

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
высшего образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская
академия» Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

Кафедра биологической химии

**Учебно-методическое пособие
Гормональная регуляция метаболических
процессов**

Владикавказ 2017

В учебно-методическом пособии представлены современные данные биологической химии. Каждый раздел содержит теоретические вопросы, справочный материал, написаны методики, согласно которым проводятся лабораторные исследования. В разделах имеются перечень вопросов и тестовых заданий для самостоятельной работы.

Структура составлена таким образом, что помогает получить современные знания по биологической химии.

Предназначено для аспирантов по направлению подготовки Биологические науки, направленность «Биохимия» предназначено для аспирантов

ТЕМА: ГОРМОНЫ, КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ.

Научно-методическое обоснование темы:

Особенности протекания окислительно-восстановительных процессов и их интеграция в человеческом организме, обеспечивается гуморальной регуляцией — гормонами, продуктами деятельности эндокринных желез. Ответная реакция клеток на действие гормонов очень разнообразна и определяется как химической структурой гормона, так и типом клеток, на которые направлено действие. Действие гормона обычно кратковременное и характеризуется подачей импульсных сигналов в клетки, затем гормон инактивируется. Секреция гормонов стимулируется внешними и внутренними сигналами, поступающими в ЦНС — в гипоталамус, где образуются либерины и статины, регулирующие деятельность периферических эндокринных желез. Некоторые гормоны гипоталамуса накапливаются в задней доле гипофиза (антидиуретический гормон, окситоцин). Изменение концентрации метаболитов в клетках-мишенях по механизму отрицательной обратной связи, подавляет секрецию гормонов, действуя на гипоталамус, либо на эндокринные железы. Для понимания механизма действия гормонов необходимо прежде всего их систематизировать и классифицировать по химической структуре.

Различают гормоны:

1. Производные аминокислот: трийодтиронин, тетраiodтиронин, катехоламины, мелатонин;
 2. Белково-пептидные гормоны: гормоны гипоталамуса — либерины и статины; гормоны аденогипофиза; нейрогипофиза — вазопрессин и окситоцин; кальцийрегулирующие — паратгормон, кальцитонин; гормоны поджелудочной железы — глюкагон, инсулин; гормоны ряда ангиотензина и др.
 3. Производные холестерина — C_{21} — глюкокортикоиды: кортизол, кортизон; минералокортикоиды: альдостерон; гормон желтого тела — прогестерон; C_{19} — мужские половые гормоны: тестостерон и 5-дегидротестостерон; C_{18} — женские половые гормоны: эстрадиол, эстриол, эстрон; C_{27} — кальцитриолы: $1,25(OH)_2B_3$, $24, 25(OH)_2B_3$;
 4. Производные ненасыщенных жирных кислот — простагландины, тромбоксаны, лейкотриены;
- Изменения функций клеток после воздействия сигналов происходят в результате ковалентной модификации рецепторных эффектов.

Различают:

1. Цитоплазматический тип рецепции, для белково-пептидных гормонов
 2. Цитозольно-ядерный тип, для стероидных гормонов
- Передача сигнала от рецептора (связывание лиганда) к эффекторам, который должен быть модифицирован, осуществляется с помощью нескольких каскадных этапов пострецепторной регуляции:
- преобразование сигнала на этапе трансмембранного сигнала, образование внутриклеточных посредников (ц-АМФ);
 - усиление сигналов по ходу сигнального каскада.
- Активированный одной молекулой гормона рецептор может прореагировать с несколькими молекулами белка. Дальнейшее многократное усиление достигается в цепи ферментов: аденилатциклаза-протеинкиназа, отвечаемых на воздействие одного аллостерического регулятора образованием множества молекул продуктов:
- наличие молекул выключателей в цепи передачи сигналов: фермент — фосфодиэстераза расщепляет 3,5цАМФ; протеинфосфатаза дефосфорилирует и модифицирует ПФК. Способность Ca^{2+} быть в роли вторичного посредника обусловлена открытием потенциал-зависимых Ca^{2+} — каналов при образовании гормон-рецепторного комплекса, высвобождение Ca^{2+} из ЭПР- Ca^{2+} СаМ[^] в роли вторичного посредника; фосфоинозитольный каскад и вторичные посредники образуются из мембранных ИФ₃ и ДАГ, цГМФ через активную гуанилатциклазу.

Инсулин — белковый гормон, синтезируется Р-клетками поджелудочной железы. В крови присутствует в 3 фракциях: свободная — стимулирует усвоение глюкозы жировой и мышечной тканью; связанная — действует только на жировую ткань; форма А — занимает промежуточное положение. К инсулинчувствительным тканям относятся: соединительная, жировая, мышечная ткани, отчасти печень, каналцы почек, нечувствительна нервная ткань. При связывании инсулина с рецепторами происходит следующее: повышается трансмембранный перенос в клетки глюкозы, аминокислот, жирных кислот, изменяется конформация комплекса «инсулин-рецептор» и этот комплекс проникает внутрь клетки — интернализация; генерация одного или нескольких сигналов в виде вторичных посредников, в качестве которых могут

выступать Ca^{2+} , циклические нуклеотиды, отщепляющие от мембранных белков пептиды, продукты метаболизма фосфо- тидилинозитолов, тирозинкиназа. После связывания инсулина с рецептором возможны 2 типа эффектов:

- быстрые — трансмембранный транспорт белков, фосфорилирование белков, активация и ингибирование ферментов, транскрипция генов.
- Медленные — синтез белка, репликация ДНК, пролиферация клеток.

