

DOI: 10.32999/ksu2524-0838/2021-30-12

УДК 612.11

Шевряков М.В.

## БУФЕРНІ СИСТЕМИ КРОВІ (ЛЕКЦІЯ)

Херсонський державний університет, Херсон, Україна  
e-mail: ksubiologia@gmail.com

*У лекції розглядаються теоретичні основи механізмів дії буферних систем крові. Наводяться біохімічні аспекти та фізіологічна дія фосфатного, гідрогенкарбонатного буфера та його спільна дія з гемоглобіновим буфером, що забезпечує стабільність рН крові. Розглядаються хімічні реакції досягнення необхідного рівня рН крові. Поєднання властивостей буфера, одним з компонентів якого є газ  $CO_2$ , та автономним саморегулюванням за рахунок внутрішньоклітинного гемоглобіну, забезпечує постійність рН плазми крові. Розглядаються стабілізуючі системи – дихальний апарат та нирки, які створюють можливості підтримання постійності рН позаклітинної рідини. На біохімічному рівні розглядаються дихальні ацидоз, алкалоз, метаболічний ацидоз. У статті представлені відомості про будову гемоглобіну: будову гему та субодиниць глобіну у різних видах гемоглобінів. Розглядаються механізми, що забезпечують максимальне насичення киснем легень та максимальну віддачу кисню в тканинах: гем-гемова взаємодія, ефект Бора та вплив 2,3-дифосфо-гліцерату, зв'язаного з гемоглобіном. В загальних рисах охарактеризована білкова буферна система. Показано, що ємність фосфатної буферної системи становить близько 1-2% від всієї буферної ємності крові та до 50% буферної ємності сечі. При цьому органічні фосфати також виявляють буферну дію в клітині. В організмі людини і тварин значення внутрішньоклітинного рН може бути від 4,5 до 8,5 в залежності від типу клітин, проте рН крові має становити 7,4. Цей показник забезпечується гідрогенкарбонатною буферною системою. Причому, рН крові залежить не від абсолютних концентрацій компонентів буфера, а від їхнього співвідношення. Найбільш потужною є гемоглобінова буферна система, яка становить 75% від всієї буферної системи крові. Для стабілізації буферної ємності організм використовує ще дві стабілізуючі системи – дихальний апарат та нирки. Разом з тим, компенсаторна роль дихальної системи має недоліки. Гіпервентиляція легень спричиняє дихальний алкалоз. Гіповентиляція виявляє протилежну дію, знижуючи рН крові. Таким чином, буферна система крові забезпечується складною системою, що дозволяє організмові адаптуватися до змін оточуючого середовища та регулювати рН за патологічних умов.*

**Ключові слова:** гомеостаз, гемоглобін, кров, кислотно-лужна рівновага.

Shevryakov M.V.

## BLOOD BUFFER SYSTEMS (LECTURE)

*This lecture is devoted to theoretical foundations of blood buffer systems functioning. Biochemical aspects and physiological activity of phosphate, hydrogen carbonate buffer and its combined activity with hemoglobin buffer, which ensures stability of blood pH, are presented. Chemical reactions to achieve the required blood pH are investigated. The combination of buffer properties, one of the components of which is  $CO_2$  gas and autonomous self-regulation by intracellular hemoglobin ensures the blood plasma pH constancy. Stabilizing systems are*

*considered - the respiratory apparatus and kidneys, which create the possibility of maintaining the stability of extracellular fluid pH. Respiratory acidosis, alkalosis, metabolic acidosis are considered on the biochemical level. This article presents information about hemoglobin structure: heme structure and globin subunits in different types of hemoglobin. The following mechanisms which provide maximum oxygen saturation of lungs and maximum oxygen emission in the tissues: heme-hemic interaction, Bohr effect and influence of 2,3-diphospho-glycerate connected with haemoglobin, are considered. The protein buffer system has been characterized in the in general. The capacity of the phosphate buffer system has been shown to be close to 1-2% of the whole buffer capacity of the blood and up to 50% of the buffer capacity of urine. The organic phosphates also exhibit buffering activity in the cell. Human and animal organisms can have intracellular pH from 4.5 to 8.5 depending on the type of cells, but the blood pH should be 7.4. This parameter is ensured by the hydrogen carbonate buffer system. Moreover, the blood pH depends not on the absolute concentrations of buffer components but on their ratio. The most powerful is hemoglobin buffer system that accounts for 75% of the whole blood buffer system. For stabilization of buffer capacity, the body uses two other stabilizing systems - the respiratory apparatus and kidneys. At the same time, the compensatory role of the respiratory system has shortcomings. Hyperventilation of lungs causes respiratory alkalosis. Hypoventilation has a counteracting effect by lowering the pH of the blood. Thus, the blood buffer system is ensured by a complex system that allows the organisms to adapt to changes in the fluid medium and regulate the pH under pathological conditions.*

**Key words:** homeostasis, hemoglobin, blood, acid-liquid equilibrium.

Буферні системи в живих організмах мають надзвичайно велике значення. У неживих системах для забезпечення необхідної ефективності хімічної реакції можна розчин нагріти до необхідної температури, створити в системі відповідні концентрації реагуючих речовин чи застосувати певний каталізатор. Реакції в живих організмах обмежені за температурою, концентраціями реагуючих речовин. Більш того, в живих організмах у клітинах чи позаклітинній рідині одночасно відбуваються сотні і тисячі хімічних реакцій між різноманітними речовинами: білками, ліпідами, вуглеводами, вітамінами, гормонами, мінеральними речовинами тощо.

Для того, щоб ці реакції не перешкоджали одна одній, були взаємно пов'язані і взаємно обумовлені, необхідно, щоб вони відбувалися за участі високоспецифічних каталізаторів. Такими каталізаторами в живих організмах є білки – ферменти. Але специфічність дії ферментів забезпечується певним значенням рН середовища, у якому відбувається реакція за участі конкретного ферменту.

Для кожного ферменту є рН-оптимум його дії, який повинен строго дотримуватися. Якщо рН середовища з якихось причин відхиляється від рН-оптимуму дії ферменту, то реакція, що каталізується цим ферментом, не відбувається; порушується гармонічність реакцій, патологічно змінюється обмін речовин в організмі. Наприклад, зміщення рН крові від 7,4 до 7,0 чи від 7,4 до 7,8 може призвести до фатальних наслідків для організму. Різниця в концентрації йонів  $H^+$  у крові, що відповідає різниці у величині рН від 7,4 до 7,0, становить приблизно  $3 \cdot 10^{-8}$  М, може бути летальною. Діапазон рН крові нижче 6,8 та вище 8,0 є межами сумісності із життям [7, 8]. Цей рН-оптимум дії ферменту забезпечується буферними системами живого організму. У живих організмах найбільш важливими буферними системами є гідрогенкарбонатна, фосфатна, білкова та гемоглобінова [25, 26].

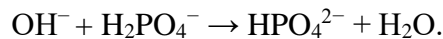
У внутрішньоклітинних та тканинних рідинах живих організмів містяться спряжені кислотно-основні пари, які діють як буфери при нормальних значеннях рН. Головним внутрішньоклітинним буфером є система  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$  ( $pK' = 7,2$ ).

Для фосфатної буферної системи:

$$pH = pK'_{H_2PO_4^-} + \lg \frac{[HPO_4^{2-}]}{[H_2PO_4^-]}$$

В крові співвідношення  $[HPO_4^{2-}] : [H_2PO_4^-] = 4 : 1$ .

