиготних осіб є тільки HbS і в них розвивається важка анемія, смерть настає в ранньому дитячому віці. У гетерозигот, що мають в еритроцитах HbS і HbA,

проявляються тільки слабкі ознаки хвороби. Характерно, що в таких індивідумів затримується розвиток в еритроцитах малярійного плазмодія і вони не хворіють на малярію або легко переносять її. Ген HbS поширений у малярійних областях. У деяких аномальних гемоглобінів збільшується або зменшується спорідненість до кисню, що також може призводити до гематологічних захворювань. Крім розглянутих гемоглобінопатій, зустрічаються спадкові хвороби внаслідок порушення утворення в рівних кількостях альфа- і бета-ланцюгів або повної відсутності синтезу одного виду ланцюгів. Ці хвороби називаються таласеміями. Внаслідок дисбалансу альфа- і бета-ланцюгів надлишкові ланцюги випадають в осад, рівень гемоглобіну і тривалість життя еритроцитів знижуються. Гомозиготна форма альфа-таласемій призводить до смерті ще в період внутрішньоутробного розвитку або незабаром після народження.

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Вміст загального білка в сироватці крові у дорослих становить 65-85 г/л. Підвищення вмісту загального білка в сироватці крові (**гіперпротеїнемія**) може бути відносне (втрата води під час опіків, діареї) та абсолютне (мієломна хвороба, інфекційні захворювання і ревматизм). **Гіпопротеїнемія** – зменшення вмісту білка в сироватці крові, виникає в основному за рахунок зменшення альбумінів і має місце за нефротичному синдромі, ураження печінки, підвищенні проникності стінок судин, білковому голодуванні.

До небілкових азотвмісних органічних компонентів крові відносять сечовину, сечову кислоту, креатинін, креатин, амінокислоти (табл.1). Амінокислоти, які всмокталися із кишечника, в органах і тканинах зазнають різних перетворень. Частина їх використовується для синтезу білків органів і тканин, ферментів, деяких гормонів, гему, креатину. Ті амінокислоти, які не використані для синтезу різних сполук, розпадаються з утворенням аміаку, вуглекислоти і води. Більша частина амінокислот йде на утворення сечовини, яка становить 85-90% загального азоту сечі. Крім сечовини, азот виділяється з сечею у вигляді солей амонію, в складі креатиніну, сечової кислоти, індикану і невеликої частини вільних амінокислот. Усі ці речовини, крім амінокислот, є кінцевими продуктами азотого обміну

Таблиця Основні небілкові азотвмісні органічні компоненти крові

Небілкові азотвмісні органічні компоненти крові	Сечовина
	Сечова кислота
	Креатинін
	Креатин
	Амінокислоти

Сечовина становить основну масу органічного залишку сечі. Азот сечовини складає 80-90 % усього азоту сечі. Доросла людина за добу виділяє із сечею 20-35 г сечовини. Зменшення концентрації сечовини спостерігається за умов обмеження білка в раціоні, порушення функції печінки, зокрема при переродженні печінки й отруєнні її фосфором. Кількість сечовини знижується також при ацидозі, оскільки значна частина NH_3 використовується для нейтралізації кислот. Разом із тим, ураження нирок (нефрити) супроводжуються погіршенням виділення сечовини в сечу і нагромадженням її у крові. У таких випадках настає отруєння організму продуктами азотного обміну (уремія).

Підвищений вміст сечовини в сечі спостерігають при недостатності білка в харчуванні, злоякісній анемії, гарячці, інтенсивному розпаді білків в організмі, після прийому саліцилатів, при отруєннях фосфором (табл.2.), знижений - при цирозі печінки, паренхіматозній жовтяниці, нефриті, ацидозі, уремії (табл.3).

Низький вміст сечовини в сечі спостерігається в період інтенсивного росту організму і за умов вживання анаболітиків.

Переважає харчування білковою їжею, а також захворювання, що пов'язані з посиленням розпадом білків (цукровий діабет, злоякісні пухлини, деякі інфекційні хвороби, що супроводжуються лихоманкою), зумовлюють підвищення рівня сечовини в сечі.