Основные эффекты:

Обмен углеводов — стимулирует гликолиз, активируются инсулинзависимые ферменты: фосфофруктокиназа, пируватки- наза; активируется аэробное окисление глюкозы, снижается активность глюкозо-6-фосфатазы, стимулируется синтез гликогена, активированием гликогенсинтетазы (снижается внутриклеточная концентрация цАМФ). Таким образом, инсулин снижает глюкозу крови

Обмен липидов — стимулируется синтез ТАГ и ингибируется липолиз, уменьшается концентрация НЭЖК в крови

Обмен белков — стимулируется синтез белков и замедляется их катаболизм; стимулируется пролиферация клеток «in vitro» и «in vivo», потенцируется действие ряда ростовых факторов.

Инсулиновая недостаточность ведет к развитию сахарного диабета: I и II типов. Основные признаки: гипергликемия, глю- козурия, полиурия, полидипсия, кетонемия, кетонурия, потеря веса.

Глюкагон — выделяется α -клетками островков Лангерганса, состоит из 29 аминокислотных остатков. Действует через аде- нилатциклазу и увеличивает содержания цАМФ. Основное действие: мобилизация гликогена в печени и мышечной ткани на фоне голодания, ТАГ в жировой ткани, повышает уровень глюкозы и НЭЖК в крови. В печени из ацетил КоА синтезируются кетонные тела. Глюкагон угнетает синтез белков и облегчает их катаболизм, образующиеся аминокислоты используются на глю- конеогенез.

Катехоламины — гормоны мозгового вещества надпочечников. В клетках-мишенях имеются 2 типа рецепторов: α и β . Связывание с β -адренорецепторами стимулирует систему «аденилат- циклаза — цАМФ» и вызывает изменения в углеводном обмене

— гликогенолиз в мышцах и мобилизация гликогена в печени, в жировой ткани — липолиз. Связывание с α -адренорецепторами стимулирует систему «гуанилатциклаза-цГТФ», через транслокацию цАМФ. Адреналин в ядре усиливает транскрипцию, синтез ряда белков, усиливает выброс глюкозы из печени, в мышцах — гликолиз. Оказывает на сердечно-сосудистую систему 4 положительных эффекта: ино-, хроно-, батмо- и дромотропное действие, повышает АД, расслабляет гладкую мускулатуру кишечника и бронхиального дерева, матки. Гиперпродукция — феохромацито- ма. Катехоламины и продукты метаболизма выводятся с мочой.

К гормонам щитовидной железы относятся йодтиронины — T_3 T_4 , которые синтезируются в составе белка тиреоглобулина. Под действием тиреопероксидазы окисленный йод реагирует с остатками тирозина с образованием МИТ и ДИТ. Две молекулы ДИТ конденсируются с образованием тироксина — T_4 а конденсация МИТ и ДИТ- T_3 . Йодтиреоглобулин транспортируется в клетки путем эндоцитоза и гидролизуется ферментами ли- зосом с освобождением T_3 T_4 . В крови йодтиронины находятся в связанной форме в комплексе с ТСБ. Йодтиронины проникают в клетки органов-мишеней, взаимодействуют с ядерными рецепторами и митохондриальными, индуцируя процессы транскрипции, трансляции и синтез белка, оказывая анаболическое действие, поэтому стимулируется рост и дифференцировка тканей за счет экспрессии специальных белков. Основная метаболическая функция тиреоидных гормонов — усиленное потребление кислорода. Тиреоидные гормоны повышают активность N/ К-АТФ-азы, увеличивают число единиц АТФ-азы, повышают обмен АТФ. Действие йодтиронинов на уровне клеток — пролиферация, рост, дифференцировка, на уровне организма — нормальный рост, правильное развитие тканей и органов.

Нарушение функции щитовидной железы — гипопункция в детском возрасте — кретинизм, гипопункция в зрелом организме- микседема, эндемический зоб.

I. Цель деятельности обучающихся на занятии

Обучающийся должен знать:

1. Гормоны — как интеграторы регуляции обмена веществ.
2. Особенности гормональной регуляции.
3. Классификацию гормонов.
4. Типы рецепторов на уровне клеток органов-мишеней.
5. Внутриклеточные мессенджеры.
6. Каскадный механизм действия гормонов.

7. Биологическое действие гормонов: инсулина, глюкагона, катехоламинов.

Обучающийся должен уметь:

1. Разобрать общий механизм действия белково-пептидных гормонов, химическую структуру и биологическое действие гормонов поджелудочной железы и адреналина.
2. Выполнить качественные реакции на гормоны.
3. Анализировать полученные результаты и делать выводы.

II. Содержание обучения:

Основные вопросы:

1. Гормоны — основные регуляторы метаболических процессов.
2. Классификация гормонов.
3. Особенности гормональной регуляции.
4. Общий механизм действия белково-пептидных гормонов.
5. Внутриклеточные посредники действия белково-пептидных гормонов:
 - цАМФ
 - цГМФ
 - Са-СаМ
 - Инозитол-3-фосфат, ДАГ
6. Фосфоинозитольный каскад.
7. Гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон), их биосинтез, секреция и биологическая роль.
8. Инсулиновая недостаточность — сахарный диабет, основные нарушения при этом заболевании.
9. Синтез катехоламинов и их биологическая роль.
10. Характеристика структуры щитовидной железы
11. Гормоны щитовидной железы, характеристика химической структуры
12. Процессы биосинтеза йодтиронинов: T_3, T_4 секреция и транспорт кровью.
13. Механизм действия в клетках органов-мишеней.
14. Роль T_3, T_4 в регуляции обмена веществ.
15. Регуляция деятельности щитовидной железы: гипо- и гиперфункции.