Буферна дія фосфатної системи основана на можливості зв'язування йонів  $H^+$  йонами  $HPO_4^{2-}$  з утворенням  $H_2PO_4^-$ , а також йонів  $OH^-$  з йонами  $H_2PO_4^-$ :



Фосфатна буферна система може впливати на зміну рН в інтервалі від 6,1 до 7,7 і може забезпечувати певну буферну ємність внутрішньоклітинної рідини, величина рН якої в межах 6,9-7,4. У крові максимальна ємність фосфатного буферу проявляється поблизу значення рН=7,2. Фосфатна буферна система регулює кислотно-основні рівноваги у позаклітинній рідині, але відіграє основну роль у ниркових каналцях, забезпечує виведення йонів  $H^+$  з сечею [10, 19, 20]. Ємність фосфатної буферної системи становить близько 1-2% від всієї буферної ємності крові та до 50% буферної ємності сечі. Органічні фосфати, наприклад глюкозо-6-фосфат та АТФ, також виявляють буферну дію в клітині.

Головним позаклітинним буфером в крові та тканинних рідинах у хребетних є гідрогенкарбонатна буферна система. В організмі людини і тварин значення внутрішньоклітинного рН може бути від 4,5 до 8,5 у залежності від типу клітин. рН крові повинно строго дотримуватись і становити 7,4. Це забезпечується, перш за все, гідрогенкарбонатною буферною системою  $HCO_3^-/H_2CO_3$ . Саме ця буферна система є найбільш підходящою з таких причин:

- 1) у позаклітинній рідині є значно більше йонів  $HCO_3^-$ , ніж інших буферних компонентів;
- 2) поступлення  $CO_2$  для утворення  $H_2CO_3$  не обмежено;
- 3) фізіологічні механізми, що підтримують нормальну величину рН позаклітинної рідини, регулюють у ній концентрації або  $HCO_3^-$ , або  $H_2CO_3$ ;
- 4) буферна система  $HCO_3^-/H_2CO_3$  функціонує разом із системою гемоглобіну (Hb).

Гідрогенкарбонатна буферна система становить 35% від всієї буферної системи крові.

Як і у всіх буферних системах, рН крові залежить не від абсолютних концентрацій компонентів буфера, а від їхнього співвідношення (згідно з рівнянням Гендерсона-Хассельбалха).

Оскільки рівноважна концентрація  $[H_2CO_3]$  (у квадратних дужках записується рівноважна концентрація компонентів зворотних реакцій на відміну від запису початкових (аналітичних) концентрацій –  $c(H_2CO_3)$ ) визначається тільки тиском  $CO_2$  в альвеолярній газовій суміші і на неї не впливає додавання лугу чи кислоти, гідрогенкарбонатна буферна система найбільш ефективно підтримує рН плазми крові 7,4.

Рівняння Гендерсона-Хассельбалха являє собою результат логарифмування формули для константи дисоціації. Воно виводиться наступним чином:

$$K' = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]},$$

Звідки

$$[\text{H}^+] = K' \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

Візьмемо логарифми із зворотнім знаком обох частин рівняння

$$-\lg[\text{H}^+] = -\lg K' - \lg \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

та підставимо

$$-\lg[\text{H}^+] = \text{pH}; \quad -\lg K' = \text{p}K'$$

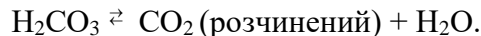
Якщо тепер змінити знак на протилежний, отримаємо рівняння Гендерсона-Хассельбалха:

$$\text{pH} = \text{p}K' + \lg \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]},$$

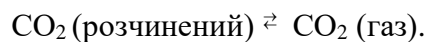
яке у загальній формі має такий вигляд:

$$\text{pH} = \text{p}K' + \lg \frac{[\text{Акцептор протонів}]}{[\text{Донор протонів}]}.$$

Буферна ємність максимальна, коли відношення концентрацій акцептора протонів і донора протонів дорівнює одиниці;  $\text{pH} = \text{p}K'$ . Гірогенкарбонатна буферна система  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$  має деякі особливості.  $\text{p}K'\text{H}_2\text{CO}_3$  – відносно сильної кислоти – приблизно дорівнює 3,8, що набагато нижче нормального рівня  $\text{pH}$  крові. У гідрогенкарбонатній буферній системі донор протонів  $\text{H}_2\text{CO}_3$  знаходиться у зворотній рівновазі з розчиненим  $\text{CO}_2$ :



Якщо така водна система знаходиться у контактї з газовою системою, то розчинений  $\text{CO}_2$  повинен знаходитись у рівновазі з газовою та водною фазами:



Оскільки, згідно із законом Генрі, розчинність газу у воді пропорційна його парціальному тиску, величина  $\text{pH}$  гідроген-карбонатної буферної системи повинна, очевидно, залежати від парціального тиску  $\text{CO}_2$  у газовій фазі над буферним розчином. Якщо тиск  $\text{CO}_2$  зростає при постійності інших змінних, то  $\text{pH}$  гідрогенкарбонатного буферу зменшується, і навпаки.

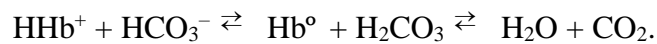
Гідрогенкарбонатна буферна система може бути ефективною при значеннях  $\text{pH}$  близько 7,0, коли концентрація акцептора протонів ( $\text{HCO}_3^-$ ) набагато вища концентрації донора протонів ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), оскільки невелика кількість донора протонів  $\text{H}_2\text{CO}_3$  знаходиться у рухливій рівновазі з відносно великою резервною ємністю газоподібного  $\text{CO}_2$  у легенях. За будь-яких умов, коли кров вимушена поглинати надлишкову кількість йонів  $\text{OH}^-$ , частина використаного запасу донора протонів,  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , що перетворилась у йони  $\text{HCO}_3^-$ , легко може бути поповнена за рахунок запасу газоподібного  $\text{CO}_2$  легень.

Оскільки, згідно з рівнянням Гендерсона-Хассельбалха,

$$[\text{H}^+] = K'_{(\text{H}_2\text{CO}_3)} \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{HCO}_3^-]},$$

$pH = pK'_{\text{кисл.}} - \lg[H_2CO_3] + \lg[HCO_3^-]$ , то, виходячи з того, що значення рН задано (7,4), а  $pK'_{\text{кисл.}}$  є сталою величиною (6,1), таке значення рН буде забезпечуватися при співвідношенні  $[HCO_3^-] : [H_2CO_3] = 20:1$ . ( $\lg 1=0$ ;  $\lg 20=1,3$ ). Тоді,  $pH = 6,1 - 0 + 1,3 = 7,4$ .

Буферна ефективність системи  $HCO_3^-/H_2CO_3$  ще більше зростає у присутності еритроцитів. При дифузії  $CO_2$  всередину клітин  $H_2CO_3$  реагує з Нб (гемоглобіном), утворюючи  $HCO_3^-$ , який з еритроцитів потім поступає в плазму крові в обмін на  $Cl^-$ -іони. Цей процес не зв'язаний з дезоксигенацією  $HbO_2$ , проте відбувається швидше і ще більш ефективно компенсує зміни рН, якщо одночасно відбувається дезоксигенація. При зниженні напруженості  $CO_2$  цей процес відбувається у зворотному напрямку, наслідком чого зменшується  $[HCO_3^-]$  в плазмі крові:



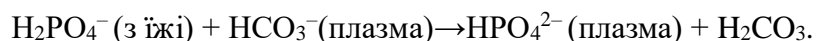
Таке поєднання властивостей буфера, одним із компонентів якого є газ ( $CO_2$ ), та автоматичним саморегулюванням, можливим за рахунок внутрішньоклітинного Нб, забезпечує постійність рН плазми крові [29]. Гемоглобінова буферна система найбільш потужна буферна система крові. Вона становить 75% від всієї буферної системи крові.

Крім того, організм використовує ще дві стабілізуючі системи – дихальний апарат та нирки, які, регулюючи відповідно  $[H_2CO_3]$  та  $[HCO_3^-]$ , створюють додаткові можливості підтримання постійності рН позаклітинної рідини.