Сечова кислота. Сечова кислота є кінцевим продуктом обміну пуринових основ, які входять до складу складних білків нуклеопротейнів. У нормі в людини з сечею виділяється 1,6 - 3,54 ммоль/добу (270-600 мг/добу) сечової кислоти.

Індикан – калієва або натрієва сіль індоксилсірчаної кислоти. Остання утворюється в печінці як продукт знешкодження індолу. Кількість індикану в сечі за добу становить 40-80 мкмоль. При надлишку індикану сеча набуває коричневого кольору.

За добу із сечею виводиться в середньому 0,6-1,0 г сечової кислоти. Вміст її в сечі може змінюватися залежно від характеру харчування. Зменшення виділення сечової кислоти із сечею (до 0,3-0,5 г на добу) буває в людей, що харчуються переважно вуглеводною їжею, яка не містить пуринів.

М'ясні продукти, ікра, залозисті тканини, багаті на нуклеопротейни, можуть служити причиною підвищення сечової кислоти в крові й сечі.

Підвищене виділення сечової кислоти – гіперурикіурію- спостерігають при всіх захворюваннях, які супроводжуються підсиленням розпадом нуклеопротейнів (лейкози, лікування цитостатиками, іонізуюче опромінення,

опіки, крупозне запалення легень, ревматизм, гемолітична анемія, отруєння свинцем, токсикоз), а також при підвищеному вмісті пуринів у їжі (табл.4). Внаслідок слабкої розчинності сечової кислоти та її солей вони можуть випадати в осад у зібраній сечі, а також утворювати камінці в нижніх відділах сечовивідних шляхів.

Гіпоурікурію (зменшення виділення сечової кислоти із сечею) спостерігають при подагрі (не завжди), нефриті, нирковій недостатності, прогресивній м'язовій атрофії (табл.5). При подагрі солі сечової кислоти (урати) відкладаються в хрящах, м'язах і суглобах. Вміст сечової кислоти в крові може бути підвищеним, а з сечею виділятися менше, ніж у нормі.

Із сечею виділяються також проміжні продукти пуринового обміну (20-50 мг на добу): ксантин, гіпоксантин та інші. Застосування деяких лікарських речовин (теобромін, кофеїн), а також споживання значної кількості кави, какао, чаю призводять до появи в сечі метилпохідних пуринових основ.

Креатинін і креатин. Креатинін утворюється із креатинфосфату і є складовою частиною сечі. За добу із сечею виділяється креатиніну у чоловіків 8,8-17,7 ммоль/добу, а у жінок – 7,1-15,9 ммоль/добу, (або 1-2 г за добу), що складає 2-7 % азоту всіх азотовмісних сполук сечі. Кількість креатиніну, що виділяється із сечею, залежить від інтенсивності процесів розпаду білків тканин організму і від вмісту креатиніну в продуктах харчування (його багато в м'ясній їжі).

У нормі із сечею доросла людина виділяє 1-2 г креатиніну за добу. Межі коливання залежать від стану мускулатури. Кількість виділеного креатиніну є сталою для кожної людини і віддзеркалює її м'язову масу. У чоловіків на кожний 1 кг маси тіла за добу виділяється із сечею від 18 до 32 мг креатиніну (креатиніновий коефіцієнт), а в жінок – від 10 до 25 мг. Креатиніновий коефіцієнт невеликий у повних і худорлявих людей, але високий в осіб із розвинутими м'язами.

Синтез креатину, з якого утворюється креатинін, відбувається в нирках і печінці. Тому при тяжких ураженнях печінки і нирок кількість креатиніну в сечі зменшується. Крім того, концентрація креатиніну в сечі може зменшуватися у хворих із послабленням білкового обміну, наприклад, при атрофії м'язів та в інших випадках.

Креатинін не реабсорбується з первинної сечі в каналцях нефронів, тому кількість виділеного креатиніну відображає величину клубочкової фільтрації і за його кількістю можна розраховувати об'єм фільтрації й об'єм реабсорбції в нирках. У ниркових хворих із порушенням фільтрації зменшується виділення креатиніну, а вміст його в крові зростає. Захворювання, при яких відбувається руйнування білків (наприклад, інфекційні хвороби, інтоксикації, викликані

деякими отруйними речовинами), проявляються підвищенням вмісту креатиніну в сечі (табл.6).