III. Перечень лабораторных работ, наглядных пособий и средств ТСО

Лабораторные работы:

1. Цветные реакции на инсулин. Обнаружение пептидных связей (биуретовая реакция).
2. Реакция Фоля.
3. Цветные реакции на адреналин.
4. Открытие йода в тиреоидине

Наглядные пособия:

Таблицы

1. Гормоны.
2. Гормональная регуляция обмена белков.
3. Гормоны мозгового слоя надпочечников.
4. Гормоны гипофиза.
5. Гормональная регуляция обмена кальция и фосфора.
6. Инсулин.
7. Влияние гормонов на обмен глюкозы в печени.
8. Гормоны щитовидной железы.

IV. Наименование лабораторной работы

V. Перечень вопросов для проверки исходного уровня знаний:

1. Что мы понимаем под гормонами? Перечислить железы внутренней секреции, а также органы и ткани, продуцирующие гормоны.
2. Классификация гормонов по их химической структуре.
3. Какие типы рецепции гормонов различают на уровне органов-мишеней?
4. Охарактеризуйте механизм цитоплазматического типа рецепции и назовите какие гормоны обладают этим механизмом действия.
5. Объясните роль g-белка в механизме передачи гормонального сигнала
6. Роль 3,5цАМФ в механизме действия белково-пептидных гормонов.

7. Перечислите внутриклеточные мессенджеры действия гормонов, охарактеризуйте их.
8. Какие гормоны образуются в мозговом веществе надпочечников?
9. Напишите синтез норадреналина и адреналина.
10. Каков механизм действия на клетки-мишени катехоламинов.
11. На какие виды обмена веществ влияют катехоламины:
12. Биологические эффекты адреналина.
13. Напишите инактивацию норадреналина, адреналина в печени.
14. Что такое феохромоцитома, причины, проявления?
15. Назовите гормоны поджелудочной железы, какова их химическая природа?
16. Глюкагон, химическая природа и влияние на обмен углеводов.
17. Напишите каскадный механизм активирования гликоген- фосфорилазы глюкагоном.
18. Каково влияние глюкагона на обмен липидов и белков?
19. Характеристика инсулина и его образование в Р-клетках поджелудочной железы.
20. Какие виды инсулина циркулируют в крови, охарактеризуйте их.
21. Опишите механизм действия инсулина на клетки- мишени.
22. На какие метаболические процессы влияет инсулин?
23. Инсулинзависимые ферменты, перечислите их и охарактеризуйте.
24. Как изменяется глюкоза крови под влиянием инсулина и почему?
25. Инсулиновая недостаточность — сахарный диабет — биохимические проявления.
26. Клинико-лабораторная диагностика скрытого сахарного диабета — сахарные кривые.
27. Щитовидная железа как эндокринный орган, структурная характеристика.
28. Этапы синтеза гормонов щитовидной железы.
29. Биосинтез T_3, T_4 в фолликулах щитовидной железы.
30. Секреция гормонов щитовидной железы и транспорт.
31. Механизмы рецепции в клетках органов-мишеней.
32. Влияние T_3, T_4 на белковый, липидный, углеводный обмен.
33. Калоригенный эффект гормонов щитовидной железы.
34. Кальцитонин — его роль в регуляции фосфорнокальциевого обмена.
35. Концентрация T_3, T_4 и роль ТТГ в регуляции содержания тироксина в крови.
36. Назовите основные патологии щитовидной железы и охарактеризуйте.
37. Нарушения обмена веществ при гипо — гипертиреозе.
38. Эндемичные заболевания причины и последствия.
39. Метаболизм гормонов щитовидной железы.
40. Применение гормонов щитовидной железы в практической медицине.

VI. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Роль гормонов в регуляции обмена веществ, понятие о центральных и периферических эндокринных железах.
2. Классификация гормонов по химической структуре.
3. Характеристика механизмов влияния гормонов в клетках- мишенях:
 - цитоплазматический
 - цитозольно-ядерный
4. Роль внутриклеточных мессенджеров в механизме действия белково-пептидных гормонов.
5. Каскадный механизм активирования аденилатциклазы под влиянием гормонального сигнала, роль фосфодиэстеразы.
6. Представители катехоламинов, синтез, локализация процесса.
7. Влияние адреналина на обмен углеводов.
8. Влияние адреналина на обмен липидов и белков. Роль гормонозависимых ТАГ-липаз.
9. Биохимические проявления при феохромоцитоме.
10. Глюкагон — химическая характеристика и его роль в обмене углеводов.
11. Участие глюкагона в обмене липидов, белков.
12. Процессы синтеза инсулина Р-клетками поджелудочной железы.
13. Виды инсулина в крови, характеристика инсулин- чувствительных тканей.
14. Влияние инсулина на углеводный обмен. Роль инсулинзависимых ферментов.

15. Влияние инсулина на обмен липидов и белков.
16. Сахарный диабет — биохимические проявления.
17. Клинико-лабораторная диагностика скрытого сахарного диабета.
18. Назовите гормоны щитовидной железы и охарактеризуйте их химическую структуру.
19. Напишите формулы образования T_3, T_4 из тирозина и йода.
20. Охарактеризуйте механизмы секреции йодсодержащих гормонов щитовидной железы (роль ТТГ) и их транспорт кровью к органам-мишеням.
21. Органы-мишени и механизм рецепции в клетке T_3, T_4
22. Опишите влияние T_3, T_4 на процессы обмена веществ.
23. Объясните калоригенный эффект гормонов щитовидной железы.
24. Влияние гормонов щитовидной железы на рост и развитие клетки, объясните метаболическую основу.
25. Роль ГТА и гипофиза в регуляции щитовидной железы.
26. Эндемичные заболевания причины и последствия.
27. Применение гормонов щитовидной железы в практической медицине.
28. Охарактеризуйте химическую природу кальцитонина и его роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Вопрос 1: Соотнести названия гормонов по группам в соответствии с химическим строением.