На відміну від  $[HCO_3^-]$  (фіксованій концентрації аніона),  $[H_2CO_3]$  визначається виключно парціальним тиском  $CO_2$  у газовій суміші в альвеолярному повітрі легень, що знаходиться в рівновазі з плазмою крові. Цей тиск у свою чергу залежить від швидкості, з якою  $CO_2$ , що виходить з крові в легенях, розбавляється атмосферним повітрям, а значить залежить від частоти та глибини дихання. Характер дихання регулюється дихальним центром нервової системи. Коли рН крові знижується нижче норми ( $pH=7,4$ ) через зменшення  $[HCO_3^-]$ , дихання стимулюється, що призводить до зниження альвеолярного парціального тиску  $CO_2$  і, як наслідок, до зниження  $[H_2CO_3]$  в плазмі крові. Це призводить до повернення співвідношення  $[HCO_3^-]:[H_2CO_3]$  до нормальної величини 20:1, а отже, і до повернення  $pH \sim 7,4$ . Настає зниження тиску  $CO_2$  у плазмі крові, що протилежним способом впливає на регулюючий нервовий центр.

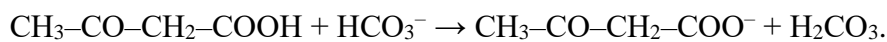
При високому рН плазми крові частота дихання знижується, альвеолярний парціальний тиск  $CO_2$  і, як наслідок,  $[H_2CO_3]$  у плазмі крові зростає, а рН зміщується у напрямку 7,4. Повна компенсація при цьому не досягається, так як підвищена  $[H_2CO_3]$  в плазмі діє на дихальний центр протилежно впливу на нього збільшеного рН. Якщо частота дихання значно знижується, то збільшений парціальний тиск  $CO_2$  буде стимулювати збільшення дихальної активності. Слід зазначити, що рН залежить не від абсолютних концентрацій, а від співвідношення  $[HCO_3^-]:[H_2CO_3]$ .

У той час як дихальний механізм компенсує порушення кислотно-лужної рівноваги шляхом регуляції  $[H_2CO_3]$  у позаклітинній рідині (плазмі крові), нирки беруть участь у контролі рН шляхом регуляції  $[HCO_3^-]$ . Легенева компенсація є дуже швидкою, проте вона часткова. Навпаки, ниркова компенсація стає ефективною після певного періоду часу, але може відновити нормальне значення рН. Зниженню позаклітинного рН, який обумовлений збільшенням альвеолярного парціального тиску  $CO_2$  чи зменшенням  $[HCO_3^-]$ , нирки протидіють двома шляхами: виділенням йонів  $H^+$  у формі або недисоційованої кислоти, або  $NH_4^+$ . Роль кислоти в нирках виконує гідрогенфосфат:



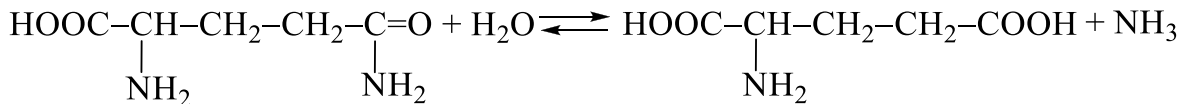


У позаклітинній рідині при рН=7,4 співвідношення  $[\text{HPO}_4^{2-}]:[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$  становить 4:1, а в сечі при рН=5,4 це співвідношення дорівнює 4:100. Отже, хоч 80% фосфату плазми існує у вигляді  $\text{HPO}_4^{2-}$ , фактично весь фосфат у кислій сечі перебуває у формі  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Внаслідок функціонування такого механізму організм може компенсувати постійне надходження кислот у позаклітинну рідину без значного зниження  $[\text{HCO}_3^-]$  в плазмі. При ацидозі така реакція відповіді нирки настає за зниженням позаклітинного рН; проте якщо відбулось суттєве зниження  $[\text{HCO}_3^-]$  плазми крові чи збільшення  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ , то необхідний значний час для утворення такої кількості  $\text{HCO}_3^-$ , якої достатньо для відновлення рН 7,4. Ілюстрацією такого механізму є стан ацидозу, що виникає при накопиченні кетонових тіл, зокрема ацетооцтової кислоти при порушенні обміну речовин в організмі при деяких захворюваннях [3, 7, 8]. При рН 7,4 більше, ніж 99% ацетооцтової кислоти знаходиться в дисоційованій формі. Отже, при поступленні цієї кислоти в плазму крові відбувається реакція:

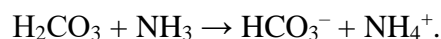


В результаті  $[\text{HCO}_3^-]$  і рН знижуються. Оскільки  $\text{pK}'$  ацетооцтової кислоти становить 4,8, то 50% ацетооцтової кислоти, що виділяється з сечею, яка має рН 4,8, буде знаходитись у недисоційованій формі. На кожні дві молекули утвореної в печінці і виділеної нирками ацетооцтової кислоти один йон  $\text{HCO}_3^-$  може повернутися в плазму венозної крові нирки. Метаболізм епітеліальних клітин ниркових каналців поставляє енергію для цього процесу і виробляє достатню кількість  $\text{H}_2\text{CO}_3$  (для утворення йонів  $\text{HCO}_3^-$ ).

Іншим нирковим механізмом відновлення нормального позаклітинного рН при станах ацидозу є утворення і виділення катіона  $\text{NH}_4^+$ . Основним джерелом  $\text{NH}_3$  є гідроліз глютаміну:



У спрощеному вигляді без урахування переміщення через мембрани йонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  цей процес можна зобразити так:



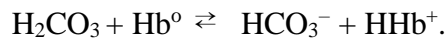
У результаті в плазмі крові ниркової вени підвищується  $[\text{HCO}_3^-]$ . Цей механізм не реагує на раптові зміни позаклітинного рН так швидко, як механізм підкислення сечі. При тривалому ацидозі вклад екскреції  $\text{NH}_3$  у стабілізацію рН більш суттєвий, ніж вклад механізму підкислення [10,17, 29].

Компенсаторна роль дихальної системи має недоліки. При деяких захворюваннях може бути сильно виражена гіпервентиляція легень, що призводить до пониження плазмової  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  і за рахунок цього зростання рН плазми крові; цей стан називається дихальним алкалозом. Хоч артеріальний парціальний тиск  $\text{CO}_2$  виявляється нижче норми, проте дія гемоглобінового буферного механізму автоматично зменшує  $[\text{HCO}_3^-]$  в плазмі крові, що суттєво запобігає зростанню рН плазми. Цей механізм не може все ж таки повністю компенсувати зменшення  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ , і гіпервентиляція здатна за декілька хвилин підняти рН плазми крові до 7,65. Гіповентиляція легень будь-якого походження виявляє протилежну дію і знижує рН крові. Збільшення парціального тиску  $\text{CO}_2$  призводить також до збільшення  $[\text{HCO}_3^-]$  в плазмі крові за рахунок гемоглобінового буферного механізму, і у хворих з гіповентиляцією легень може швидко розвинути стан, що характеризується низьким рН плазми, підвищеною  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  та пониженою  $[\text{HCO}_3^-]$ . Це є

дихальний ацидоз [10, 17, 29]. У розглянутих станах компенсація змін позаклітинної  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  здійснюється в основному нирками. В першому випадку екскретується лужна сеча, а в другому – кисла.

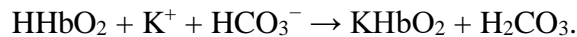
Більш поширеними і небезпечними є стани, при яких зміна рН первинно зв'язана із зміною  $[\text{HCO}_3^-]$ . Зниження  $[\text{HCO}_3^-]$  може відбуватися після надходження у позаклітинну рідину якоїсь кислоти, більш сильної, ніж  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , наприклад  $\beta$ -оксималяної та ацето-оцтової. В організмі компенсаторно знижується концентрація  $\text{H}_2\text{CO}_3$  – донора протонів у гідрогенкарбонатній буферній системі.