При втраті білкової маси тіла внаслідок тривалого негативного азотого балансу виділення креатиніну зменшується, а креатину зростає, але сумарне виділення цих двох речовин залишається в загальному постійним. Це спостерігається у хворих на цукровий діабет, гіпертиреоз, лихоманку, а також при голодуванні.

Виділення креатину в дітей більше, ніж у дорослих, аналогічно в жінок його більше виділяється, ніж у чоловіків. Посилене виділення креатину буває у вагітних жінок і в ранньому післяпологовому періоді.

Креатинурія має місце й у людей похилого віку як наслідок атрофії м'язів. Найбільший вміст креатину в сечі спостерігається при патологічних станах м'язової системи, особливо при міопатії та м'язовій дистрофії.

Визначення креатиніну в сечі проводять для дослідження функції нирок.

Вміст креатиніну в сечі залежить від харчування, так як крім ендogenous креатиніну в сечі знаходиться ще креатинін екзогенний, який надходить із м'ясною їжею.

Підвищення виділення креатиніну з сечею (гіперкреатиніурія) спостерігають при споживанні м'ясної їжі, роздавненні м'яких тканин (м'язів), інтенсивній м'язовій роботі, після зняття кровозупинного джгута, лихоманці, пневмонії.

Понижений вміст креатиніну в сечі (гіпокреатиніурія) виявляють при хронічному нефриті з уремією (нирковій недостатності). М'язовій атрофії, дегенерації нирок, лейкемії, в людей похилого віку.

Амінокислоти. За добу здорова людина виділяє із сечею близько 2 - 3,0 г амінокислот. Виділяються із сечею як вільні амінокислоти, так і амінокислоти, що входять до складу низькомолекулярних пептидів та парних сполук. У сечі виявлено 20 різних амінокислот та багато продуктів їх обміну. Вміст амінокислот у сечі зростає при різних патологічних станах, що супроводжуються розпадом тканинних білків – у хворих з травмами, при променевої і опіковій хворобі. Зростання концентрації амінокислот у сечі є свідченням порушення функції печінки і, зокрема, пригнічення утворення білків та сечовини.

Зустрічаються порушення обміну окремих амінокислот, що мають спадковий характер. Наприклад, фенілкетонурія, зумовлена спадковою нестачею в печінці ферменту фенілаланінгідроксилази, внаслідок чого заблоковано перетворення фенілаланіну в тирозин. Для виявлення фенілкетонурії застосовують хлорне залізо: до свіжої сечі додають декілька крапель розчину $FeCl_3$ і через 2-3 хвилини спостерігають появу оливково-зеленого забарвлення.

До спадкових порушень обміну амінокислот відноситься й алкаптонурия, при якій у сечі різко зростає вміст гомогентизинової кислоти – проміжного продукту обміну тирозину. Сеча, виділена цими хворими, швидко темніє на повітрі.

Функціональна біохімія печінки

Печінка є органом, якому належить центральне місце в обміні речовин організму. Згідно з висловлюванням академіка А.В. Енгель-гардта печінка є «центральною біохімічною лабораторією організму», що бере участь у регуляції практично всіх видів обміну речовин, та вносить свій вагомий вклад у підтримку сталості внутрішнього середовища організму - гомеостаз.

Печінка - найбільший непарний орган. Вона має масу до 1,5 кг. У клітинах печінки відбувається понад тисячі взаємозв'язаних і взає-мозумовлених біохімічних реакцій.

Клітинний склад печінки: 80\% складають паренхіматозні клітини - гепатоцити, 16\% - клітини ретикулоендотеліальної системи (РЕС), 4\% - ендотеліальні клітини судин та жовчовивідних шляхів.

Своєрідною є система кровопостачання печінки: системою ворітної вени до печінки з кишечника надходять продукти розщеплення білків, вуглеводів, ліпідів, вітаміни і частково мінеральні речовини, а також токсичні для організму сполуки екзогенного й ендогенного походження; системою печінкової артерії до печінки надходить кисень.

У печінці утворюється близько 1/3 внутрішньої енергії організму. У цьому органі синтезується половина загальної кількості білків, утворених за добу в цілому. Особливості анатомічної і морфологічної будови, ферментні системи і зв'язок з іншими органами зумовлюють участь печінки в регуляції практично усіх видів обміну речовин.