1. Альдостерон.
2. Адреналин
3. Инсулин
4. Глюкагон
5. ГР
6. Кальцитонин
7. Кортикотропин
8. Кортизол
9. Паратго
10. Тестостерон
11. Тироксин
12. Эстрадиол
13. Простагландины
14. Окситоцин
15. Вазопрессин
16. паротин

- А. Белки
 В. Производные АМК
 Д. Производные ПНЖК

- Б. Пептиды
 Г. Стероиды

Ответ: 1-Г, 2-В, 3-А, 4-Б, 5-А, 6-Б, 7-Б, 8-Г, 9-В, 10-Г,
 11-В, 12-Г, 13-Д, 14-Б, 15-Б, 16-А.

Вопрос 2: к названиям гормонов подобрать соответствующие органы-мишени.

- | | |
|-------------------|---------------------|
| 1. Альдостерон. | 2. Адреналин. |
| 2. Глюкагон. | 3. ГР. |
| 5. Кальцитонин. | 6. Кальцитриол. |
| 1. Инсулин. | 2. Кортизол. |
| 9. Паратгормон. | 10. Паротин. |
| А. Жировая ткань. | Б. Кишечник |
| В. Костная ткань. | Г. Скелетные мышцы. |
| Д. Печень. | Е. Почки. |
| Ж. Семенники | |

Ответ: 1-Е, 2-А, 2-Г, 2-Д, 3-А, 3-Д, 4-А, 4-В, 4-Г, 4-Д,
 5-В, 6-В, 6-Е, 7-А, 7-Г, 8-А, 8-В, 8-Г, 8-Д, 9-В,
 9- Е, 10-А, 10-В, 10-Д, 10-Ж.

- А. Альдостерон Б. Адреналин.
 В. ГР.
 Г. Инсулин.
 Д. Кальцитонин.
 Е. Кортизол.
 Ж. Паратгормон.
 3. Паротин

Вопрос 3: Соотнести названия гормонов с вызываемыми ими биохимическими изменениями.

1. Стимулирует распад гликогена в печени и мышцах.
2. Стимулирует липолиз в жировой ткани.
3. Активирует синтез ТАГ в жировой ткани.
4. Усиливает катаболизм АМК в мышцах
5. Стимулирует глюконеогенез.
6. Увеличивает скорость поступления глюкозы в клетки мышц и жировой ткани

7. Активирует реабсорбцию Na^+ в почках.
8. Стимулирует мобилизацию Ca^{2+} из костей.
9. Усиливает синтез протеогликанов.
10. Стимулирует отложение Ca^{2+} в органическую матрицу кости.
11. Повышает реабсорбцию Ca^{2+} в почках.
12. Активирует синтез белка в сперматогенном эпителии.

Ответ: 1-Б, 2-Б, 2-В, 3-Г, 3-З, 4-Е, 5-Е, 6-Г, 6-З, 7-А, 8-Ж, 9-В, 10-Д, 11-Ж, 12-З.

Вопрос 4: подобрать гормону указание его биологической функции.

- | | |
|------------------|--|
| 1. Альдостерон. | |
| 2. Адреналин. | |
| 3. Вазопрессин. | А. Регулирует обмен углеводов, АМК, липидов. |
| 4. Инсулин. | Б. Регулирует водно-солевой обмен. |
| 5. Кортизол | В. Регулирует обмен Ca^{2+} . |
| 6. Кортикотропин | Г. Регулирует функцию эндокринных желез. |
| 7. Кальцитонин. | Д. Осуществляет половую дифференцировку. |
| 8. Паратгормон. | Е. Регулирует репродуктивную функцию. |
| 9. Тиреотропин. | |
| 10. Фоллитропин. | |
| 11. Эстрадиол. | |
| 12. Тестостерон. | |

Ответ: 1-Б, 2-А, 3-Б, 4-А, 5-А, 6-Г, 7-В, 8-В, 9-Г, 10-Г, 11-Е, 12-Д.

Вопрос 5: Соотнести гормоны с механизмом их внутриклеточного действия.

- | | |
|---------------|------------------------|
| 1. Адреналин. | А. Цитозольно-ядерный. |
| 2. Глюкагон. | |
| | 3. Тироксин. |
| | 4. Кортизол. |
| | 5. Эстрадиол. |
| | 6. Паратгормон. |
| | 7. Кальцитонин. |
| | 8. Вазопрессин. |
| | 9. Альдостерон. |
| | 10. Трийодтиронин. |
| | 11. Инсулин. |

Б. Мембранно-цитозольный с участием 3',5' -цАМФ.

В. Мембранно-цитозольный с участием 3',5' -цГМФ.

Г. Мембранно-цитозольный с участием Ca^{2+} .

Ответ: 1-Б, 2-Б, 3-А, 4-А, 5-А, 6-Б, 7-Б, 8-Г, 9-А, 10-А, 11-В, 12-Г.

Вопрос 6: укажите места синтеза соответствующих гормонов. Альдостерон.

1. Адреналин.
2. Вазопрессин.
3. Инсулин.
4. Глюкагон.
5. Кальцитонин.
6. Кортизол.
7. Паратгормон.
8. ГР.
9. Тироксин.
10. Тиреотропный гормон.
11. Кортикотропин.
12. Кортикотропин (АКТГ)

13. Соматостатин.
14. Окситоцин.

- А. гипоталамус
- Б. аденогипофиз
- Г. Щитовидная железа.
- Д. Щитовидная железа С-клетка Е. Паращитовидные железы.
- Ж. Поджелудочная железа: альфа-клетки островковой части
- З. Поджелудочная железа: бета- клетки островковой части И. Надпочечники «кора»
- К. Надпочечники — мозговое вещество
- Л. Яичники.
- М. Семенники

. Тестостерон.