Такий стан називається метаболічним ацидозом на відміну від дихального ацидозу. Коли при метаболічному ацидозі  $[\text{HCO}_3^-]$  плазми знижується,  $\text{HCO}_3^-$  поступає з еритроцитів у плазму в обмін на  $\text{Cl}^-$ . При постійному парціальному тиску  $\text{CO}_2$  всередині еритро-цитів рН в них буде знижуватися, а дисоціація  $\text{Hb}$  пригнічується:



За рахунок цього більша кількість  $\text{HCO}_3^-$  стане доступною для плазми, що сприятиме відновленню нормального рН плазми 7,4. Проте, для компенсації значного зменшення  $[\text{HCO}_3^-]$  один цей механізм виявляється недостатнім; необхідна також участь механізмів легеневої та ниркової компенсації і обміну  $\text{H}^+$  на клітинний  $\text{Na}^+$  [17, 19, 29]. Збільшення  $[\text{HCO}_3^-]$  в плазмі крові компенсується тими ж механізмами, що діють у зворотному напрямку: хлоридний зсув, гіповентиляція, підвищення рН сечі і заміна йонами  $\text{Na}^+$  плазми клітинних  $\text{H}^+$  та  $\text{K}^+$ . Самим простим способом збільшення  $[\text{HCO}_3^-]$  є уведення  $\text{NaHCO}_3$ ; збільшення  $[\text{HCO}_3^-]$  може відбуватися в результаті надмірного вживання  $\text{NaHCO}_3$ .

Роль системи плазма-еритроцит в дихальній функції крові може бути представлена схемою (Рис. 1) [10, 11, 19]. В капілярах легень, в еритроцитах, відбувається процес витіснення  $\text{H}_2\text{CO}_3$  з  $\text{KHCO}_3$  оксигемоглобіном:



$\text{H}_2\text{CO}_3$ , що утворилась, швидко розщеплюється за участі карбоангідрази:



Знижений  $\text{PCO}_2$  у просвіті альвеол сприяє дифузії  $\text{CO}_2$  з еритроцитів у легені. При зниженні в еритроцитах концентрації  $\text{HCO}_3^-$  з плазми крові в них поступають нові йони  $\text{HCO}_3^-$ , а в плазму виходить еквівалентна кількість йонів  $\text{Cl}^-$ . Концентрація  $\text{NaHCO}_3$  в плазмі крові в легневих капілярах швидко зменшується, але одночасно в плазмі підвищується концентрація  $\text{NaCl}$ , а в еритроцитах вільний гемоглобін перетворюється в  $\text{KHbO}_2$ . Отже, у формі  $\text{NaHCO}_3$  за участі гемоглобіну еритроцитів транспортується з кров'ю до легень більше, ніж 80% від всієї кількості  $\text{CO}_2$  [10, 11, 19].

Гемоглобіни – це декілька пігментів крові, простетична група яких (протонем), зв'язана з білковою частиною – глобіном. Характерною особливістю цих пігментів є здатність оборотно зв'язуватись з Оксигеном. Гемоглобіни є у всіх хребетних, у багатьох видів безхребетних, у деяких видів найпростіших, у деяких видів штамів дріжджів та цвілевих грибів [17, 20, 21].

Вміст гемоглобіну в крові здорової людини становить 13-16%, тобто в  $100\text{cm}^3$  крові міститься 13-16 г гемоглобіну. Гемоглобіни різних видів відрізняються за формою кристалів, розчинністю, спорідненістю до  $\text{O}_2$ , спектрами поглинання, але всі вони складаються з безбарвного білка – глобіну, зв'язаного нековалентно з феропротопорфірином (гемом). Відмінності у властивостях гемоглобінів обумовлені виключно відмінностями у послідовності амінокислот і конформації глобіну; гем подібний, або майже подібний до гемоглобінів хребетних тварин і у більшості безхребетних [11, 17, 31].

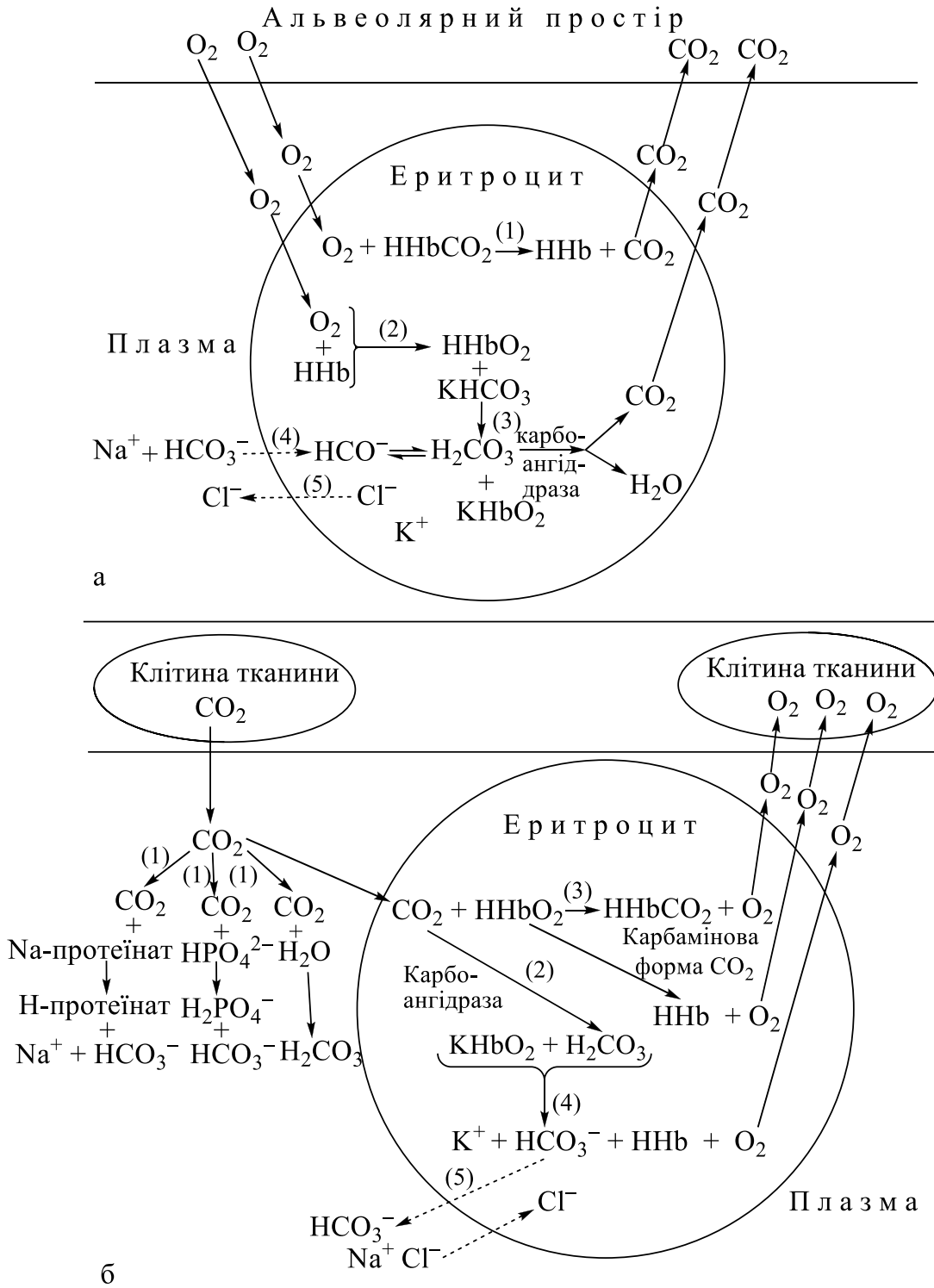


Рис. 1. Роль системи плазма-еритроцит у дихальній функції крові [3]

Розміри молекул гемоглобіну у різних видів не однакові. Всі гемоглобіни побудовані з чотирьох нековалентно зв'язаних поліпептидних ланцюгів, кожна з яких зв'язана з одною групою гема. Проте і в межах одного індивідууму зазвичай є декілька гемоглобінів. У людини, крім головної нормальної компоненти, HbA, є також ще фетальний гемоглобін,



HbF, та HbA<sub>2</sub>. Крім трьох нормальних гемоглобінів є також аномальні, яких може бути декілька десятків [29, 31].