Найважливішою й найунікальнішою функцією печінки є «функція хімічного захисту» - знешкоджувальна функція, механізми якої досить різноманітні: від уреогенезу - утворення сечовини з аміаку до утворення нетоксичних парних сполук з продуктів гниття амінокислот у товстому кишечнику, продуктів перетворення хромопротеїнів, а також ксенобіотиків, у тому числі продуктів метаболізму деяких лікарських речовин.

Унікальною функцією печінки є також здатність до утворення такого екскрету, як жовч, яка забезпечує перетравлювання та всмоктування ліпідів у кишечнику.

Структура гепатоциту ідеально пристосована до виконання вищеназваних функцій. Ця шестигранна клітина має два полюси -один, який обернений до капіляра і контактує з кров'ю, має назву синусоїдального, другий, - обернений до жовчного протоку, має назву біліарного. Мембрана гепатоциту, яка утворює ці полюси, вкрита мікворосинками, завдяки чому збільшується площа стикання гепатоциту з кров'ю та жовчю. До того ж мембрани гепатоцитів пронизує велика кількість пор. Уся структурна організація гепатоцитів і їх ферментний апарат ідеально пристосовані для реалізації своїх біохімічних функцій.

Таким чином, печінка виконує такі головні біохімічні функції:

- 1) регуляторно-гомеостатичну;
- 2) жовчоутворювальну й екскреторну;
- 3) хімічного захисту або знешкоджувальну.

Регуляторно-гомеостатична функція

Печінка бере участь в обміні білків, вуглеводів, ліпідів, вітамінів, пігментів, азотистих небілкових речовин і частково в підтримці водно-мінерального гомеостазу.

Регуляція обміну білків. Реалізується завдяки інтенсивному біосинтезу білків печінки, більшості білків крові, білок-небілкових комплексів (гліко- і ліпопротеїнів), а також метаболізму амінокислот. За добу в організмі дорослої людини утворюється близько 80100 г білка, з них половина в печінці. За добу в печінці синтезується близько 12 г альбумінів плазми крові, більша частина а- і Р-глобулінів, білків, які беруть участь у гемостазі (фібриноген, протромбін та інші білкові фактори коагуляційної та антикоагуляційної систем крові), ферментні білки, транспортні білки, такі, як церулоп-лазмін, трансферин, транскортин.

У печінці особливо активно протікає синтез замінних амінокислот, синтез таких небілкових азотистих сполук, як креатин, глутатіон, нікотинова кислота, пуринові і піримідинові основи, порфірини, дипептиди, ко-ферменти пантотенату тощо, а також реакції дезамінування амінокислот з утворенням аміаку. Під час голодування печінка в першу чергу витрачає свої резервні білки для забезпечення амінокислотами інших тканин. Унаслідок цього втрати білка в печінці становлять близько 20%, у той час як в інших органах не перевищують 4%.

Регуляція обміну вуглеводів здійснюється завдяки тому, що печінка є практично єдиним органом, який підтримує постійний рівень глюкози в крові навіть за умов голодування. Глюкоза, яка утворюється в печінці в процесах

глікогенолізу і глюконеогенезу, надходить у кров і використовується іншими тканинами, насамперед - нервовою, а після всмоктування з кишечника депонується у вигляді глікогену.

Регуляція ліпідного обміну забезпечується реакціями біосинтезу різних ліпідів (холестерину, триацилгліцеринів, фосфогліцеринів, сфінгомієліну тощо), які надходять до крові та розподіляються між іншими тканинами. У печінці з ацетил-КоА синтезується холестерину більше, ніж надходить з їжею. Так, з їжею людина споживає за добу близько 0,3-0,5 г холестерину, а в печінці утворюється його 2-4 г. Синтезуючи а- і Р-ліпопротеїни, печінка бере участь у розподілі ліпідів між іншими органами і тканинам, оскільки ці фракції є транспортними формами різних класів ліпідів.

Участь печінки в обміні вітамінів забезпечується депонуванням в ній, головним чином, жиророзчинних вітамінів, синтезом нікотинової кислоти і коферментів, перетворенням кальциферолів у 25-гідроксикальциферолі.