15. Эстрадиол.

Ответ: 1-И, 2-К, 3-А, 4-З, 5-Ж, 6-Д, 7-И, 8-Е, 9-Б, 10-Г, 11-Б, 12-Б, 13-А, 14-А, 15-А, 16-М, 17-Л.

Вопрос 7: указать процессы, осуществляемые паратгормоном.

1. Активирует аденилатциклазу в клетках-мишенях.
2. Повышает уровень $3',5'$ -цАМФ в клетках-мишенях.
3. Усиливает реабсорбцию Ca^{1+} .
4. Усиливает реабсорбцию H_2O .
5. Вызывает задержку N^+ в организме.
6. Снижает реабсорбцию фосфатов.
7. Усиливает мобилизацию Ca^{2+} из костей.
8. повышает содержание Ca^{2+} в крови.
9. Вызывает фосфатурию.
10. Верно 1,3,5,7.
11. Верно 2,4,8,9.
12. Верно 1,3,6,7,8,9.

Ответ: 12.

Вопрос 8: Указать последовательность (1 ^ 6) процессов в адипоцитах под влиянием гормонов глюкагона / адреналина.

1. . А. Гидролиз ТАГ. Б. Активация протеинкиназы.
2. ... В. Активация аденилатциклазы.
- Г. Фосфорилирование ТАГ-липазы.
3. ... Д. Образование $3',5'$ — цАМФ.
4. . Е. Взаимодействие гормона с рецептором плазматической мембраны.
5. .
6. .

Ответ: 1-Е, 2-В, 3-Д, 4-Б, 5-Г, 6-А.

Вопрос 9: Указать, какие процессы усиливаются при избыточном потреблении углеводов с пищей.

1. Поступление глюкозы в ткани.
-

2. Скорость глюконеогенеза.
 3. Распад гликогена в печени и мышцах.
 4. Синтез гликогена в печени.
 5. Скорость синтеза ТАГ из углеводов.
 6. Скорость липолиза в жировой ткани.
 7. Верно 1,2,3.
 8. Верно 1,4,5.
 9. Верно 2,3,6.
- Ответ: 8.*

Вопрос 10: Депонирование энергетического материала из углеводов в период отдыха обеспечивают:

1. Адреналин
2. Альдостерон
3. Глюкагон
4. Инсулин
5. Кортикотропин
6. Кортизол
7. Верно 1,3,6
8. Верно 4,6

Ответ: 4.

Вопрос 11: указать изменения характерные для голодания и сахарного диабета.

1. Гиперглюкоземия А. Характерно для голодания.
2. Кетонемия. Б. характерно для сахарного диабета
3. Кетонурия. В. Характерно для обоих
4. Гипоглюкоземия Г. Ни для кого не характерно
5. Глюкозурия.
6. Азотемия.
7. Полиурия.
8. Ацидоз.
9. Алкалоз.
10. Увеличение мочевины в моче.

Ответ: 1-Б, 2-В, 3-В, 4-А, 5-Б, 6-В, 7-Б, 8-В, 9-Г, 10-В.

Вопрос 12: указать изменения характерные для сахарного и несахарного диабета.

1. Гиперглюкоземия. А. Характерно для сахарного диабета.
2. Полиурия. Б. Характерно для несахарного диабета.
3. Кетонемия. В. Характерно для обоих.
4. Кетонурия. Г. Ни для одного не характерно.
5. Ацидоз.
6. Алкалоз.
7. Азотемия.
8. Гиперволемия.
9. Низкая удельная масса мочи.

Ответ: 1-А, 2-В, 3-А, 4-А, 5-А, 6-Г, 7-А, 8-Г, 9-Б.

Вопрос 13: Указать последовательность (1 ^ 7) процессов синтеза и секреции тиреоидных гормонов.

1. ... А. Йодирование тирозина в молекуле тиреоглобулина.
2. ... Б. Синтез в гипоталамусе и секреция тиролиберина.
3. . В. Конденсация двух йодированных молекул тирозина с образованием три- и тетраидпроизводных — йод-тиреоглобулина
4. . Г. Поступление йодтиронинов в клетки-мишени.
5. ... Д. Синтез в аденогипофизе и секреция тиреотропина.
6. . Е. Связывание йодтиронинов с тироксиносвязывающим белком.
7. ... Ж. Связывание йодтиреоглобулина с образованием свободных йодтиронинов.

Ответ: 1-Б, 2-Д, 3-А, 4-В, 5-Ж, 6-Е, 7-Г.

Вопрос 14 Указать клетки-мишени тиреоидных гормонов.

1. Адипоциты.
2. Гепатоциты.
3. Кишечные клетки.
4. Клетки соединительной ткани.
5. Клетки мозга.
6. Клетки гонад.
7. Верно 1,2,3.
8. Верно 4,5,6.
9. Верно 1,2,3,4.

Ответ: 9.

Дополнительные вопросы для педиатрического факультета

1. Соматотропин и его роль в регуляции растущего организма.
2. Особенности функционирования эндокринных желез в онтогенезе.
3. Соматотропин и его роль в растущем организме.
4. Особенности функционирования щитовидной железы в онтогенезе.

VII. Самостоятельная работа обучающихся

Вопросы для самостоятельного изучения

1. Паратгормон, его роль, структура и биологическое действие.
2. Гормоны гипоталамуса (либерины и статины), их ключевая роль в системе гормональной регуляции.
3. Гормоны задней доли гипофиза (АДГ, окситоцин), их структура и биологическая роль.
4. Паратгормон, его структура и биологическое действие.
5. Гормоны гипоталамуса (либерины и статины), их ключевая роль в системе гормональной регуляции.
6. Гормоны задней доли гипофиза, их строение и биологическая роль.