Гем (феропропорфін) побудований з чотирьох пірольних кілець, з'єднаних монокарбоним містком. Ферум у гемі – Fe<sup>2+</sup>. Простетична група гемоглобіну утворена протопорфіриновим ядром. Ядро функціонує як тетрадентатний ліганд для Fe<sup>2+</sup>. В гемоглобіні гем міцно зв'язаний білковою частиною (глобіном) за допомогою ~80 гідروفобних взаємодій та одним корди-наційним зв'язком між імідазольним кільцем так званого «проксимального гістидину» і йоном Fe<sup>2+</sup> [4, 19, 20].

Білкова частина гемоглобіну людини, глобін, побудована з чотирьох поліпептидних ланцюгів, попарно ідентичних; це два α- та два β-ланцюги. α-Ланцюг має N-кінцеву послідовність Val-Leu, а β-ланцюг – Val-His-Leu. Синтез α- і β-ланцюгів гемоглобіну обумовлений генами, що знаходяться в різних хромосомах.

Глобін α<sub>2</sub>β<sub>2</sub> має відносну молекулярну масу 61990Да і включає 574 амінокислот. Гемоглобін еритроцитів людини складається з трьох компонент: основна (90%) – гемоглобін А (Hb A), мінорний гемоглобін A<sub>2</sub> (α<sub>2</sub>δ<sub>2</sub>) (2-3%), гемоглобін A<sub>3</sub> (3-10%).

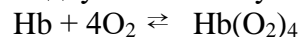
Молекула гемоглобіну A<sub>2</sub> складається з чотирьох поліпептидних ланцюгів: два α-ланцюги, ті ж, що й в гемоглобіні А, та двох ланцюгів, що відрізняються від β-ланцюгів, які названі δ-ланцюгами. Гемоглобін A<sub>2</sub> синтезується під самостійним генетичним контролем. Гемоглобін A<sub>3</sub> відрізняється від гемоглобіну А будовою β-ланцюга.

У крові всіх здорових людей знаходиться також в невеликих кількостях фетальний гемоглобін HbF(α<sub>2</sub>γ<sub>2</sub>). Цей гемоглобін складає основну частину гемоглобіну зародка, звідки й походить його назва (*fetus* – зародок, ембріон), проте вже у новонародженого значна його частина замінюється гемоглобіном А, через декілька місяців після народження HbF складає вже зовсім невелику частину загального вмісту гемоглобіну (0,3-0,4%).

Гемоглобіни тварин значно відрізняються від гемоглобіну людини за амінокислотним складом. Проте всі вони успішно виконують функцію перенесення кисню. Незважаючи на різницю в амінокислотному складі, вторинна і третинна структури гемоглобінів з різних джерел подібні [19, 29, 31]. Хоч і в γ-, і β-ланцюгах декілька амінокислот замінені іншими, як в HbF, так і в HbA<sub>2</sub> успішно виконують такі ж фізіологічні функції, що й HbA. Проте, в деяких випадках заміна тільки одної амінокислоти викликає різкі зміни фізико-хімічних властивостей молекули, що призводить до тяжких фізіологічних наслідків [31].

Найважливішою функцією гемоглобіну є перенесення кисню від легенів до тканин. Ця функція базується на унікальній властивості гемоглобіну – здатності зворотно з'єднуватись з киснем. У процесі еволюції поліпептидних ланцюгів молекула гемоглобіну набула не тільки цю властивість, але й інших додаткових механізмів, що забезпечують максимальне насичення киснем легенів та максимальну віддачу кисню в тканинах. Такими механізмами є гем-гемова взаємодія та ефект Бора [11, 17, 19, 31].

Реакція гемоглобіну з Оксигеном відбувається за сумарним рівнянням:



Гемоглобін, не зв'язаний з киснем, який містить гем з Fe<sup>2+</sup> називається дезоксигемоглобіном, ферогемоглобіном або відновленим гемоглобіном і позначається Hb. Ферум кожного з чотирьох гемів молекули гемоглобіну може оборотно зв'язувати молекулу O<sub>2</sub>. Повністю оксигенований Hb, який називається оксигемоглобіном (HbO<sub>2</sub>), містить чотири молекули O<sub>2</sub> гемоглобіну.

При насиченні 1г гемоглобіну сполучається з 1,33см<sup>3</sup> кисню. При фізіологічних умовах гемоглобін крові, проте, насичений киснем не повністю. При P<sub>O</sub><sub>2</sub> в артеріальній крові 107-120 гПа гемоглобін насичений киснем на 96%. За цих умов 100см<sup>3</sup> крові містить

19-20 об'ємних % кисню. У венозній крові у стані спокою  $PO_2 = 53,3$  гПа, і за цих умов гемоглобін насичений киснем на 70-72%, що не перевищує 14 об'ємних % [5, 7, 8].

Кількість кисню, що сполучається з даною кількістю гемоглобіну, залежить від його парціального тиску (рис. 2). Форма кривої насичення Нв киснем сигмовидна. На положення та форму кривої впливає температура та рН розчину, а також парціальний тиск  $CO_2$ . В легенях, де парціальний тиск кисню відносно високий (141,5 гПа), а  $CO_2$  – малий (53,5 гПа), гемоглобін насичується киснем, а в тканинах, де існує зворотне співвідношення ( $PO_2 = 40$  гПа,  $PCO_2 = 70$  гПа), оксигемоглобін легко дисоціює на кисень і гемоглобін, причому в більшій мірі, ніж за відсутності  $CO_2$  [19, 29, 31].

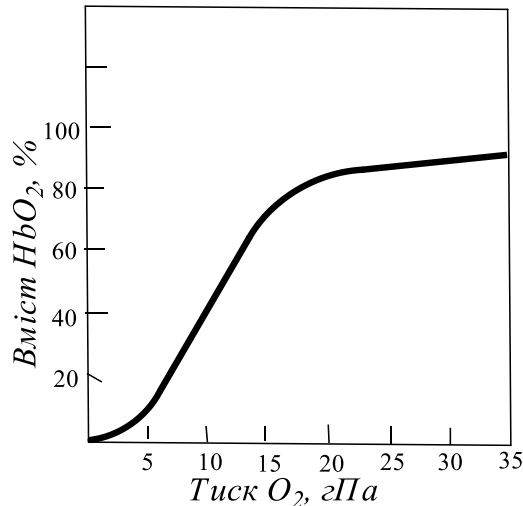


Рис. 2. Крива насичення гемоглобіну киснем

Зв'язування гемоглобіном  $O_2$  залежить не тільки від парціального тиску кисню, але і від рН, концентрації  $CO_2$ , 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах і деяких аніонів, таких, як  $Cl^-$ . Збільшення концентрації  $CO_2$  або 2,3-дифосфогліцерату знижує спорідненість Нв до  $O_2$  при постійному рН. Процеси зв'язування  $O_2$ ,  $H^+$ ,  $CO_2$ , 2,3-дифосфогліцерату з Нв взаємозалежні; зміна концентрації однієї з цих речовин впливає на зв'язування Нв з іншими [17, 19, 29].