Участь печінки у водно-мінеральному обміні. Печінка доповнює діяльність нирок у підтриманні водно-сольового гомеостазу і є внутрішнім фільтром організму (купферовські клітини печінки). Є дані, що печінка затримує іони Mg^{2+} , K^{+} , Cl^{-} , Ca^{2+} та воду і виділяє їх у кров. Печінка депонує деякі мікроелементи і бере участь в їх розподілі між іншими тканинами за допомогою транспортних білків.

Участь печінки в обміні азотистих основ нуклеїнових кислот проявляється в синтезі їх з простих сполук і окисленні пуринових основ до сечової кислоти. Азотисті основи використовуються іншими органами для синтезу нуклеотидів, нуклеозидів та нуклеїнових кислот, а сечова кислота виділяється як кінцевий продукт обміну.

Жовчоутворювальна і екскреторна функції

У гепатоцитах утворюється спеціальний рідкий екскрет - жовч, яка депонується в жовчному міхурі і потім жовчним протоком надходить в 12-палу кишку, беручи участь у перетравлюванні і всмоктуванні ліпідів.

До складу жовчі входять: жовчні кислоти, білки, холестерин та його ефіри, різні іони (Ca^{2+} , K^{+} тощо), вода, продукти обміну гема - білірубін у вигляді парних сполук з глюкуроновою кислотою (білірубінглюкуроніди), продукти метаболізму гормонів, вітамінів, а також ксенобіотиків, які надійшли до організму, у тому числі й лікарські речовини. Патологічні стани, пов'язані з порушеннями екскреторної функції печінки, несприятливо впливають на перетравлювання і всмоктування ліпідів, а також сприяють накопиченню токсичних продуктів обміну пігментів і ксенобіотиків.

Функція хімічного захисту (знешкоджувальна)

Ця функція включає кілька основних шляхів знешкодження токсичних продуктів ендogenousного й екзогенного походження.

Один із них - функція сечовиноутворення (уреогенез), внаслідок якої аміак, що утворюється під час дезамінування амінокислот та інших азотистих сполук, перетворюється в індиферентний продукт -сечовину, яка виділяється в кров і потім екскретується нирками в складі сечі. Печінка є єдиним органом, який має всі ферменти циклу утворення сечовини з аміаку (див. Метаболізм білків).

Другим шляхом знешкодження токсичних продуктів ендogenousного й екзогенного походження є біосинтез нетоксичних парних сполук з використанням сірчаної кислоти в її активній формі ФАФС (3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат), глюкуронової кислоти, активною формою якої є УДФГК (уридиндифосфоглюкуронова кислота), а також амінокислоти гліцину.

Таким шляхом, тобто синтезуванням парних сполук, здійснюється знешкодження білірубіну, що утворюється в клітинах РЕС із хромопротеїнів, знешкодження фенолу, крезолу, скатолу й індолу, які всмоктуються з кишечника, бензойної кислоти, яка потрапляє до організму з їжею і лікарськими речовинами.

Система метаболізму й виділення ксенобіотиків одержала назву біотрансформації. У печінці протікають обидві фази біотрансформації, а саме модифікації і кон'югації (див. Фармацевтична біохімія).

Порушення функції печінки

Під час ураження печінки інфекційними агентами або хімічними речовинами, порушуються різноманітні її функції. Показниками цих порушень може служити зміна вмісту в крові речовин, які надходять до неї з печінки (глюкози, холестерину, фосфоліпідів, білірубіну, сечовини, сечової кислоти, ферментів, білків плазми крові та співвідношення окремих білкових фракцій, а- і Р-ліпопротеїнів та ін.). Розглядаючи патологію печінки, слід відзначити ряд положень: 1. У разі ушкодження печінки її функції порушуються неодноразомно і не однаково, тобто мають мозаїчний характер. 2. Ураження печінки характеризується динамічними відхиленнями, тобто досліджувати її функції слід у динаміці. 3. Печінка - орган з потужними резервними можливостями. Вважають, що для прояву біохімічних зрушень необхідним є ураження 1/2 її клітин, 20% непошкодженої паренхіми може забезпечити її функціональну діяльність.