X. Список используемой литературы

Основная:

1. Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин «Биологическая химия», Москва, 2007
2. Е.С. Северин «Биохимия», Москва 2003
3. Е.С. Северин «Биохимия с упражнениями и задачами», Москва 2010, «ГЭОТАР - медиа»
4. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, С.Г.Дзугкоев «Биохимия основных процессов обмена веществ и гормональная регуляция» тестовые задания по курсу биологической химии, Владикавказ 2007
5. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, И.В. Можяева, С.Г. Дзугкоев, Е.А.Такоева «Руководство к практическим занятиям по биологической химии», в 4 т., Владикавказ 2008

Дополнительная:

1. Е.А.Строев. Биологическая химия, Москва 1986
2. Ленинджер Л. «Биохимия» Москва, 1976
3. Ленинджер Л. «Биохимия».1986
4. Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов «Биохимия», Москва 2000
5. Гринштейн Б., Гринштейн А. Наглядная биохимия, Москва 2000
6. Элиот В., Элиот Д., Биохимия и молекулярная биология, Москва 2000, стр. 23-36
7. под ред. Д.М. Зубаирова, «Биохимия» тестовые вопросы, «ГЭОТАР - медиа», 2008
8. У. Мак-Мюррей «Основы учения о взаимодействии биохимии с физиологией и патологией», 1980
9. Страйер Л. Биохимия. В 3-х томах. 1984 год
10. Досон и др. Справочник биохимика, 1991
11. Музил Я., Новикова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах, 2-е изд. 1984 год
12. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека
13. Николаев А. Я. Биологическая химия

ТЕМА: МЕХАНИЗМ КЛЕТЧНОГО ДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВО-ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ. ВТОРИЧНЫЕ ПОСРЕДНИКИ-МЕССЕНДЖЕРЫ

Гормоны - это биологически активные вещества, которые синтезируются в малых количествах в специализированных клетках эндокринной системы и через циркулирующие жидкости (например, кровь) доставляются к клеткам-мишеням, где оказывают свое регулирующее действие.

Гормоны, как и другие сигнальные молекулы, обладают некоторыми общими свойствами.

Общие свойства гормонов.

- 1) выделяются из вырабатывающих их клеток во внеклеточное пространство;
- 2) не являются структурными компонентами клеток и не используются как источник энергии.
- 3) способны специфически взаимодействовать с клетками, имеющими рецепторы для данного гормона.
- 4) обладают очень высокой биологической активностью - эффективно действуют на клетки в очень низких концентрациях (около 10^{-6} - 10^{-11} моль/л).

Механизмы действия гормонов.

Гормоны оказывают влияние на клетки-мишени.

Клетки-мишени - это клетки, которые специфически взаимодействуют с гормонами с помощью специальных белков-рецепторов. Эти белки-рецепторы располагаются на наружной мембране клетки, или в цитоплазме, или на ядерной мембране и на других органеллах клетки.

Биохимические механизмы передачи сигнала от гормона в клетку-мишень.

Любой белок-рецептор состоит, минимум из двух доменов (участков), которые обеспечивают выполнение двух функций:

- «узнавание» гормона;
- преобразование и передачу полученного сигнала в клетку.

Каким образом белок-рецептор узнает ту молекулу гормона, с которой он может взаимодействовать?

Один из доменов белка-рецептора имеет в своем составе участок, комплементарный какой-то части сигнальной молекулы. Процесс связывания рецептора с сигнальной молекулой похож на процесс образования фермент-субстратного комплекса и может определяться величиной константы сродства.

Большинство рецепторов изучены недостаточно, потому что их выделение и очистка очень сложные, а содержание каждого вида рецепторов в клетках очень низкое. Но известно, что гормоны взаимодействуют со своими рецепторами физико-химическим путем. Между молекулой гормона и рецептором формируются электростатические и гидрофобные взаимодействия. При связывании рецептора с гормоном происходят конформационные изменения белка-рецептора и комплекс сигнальной молекулы с белком-рецептором активируется. В активном состоянии он может вызывать специфические внутриклеточные реакции в ответ на принятый сигнал. Если нарушен синтез или способность белков-рецепторов связываться с сигнальными молекулами, возникают заболевания - эндокринные нарушения. Есть три типа таких заболеваний:

1. Связанные с недостаточностью синтеза белков-рецепторов.
2. Связанные с изменением структуры рецептора - генетических дефекты.
3. Связанные с блокированием белков-рецепторов антителами.

Механизмы действия гормонов на клетки-мишени.

В зависимости от строения гормона существуют два типа взаимодействия. Если молекула гормона липофильна, (например, стероидные гормоны), то она может проникать через липидный слой наружной мембраны клеток-мишеней. Если молекула имеет большие размеры или является полярной, то ее проникновение внутрь клетки невозможно. Поэтому для липофильных гормонов рецепторы находятся внутри клеток-мишеней, а для гидрофильных - рецепторы находятся в наружной мембране.

Для получения клеточного ответа на гормональный сигнал в случае гидрофильных молекул действует внутриклеточный механизм передачи сигнала. Это происходит с участием веществ, которых называют "ВТОРЫМИ ПОСРЕДНИКАМИ". Молекулы гормонов очень разнообразны по форме, а "вторые посредники" - нет.

Надёжность передачи сигнала обеспечивает очень высокое сродство гормона к своему белку-рецептору.

Что такое посредники, которые участвуют во внутриклеточной передаче гуморальных сигналов? Это циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ), инозитолтрифосфат, кальций-связывающий белок - кальмодулин, ионы кальция, ферменты, участвующие в синтезе циклических нуклеотидов, а также протеинкиназы - ферменты фосфорилирования белков. Все эти вещества участвуют в регуляции активности отдельных ферментных систем в клетках-мишенях.