Реакції з Оксигеном кожної з чотирьох груп гему, що входять до складу гемоглобіну, взаємопов'язані: сполучення з Оксигеном одної групи гему збільшує спорідненість до Оксигену інших груп. Такий ефект носить назву гем-гемової взаємодії. Власне гем-гемова взаємодія обумовлює, в основному, сигмовидну форму кривих насичення, яка сприяє найбільш ефективному перенесенню кисню.

Фізіологічна роль гем-гемової взаємодії полягає в основному не стільки у збільшенні спорідненості до Оксигену при послідовному приєднанні молекул Оксигену до молекул гемоглобіну в легенях, скільки у зниженні такої спорідненості при послідовній дисоціації молекул Оксигену в тканинах. Якщо б крива насичення гемоглобіну киснем мала гіперболоїдну форму, у тканинах звільнялась би невелика кількість кисню, що переноситься; це призводило б до загибелі організму від задухи навіть в атмосфері чистого кисню [11, 19, 31].

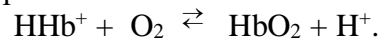
Групи гему в гемоглобіні не можуть взаємодіяти безпосередньо внаслідок дуже близької відстані між ними (2,5-3,7нм); ця взаємодія є, очевидно, алостеричною. В результаті рентгеноструктурного аналізу було встановлено, що при оксигенуванні відбувається значна зміна четвертинної структури молекули гемоглобіну. Гем-гемова

взаємодія зв'язана саме з переходом дезокси-конформації в окси-конформацію при оксигенуванні [11, 17, 19, 31].

У дезоксигемоглобіні  $Fe^{2+}$  знаходиться у високоспіновому стані і розташований поза площиною порфіринового кільця. Чотири з п'яти 3d-орбіталей валентної оболонки йона  $Fe^{2+}$  мають по одному неспареному електрону. Проте при зв'язуванні  $O_2$   $Fe^{2+}$  переходить у низькоспіновий стан, у якому всі електрони спарені, і повертається у площину. Це, очевидно, призводить до зміщення проксимального імідазольного кільця на 0,07нм, що викликає конформаційні зміни в структурі гемоглобіну; в результаті спорідненість тетрамерної форми молекули білка до кисню стає вищою.

Ще один з механізмів, який сприяє найбільш ефективному перенесенню кисню гемоглобіном – ефект Бора [3, 17, 29]. Він полягає у зміні спорідненості гемоглобіну до кисню у залежності від рН.

При зміні  $PCO_2$  у середовищі, що оточує еритроцит, змінюється рівновага системи  $Hb-O_2$ . Ефект Бора спостерігається у розчинах чистого  $Hb$  і обумовлений повністю зсувом рН, що зв'язаний зі зміною  $PCO_2$ . Підвищення  $[H^+]$  пов'язане із швидкою гідратацією  $CO_2$  в еритроцитах; утворюється  $H_2CO_3$ , яка при рН крові дисоціює на  $H^+$  та  $HCO_3^-$ . При оксигенуванні  $Hb$  утворюється  $HbO_2$ , який є більш сильною кислотою, ніж  $Hb$ . Зворотна реакція, яка характеризує ефект Бора:



При  $pH > 6,0$  гемоглобін приєднує протони (із середовища) та вивільняє кисень. Ефект Бора відіграє в організмі двояку роль. При вивільненні кисню в тканинах гемоглобін нейтралізує протони, що звільняються в крові при поглинанні  $CO_2$ , чим полегшується транспорт  $CO_2$  з тканин в легені. Крім того, при  $pH < 6,0$  знижується спорідненість гемоглобіну до кисню, що сприяє більш ефективному звільненню кисню в тканинах, де рівні  $HCO_3^-$  та молочної кислоти високі.

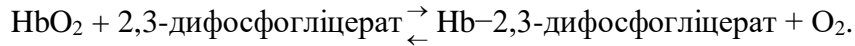
Подібно до гем-гемової взаємодії ефект Бора виникає в результаті зміни четвертинної структури молекули гемоглобіну в процесах оксигенування та дезоксигенування. При оксигенуванні внаслідок розриву сольових містків відбувається виділення протонів, а при дезоксигенуванні в результаті утворення сольових містків – поглинання (нейтралізація) (рис. 3) [11, 19, 31].

В оксигемоглобіні гістидин 146 $\beta_2$ , аспарагінова кислота 94 $\beta_2$  та лізин 40 $\alpha_1$  знаходяться далеко один від одного і не взаємодіють (Рис. 3-А). При зміні четвертинної структури дезоксигемоглобіну утворюється сольовий місток між аспарагіновою кислотою та імідазольним кільцем гістидину. Цей місток додатково стабілізується при утворенні ще одного містка між С-кінцевим карбоксилем гістидину  $\beta$ -ланцюга та аміногрупою лізину 40  $\alpha_1$ .

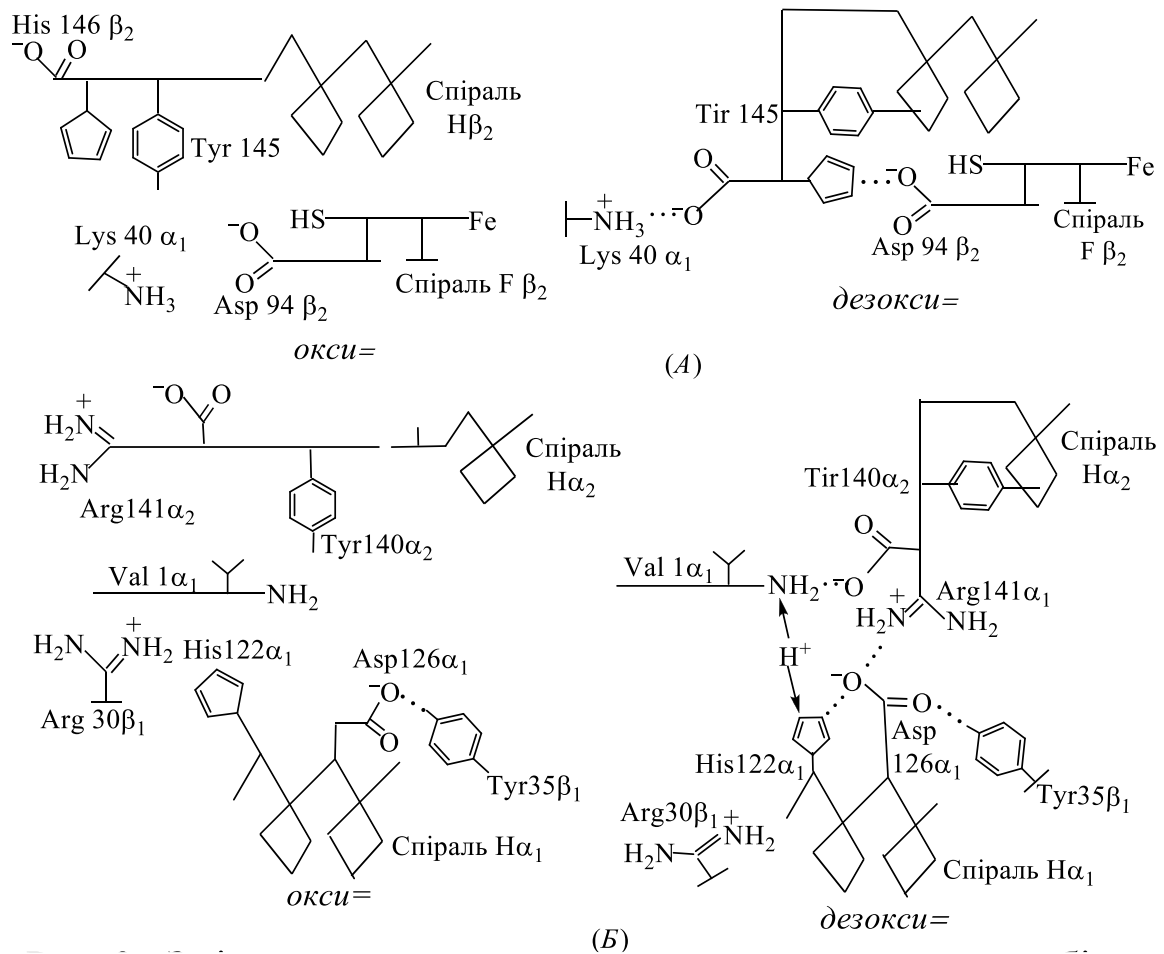
Аналогічний ефект спостерігається у іншому місці контакту субодиниць (Рис. 3-Б). В оксигемоглобіні Val 1 $\alpha_1$  та Arg 141 $\alpha_2$  не взаємодіють, His 122 $\alpha_1$  наближений до Arg 30 $\beta_1$  і Asp 126 $\alpha_1$  зв'язаний водневим зв'язком з Tyr 35 $\beta_1$ . У дезоксигемоглобіні Val 1 $\alpha_1$  знаходиться в контакті з карбоксильною групою Arg 141 $\alpha_2$ , Asp 126 $\alpha_1$  утворює контакти з His 122 $\alpha_1$ , Tyr 35 $\beta_1$  та Arg 30 $\beta_1$ . Таким чином, сольові містки, що виникають, стабілізують протоновані Val 1 $\alpha_1$  або His 122 $\alpha_1$  [31]. На положення конформаційних рівноваг у гемоглобіні впливає не тільки приєднання Оксигену до гемогруп, але й зв'язування різними частинами молекули інших груп [3, 17, 29].