Завдяки багатогранності метаболічних функцій печінки, багаточисельності та мозаїчності їх порушень, не можна користуватися яким-небудь одним «універсальним» тестом. Тому необхідно підібрати комплекс методик,

найбільш інформативних для даного патологічного стану, з урахуванням характеру патології і фази захворювання. Це викликає деякі труднощі, оскільки число відповідних методик значно перевищує 300.

Раціональним є шлях використання проб, виходячи з принципу синдромів, тобто сукупності біохімічних порушень, які характеризують ту чи іншу функцію печінки. У літературі описані такі біохімічні синдроми: а) холестаза; б) запальний; в) синдром гепатоцелюлярної недостатності; г) цитоліз.

Для визначення характеру порушень функцій печінки можна виходити також з конкретного захворювання цього органу. Цей шлях складніший з точки зору правильного вибору комплексу методик і термінів захворювання, клініки і т.д. Які ж тести характеризують окремі види метаболізму?

1. Оцінка вуглеводного обміну: цукор крові натщесерце, цукрова крива, ПВК і молочна кислота, проба з навантаженням адреналіном, ферменти пентозофосфатного циклу, метаболіти гліколізу.

2. Пігментний обмін: прямий і непрямий білірубін.

3. Ліпідний обмін: загальні ліпіди крові, НЕЖК, холестерин, лецитин, ліпопротеїни крові.

4. Азотистий обмін: білки крові та їхні фракції, осадові проби (проби на колоїдну стійкість), залишковий азот, амінокислотний спектр крові та сечі, визначення сечовини й аміаку.

5. Для знешкоджувальної (антитоксичної) функції печінки: проба Квіка, проба з бромсульфалеїном.

Серед захворювань печінки найрозповсюджені:

1) вірусний гепатит (хвороба Боткіна);

2) цирози печінки різної етіології;

3) рак печінки і метастази в печінку;

4) гепатохолецистити.

Діагностуючи захворювання печінки, перш за все орієнтуються на рівень білірубину в крові та його фракцій («непрямий» та «прямий» білірубін). Показник прямого білірубину зростає внаслідок багатьох захворювань печінки, особливо у разі закупорки жовчного протоку пухлиною або каменями жовчного міхура.

Унаслідок захворювань паренхіми печінки спостерігається різко зтяжний характер цукрової кривої. Це не характерно для механічної жовтухи.

Для інфекційного гепатиту на висоті захворювання й особливо у разі пухлин печінки показовим є різке збільшення фракцій глобулінів (переважно a1- і a2-глобулінів). Ці ж фракції збільшуються під час цирозу печінки.

Унаслідок вірусного гепатиту часто визначається зниження концентрації загального білка в крові й диспротеїнемія. У разі гемолітичної й механічної жовтух білковий обмін, як правило, не змінюється.

Порушення функції печінки можуть супроводжуватися збільшенням деяких компонентів залишкового азоту (сечовина, аміак). Велике значення надається визначенню амінокислотного спектра крові. Так, наприклад, у хворих на цироз печінки підвищений вміст цистину, глютамінової кислоти, метіоніну. У важких випадках може мати місце масивна аміноацидурія. Аміак є токсичною речовиною для тканин організму. Його вміст у крові - тонкий показник функції печінки. Підвищення вмісту аміаку є негативною прогностичною ознакою, яка вказує на розвиток печінкової коми.

Антитоксична функція (проби з бензойнокислим натрієм і бромсульфалеїном) різко сповільнюється під час хвороби Боткіна. Перша проба залежить від функції нирок та ШКТ і не характерна для ранніх уражень печінкової паренхіми. Унаслідок ураження печінкової паренхіми також збільшується концентрація холестерину і зменшується вміст його ефірів і лецитину.

Важливу роль у діагностиці захворювань печінки, оцінці ступеня її пошкодження, ефективності терапії відіграє визначення ферментів, активність яких у крові залежить від проникності мембранних систем клітини та її органел. Визначаються традиційно: альдолаза, трансамінази («ферменти некрозу»). Останнім часом досліджуються сорбітолдегідрогеназа, холінестераза, лецитинамінопеп-тидаза, лужна фосфатаза й особливо орнітинкарбамоїлтрансфераза. Активність її зростає від 2 до 18 разів під час хвороби Боткіна, у переджовтушному періоді.