Разберем более подробно механизмы действия гормонов и внутриклеточных посредников. Существует два главных способа передачи сигнала в клетки-мишени от сигнальных молекул с мембранным механизмом действия:

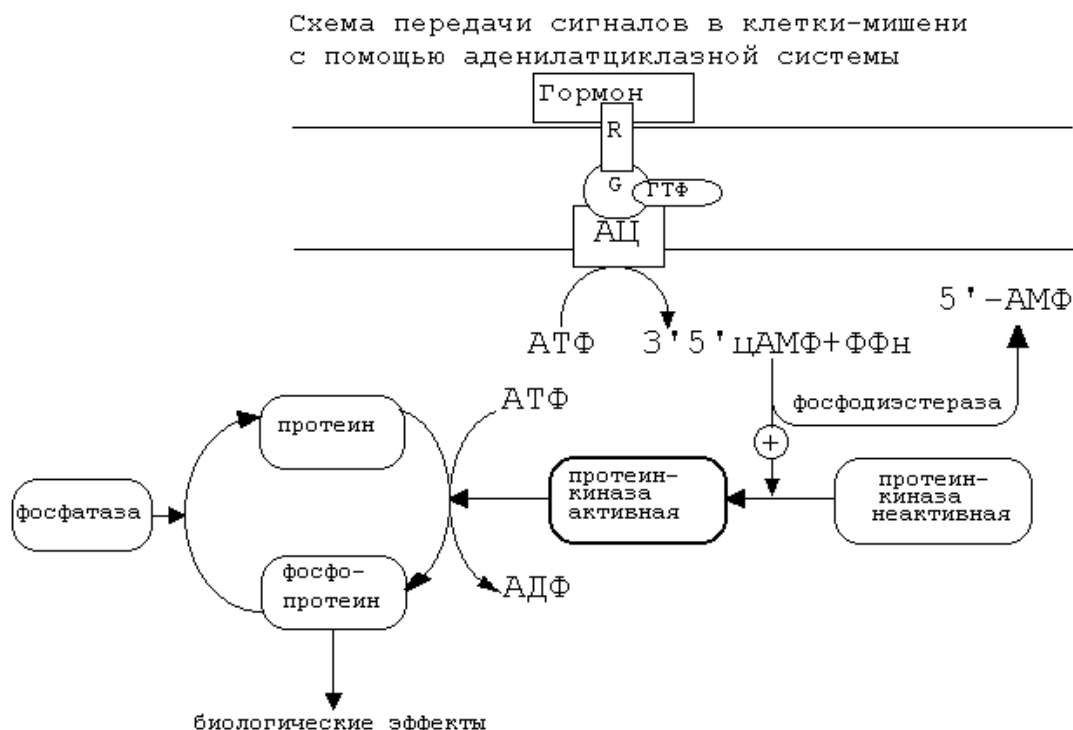
1. аденилатциклазная (или гуанилатциклазная) системы
2. фосфоинозитидный механизм

Аденилатциклазная система.

Основные компоненты: мембранный белок-рецептор, G-белок, фермент аденилатциклаза, гуанозинтрифосфат, протеинкиназы.

Кроме того, для нормального функционирования аденилатциклазной системы, требуется АТФ.

Схема аденилатциклазной системы представлена на рисунке:



Как видно из рисунка, белок-рецептор, G-белок, рядом с которым располагаются ГТФ и фермент (аденилатциклаза) встроены в мембрану клетки.

До момента действия гормона эти компоненты находятся в диссоциированном состоянии, а после образования комплекса сигнальной молекулы с белком-рецептором происходят изменения конформации G-белка. В результате одна из субъединиц G-белка приобретает способность связываться с ГТФ.

Комплекс «G-белок-ГТФ» активирует аденилатциклазу. Аденилатциклаза начинает активно превращать молекулы АТФ в ц-АМФ.

ц-АМФ обладает способностью активировать особые ферменты - протеинкиназы, которые катализируют реакции фосфорилирования различных белков с участием АТФ. При этом в состав белковых молекул включаются остатки фосфорной кислоты. Главным результатом этого процесса фосфорилирования является изменение активности фосфорилированного белка. В различных типах клеток фосфорилированию в результате активации аденилатциклазной системы подвергаются белки с разной функциональной активностью. Например, это могут быть ферменты, ядерные белки, мембранные белки. В результате реакции фосфорилирования белки могут становятся функционально активными или неактивными.

Такие процессы будут приводить к изменениям скорости биохимических процессов в клетке-мишени.

Активация аденилатциклазной системы длится очень короткое время, потому что G-белок после связывания с аденилатциклазой начинает проявлять ГТФ-азную активность. После гидролиза ГТФ G-белок восстанавливает свою конформацию и перестает активировать аденилатциклазу. В результате прекращается реакция образования цАМФ. Кроме участников аденилатциклазной системы в некоторых клетках-мишенях имеются белки-рецепторы, связанные с G-белками, которые приводят к торможению аденилатциклазы. При этом комплекс «GTP-G-белок» ингибирует аденилатциклазу.

Когда останавливается образование цАМФ, реакции фосфорилирования в клетке прекращаются не сразу: пока продолжают существовать молекулы цАМФ - будет продолжаться и процесс активации протеинкиназ. Для того, чтобы прекратить действие цАМФ, в клетках существует специальный фермент - фосфодиэстераза, который катализирует реакцию гидролиза 3',5'-цикло-АМФ до АМФ.