Важливим алостеричним ефектором для гемоглобіну є 2,3-дифосфогліцерат, який присутній у значній кількості в еритроцитах людини. Одна молекула 2,3-дифосфогліцерату зв'язується з одним тетрамером гемоглобіну в дезокси-формі, утворюючи комплекс із співвідношенням компонентів 1:1. Зв'язування 2,3-дифосфогліцерату з  $HbO_2$  приблизно в

10 разів менше. Головним наслідком є зниження у присутності 2,3-дифосфогліцерату спорідненості Hb до O<sub>2</sub>:

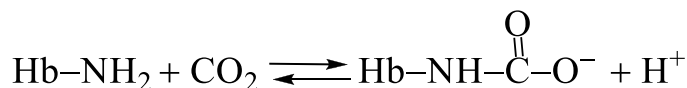


Таким чином, при фіксованій [HbO<sub>2</sub>] збільшення 2,3-дифосфогліцерату підвищує дисоціацію HbO<sub>2</sub>, або, навпаки, збільшення PO<sub>2</sub>, що призводить до утворення HbO<sub>2</sub>, сприяє дисоціації комплексу Hb-2,3-дифосфогліцерату. 2,3-Дифосфогліцерат може бути чутливим показником адаптації до гіпоксії, і його концентрація значно збільшується на великих висотах [7, 8, 17]. Рентгено-структурні дослідження свідчать про те, що 2,3-дифосфогліцерат приєднується між двома β-ланцюгами дезокси-гемоглобіну безпосередньо у тому місці, де проходить вісь симетрії [17, 29].



**Рис. 3. Зміна четвертинної структури молекули гемоглобіну у процесах оксигенування та дезоксигенування**

Вміст 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах коливається у залежності від фізіологічних умов. За наявності 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах вони можуть при цьому віддавати тканинам більшу частку кисню, що переноситься. У людей, що живуть у високогірних районах, його концентрації в еритроцитах вищі [17]. Фізіологічним ефектором для гемоглобіну є тож CO<sub>2</sub>, який оборотно зв'язується з кінцевими NH<sub>2</sub>-групами α- та β-субодиниць. CO<sub>2</sub> зв'язується з Hb з утворенням карбаміногемоглобіну:



Реакція оборотна і кількість утвореного карбаміногемоглобіну визначається парціальним тиском  $\text{CO}_2$ . Зв'язують  $\text{CO}_2$  тільки N-кінцеві  $\alpha$ -аміногрупи амінокислот поліпептидних ланцюгів гемоглобіну. Спорідненість до  $\text{CO}_2$   $\alpha$ -аміногрупи  $\beta$ -ланцюгів гемоглобіну приблизно в три рази більша, ніж спорідненість  $\alpha$ -аміно-групи  $\alpha$ -ланцюгів. В ідентичних умовах більше  $\text{CO}_2$  зв'язується з аміногрупами поліпептидних ланцюгів Hb, ніж  $\text{HbO}_2$  [17, 19, 29].

Більш сильна спорідненість до  $\text{CO}_2$  дезокси-форми гемоглобіну сприяє віддачі кисню гемоглобіном в тканинах, які збагачені  $\text{CO}_2$ . Гемоглобін переносить значну частину  $\text{CO}_2$  до легень, де його оксигенація полегшує відщеплення  $\text{CO}_2$  від карбаміногруп.

Білкова буферна система у порівнянні з іншими буферними системами менш важлива для підтримання кислотно-основної рівноваги в організмі. Вона становить 7–10% буферної ємності. Білки плазми крові, що є біполярними, мають заряджені групи за рахунок основних та кислих амінокислот у своєму складі. Основну частину білків плазми крові, близько 90%, становлять альбуміни та глобуліни [5, 6]. Ізоелектричні точки цих білків знаходяться у слабкокислій зоні при рН 4,9-6,3, тому у фізіологічних умовах при рН 7,4 ці білки перебувають переважно у формах «білок-основа» та «білок-сіль». рН такого буферу може бути розрахований за рівнянням:

$$\text{pH} = 14 - \text{pK}'(\text{білок-основа}) + \lg c(\text{білок-основа}) - \lg c(\text{білок-сіль}).$$

Таким чином, буферна ємність, що визначається білками плазми, залежить від концентрації білків, їхньої вторинної та третинної структури, числа вільних протон-акцепторних груп.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Абдукадыров КМ, Криволапов ЮА, Мартынкевич ИС, Моисеев СИ. Гематология. Новейший справочник. Москва: Сова; 2004. 928 с.
2. Березов ТТ, Коровкин БФ, Биологическая химия. Учебник. Москва: Медицина; 1990. 528 с.
3. Гонський ЯІ, Максимчук ТП. Біохімія людини. Тернопіль: Укрмедкнига; 2001. 736 с.
4. Дюга Г, Пенни К. Биоорганическая химия. Москва: Мир; 1983. 512 с.
5. Ершов ЮА. Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов. Москва: Высшая школа; 2010. 559 с.
6. Завгородний ИВ, Сырвая АО, Ткачук НМ. Медицинская химия. Учебное пособие. Харьков: Экограф; 2011. 244 с.
7. Калибачук ВА, Грищенко ЛИ, Галинская ВИ. Медицинская химия. Киев: Медицина; 2008. 400 с.
8. Калибачук ВО, Чекман ІС, Сирова ГО, Галинська ВІ. Медична хімія: підручник. Київ: ВСВ «Медицина»; 2018. 336 с.
9. Калибачук ВО, Чекман ІС, Галинська ВІ. Медична хімія: підручник для мед. ЗВО. Київ: ВСВ «Медицина»; 2019. 336 с.
10. Кольман Я, Рем КГ. Наглядная биохимия. Москва: Лаборатория знаний; 2016. 512 с.
11. Ленинджер А. Биохимия. Москва: Мир; 1976. 957 с.
12. Ленский АС, Белавин ИЮ, Быликин СЮ. Биофизическая и биеорганическая химия. Москва: Медицинское информационное агентство; 2008. 408 с.
13. Мамаев НН, Рябов СИ. Гематология. СПб: СпецЛит; 2008. 99с.



14. Мамаев НН. Гематология: руководство для врачей. СПб: СпецЛит; 2008. 543 с.
15. Марри Р, Греннер Д, Мейес П, Родуелл В. Биохимия человека: в 2 томах. Том 2. Пер. с англ. Москва: Мир; 1993. 415 с.
16. Малер Г, Кордес Ю. Основы биологической химии. Москва: Мир; 1970. 576 с.
17. Мецлер Д. Биохимия. В трех томах. Москва: Мир; 1980. – т. I – 480с.; т. II – 606с.; т. III – 488 с.
18. Мороз АС, Луцевич ДД, Яворська ЛП. Медична хімія. Вінниця: Нова книга; 2008. 776 с.
19. Нельсон Д, Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. Том 1. Строение и катализ. Москва: Лаборатория знаний; 2011. 749 с.
20. Нельсон Д, Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. Том 2. Биоэнергетика и метаболизм. Москва: Лаборатория знаний; 2017. 691 с.
21. Нельсон Д, Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. Том 3. Пути передачи информации. Москва: Лаборатория знаний; 2020. 451 с.
22. Покровский ВМ., Коротко ГФ. Физиология человека. Москва: Медицина; 2003. 656 с.
23. Радченко ВГ. Основы клинической гематологии. СПб: Диалект; 2003. 304 с.
24. Сыровая АО, Петюнина ВН, Макаров ВА. Буферные системы, их биологическая роль. Харьков: ХНМУ; 2015. 18 с.
25. Сыровая АО, Петюнина ВН, Макаров ВА. Кислотно-основное равновесие в организме. Водородный показатель биологических жидкостей. Харьков: ХНМУ; 2015. 31 с.
26. Судаков КВ. Физиология. Основы и функциональные системы: Курс лекций. Москва: Медицина; 2000. 784 с.
27. Ткаченко БИ. Нормальная физиология человека. Москва: Медицина; 2005. 928 с.
28. Уайт А, Хендлер Ф, Смит Э, Леман И. Основы биохимии. В трех томах. Москва: Мир; 1981. – т. I – 532 с.; т. II – 610 с.; т. III – 726 с.
29. Фирсова СС., Кузина СИ. Нормальная физиология: конспект лекций. Москва: Эксмо; 2007. 160 с.
30. Химия биологически активных природных соединений. Под ред. Преображенского НА, Евстигнеевой РП. Москва: Химия. 1976. 456 с.

#### REFERENCES

1. Abdukadyrov KM, Krivolapov JuA, Martynkevich IS, Moiseev SI. Gematologija. Novejšij spravocnik. Moskva: Sova; 2004. 928 s. [in Russian].
2. Berezov TT, Korovkin BF, Biologičeskaja himija. Učebnik. Moskva: Medicina; 1990. 528 s. [in Russian].
3. Honskyi YaI, Maksymchuk TP. Biokhimiia liudyny. Ternopil: Ukrmedknyha; 2001. 736 s. [in Ukrainian].
4. Djuga G, Penni K. Bioorganicheseskaja himija. Moskva: Mir; 1983. 512 s. [in Russian].
5. Ershov JuA. Obshhaja himija. Biofizicheseskaja himija. Himija biogenykh jelementov. Moskva: Vysshaja shkola; 2010. 559 s. [in Russian].
6. Zavgorodnij IV, Syrovaja AO, Tkachuk NM. Medicinskaja himija. Učebnoe posobie. Har'kov: Jekograf; 2011. 244 s. [in Russian].
7. Kalibabchuk VA, Grishhenko LI, Galinskaja VI. Medicinskaja himija. Kiev: Medicina; 2008. 400 s. [in Russian].
8. Kalibabchuk VO, Chekman IS, Syrova HO, Halynska VI. Medychna khimiia: pidručnyk. Kyiv: VSV «Medytsyna»; 2018. 336 s. [in Ukrainian].
9. Kalibabchuk VO, Chekman IS, Halynska VI. Medychna khimiia: pidručnyk dlja med. ZVO. Kyiv: VSV «Medytsyna»; 2019. 336 s. [in Ukrainian].

10. Kol'man Ja, Rem KG. Nagljadnaja biohimija. Moskva: Laboratorija znanij; 2016. 512 s.
11. Lenindzher A. Biohimija. Moskva: Mir; 1976. 957 s. [in Russian].
12. Lenskij AS, Belavin IJu, Bylikin SJu. Biofizicheskaja i bioneorganicheseskaja himija. Moskva: Medicinskoje informacionnoe agentstvo; 2008. 408 s. [in Russian].
13. Mamaev NN, Rjabov SI. Gematologija. SPb: SpecLit; 2008. 99s. [in Russian].
14. Mamaev NN. Gematologija: rukovodstvo dlja vrachej. SPb: SpecLit; 2008. 543 s. [in Russian].
15. Marri R, Grenner D, Mejes P, Roduell V. Biohimija cheloveka: v 2 tomah. Tom 2. Per. s angl. Moskva: Mir; 1993. 415 s. [in Russian].
16. Maler G, Kordes Ju. Osnovi biologicheskoy himii. Moskva: Mir; 1970. 576 s. [in Russian].
17. Mecler D. Biohimija. V treh tomah. Moskva: Mir; 1980. – t. I – 480s.; t. II – 606s.; t. III – 488 s. [in Russian].
18. Moroz AS, Lutsevych DD, Yavorska LP. Medychna khimii. Vinnytsia: Nova knyha; 2008. 776 s. [in Ukrainian].
19. Nel'son D, Koks M. Osnovy biohimii Lenindzhera. Tom 1. Stroenie i kataliz. Moskva: Laboratorija znanij; 2011. 749 s. [in Russian].
20. Nel'son D, Koks M. Osnovy biohimii Lenindzhera. Tom 2. Biojenergetika i metabolizm. Moskva: Laboratorija znanij; 2017. 691 s. [in Russian].
21. Nel'son D., Koks M. Osnovy biohimii Lenindzhera. Tom 3. Puti peredachi informacii. Moskva: Laboratorija znanij; 2020. 451 s. [in Russian].
22. Pokrovskij VM., Korotko GF. Fiziologija cheloveka. Moskva: Medicina; 2003. 656 s. [in Russian].
23. Radchenko VG. Osnovy klinicheskoy gematologii. SPb: Dialekt; 2003. 304 s. [in Russian].
24. Syrovaja AO, Petjunina VN, Makarov VA. Bufernye sistemy, ih biologicheskaja rol'. Har'kov: HNМУ; 2015. 18 s. [in Russian].
25. Syrovaja AO, Petjunina VN, Makarov VA. Kislotno-osnovnoe ravnovesie v organizme. Vodородnyj pokazatel' biologicheskikh zhidkostej. Har'kov: HNМУ; 2015. 31 s. [in Russian].
26. Sudakov KV. Fiziologija. Osnovy i funkcional'nye sistemy: Kurs lekcij. Moskva: Medicina; 2000. 784 s. [in Russian].
27. Tkachenko BI. Normal'naja fiziologija cheloveka. Moskva: Medicina; 2005. 928 s. [in Russian].
28. Uajt A, Hendler F, Smit Je, Leman I. Osnovy biohimii. V treh tomah. Moskva: Mir; 1981. – t. I – 532 s.; t. II – 610 s.; t. III – 726 s. [in Russian].
29. Firsova SS., Kuzina SI. Normal'naja fiziologija: konspekt lekcij. Moskva: Jeksmo; 2007. 160 s. [in Russian].
30. Himija biologicheski aktivnyh prirodnyh soedinenij. Pod red. Preobrazhenskogo NA, Evstigneevoj RP. Moskva: Himija. 1976. 456 s. [in Russian].

*Стаття надійшла до редакції 28.03.2021.*

*The article was received 28 March 2021.*