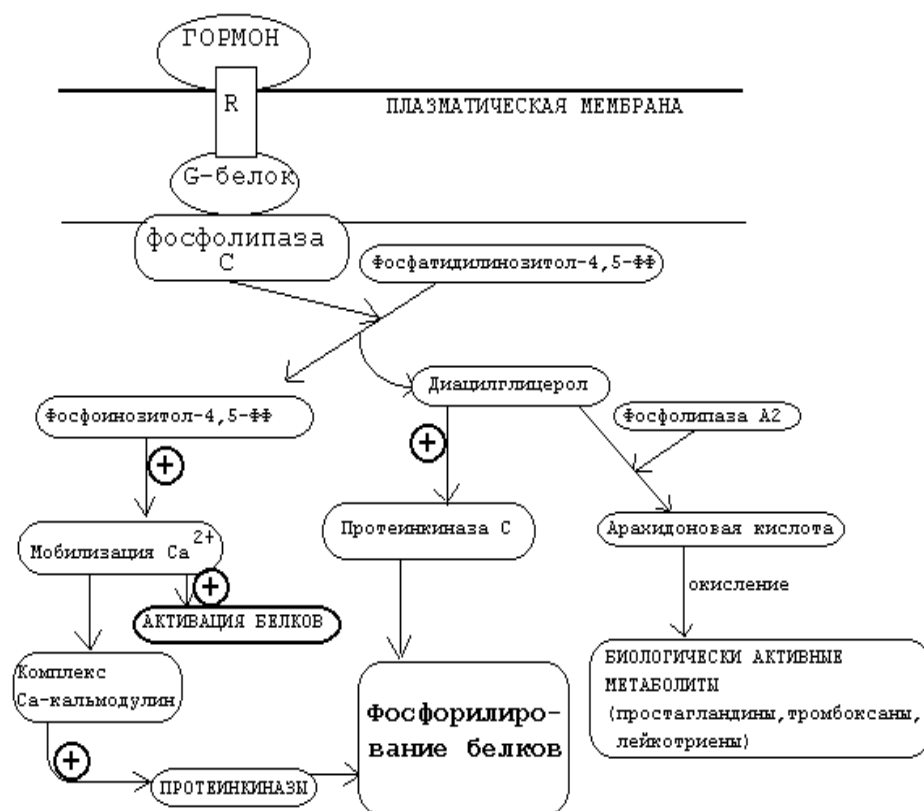
Некоторые вещества, обладающие ингибирующим действием на фосфодиэстеразу, (например, алкалоиды кофеин, теofilлин), способствуют сохранению и увеличению концентрации цикло-АМФ в клетке. Под действием этих веществ в организме продолжительность активации аденилатциклазной системы становится больше, то есть усиливается действие гормона.

Кроме аденилат-циклазной или гуанилатциклазной систем существует также механизм передачи информации внутри клетки-мишени с участием ионов кальция и инозитолтрифосфата.

Инозитолтрифосфат -это вещество, которое является производным сложного липида - инозитфосфатида. Оно образуется в результате действия специального фермента - фосфолипазы С, который активируется в результате конформационных изменений внутриклеточного домена мембранного белка-рецептора.

Этот фермент гидролизует фосфоэфирную связь в молекуле фосфатидил-инозитол-4,5-бисфосфата и в результате образуются диацилглицерин и инозитолтрифосфат.

ИНОЗИТОЛФОСФАТНЫЙ МЕХАНИЗМ.



Известно, что образование диацилглицерина и инозитолтрифосфата приводит к увеличению концентрации ионизированного кальция внутри клетки. Это приводит к активации многих кальций-зависимых белков внутри клетки, в том числе активируются различные протеинкиназы. И здесь, как и при активации аденилатциклазной

системы, одной из стадий передачи сигнала внутри клетки является фосфорилирование белков, которое приводит к физиологическому ответу клетки на действие гормона.

В работе фосфоинозитидного механизма передачи сигналов в клетке-мишени принимает участие специальный кальций-связывающий белок - кальмодулин. Это низкомолекулярный белок (17 кДа), на 30% состоящий из отрицательно заряженных аминокислот (Глу, Асп) и поэтому способный активно связывать Ca^{+2} . Одна молекула кальмодулина имеет 4 кальций-связывающих участка. После взаимодействия с Ca^{+2} происходят конформационные изменения молекулы кальмодулина и комплекс « Ca^{+2} -кальмодулин» становится способным регулировать активность (аллостерически угнетать или активировать) многие ферменты - аденилатциклазу, фосфодиэстеразу, Ca^{+2} , Mg^{+2} -АТФазу и различные протеинкиназы.

В разных клетках при воздействии комплекса « Ca^{+2} -кальмодулин» на изоферменты одного и того же фермента (например, на аденилатциклазу разного типа) в одних случаях наблюдается активация, а в других - ингибирование реакции образования цАМФ. Такие различные эффекты происходят потому, что аллостерические центры изоферментов могут включать в себя различные радикалы аминокислот и их реакция на действие комплекса Ca^{+2} -кальмодулин будет отличаться.

Таким образом, в роли «вторичных посредников» для передачи сигналов от гормонов в клетках-мишенях могут быть:

- Циклические нуклеотиды (ц-АМФ и ц-ГМФ);
- Ионы Ca ;
- Комплекс « Ca -кальмодулин»;
- Диацилглицерин;
- Инозитолтрифосфат

Механизмы передачи информации от гормонов внутри клеток-мишеней с помощью перечисленных посредников имеют общие черты:

1. одним из этапов передачи сигнала является фосфорилирование белков
2. прекращение активации происходит в результате специальных механизмов, инициируемых самими участниками процессов, - существуют механизмы отрицательной обратной связи.

Гормоны являются основными гуморальными регуляторами физиологических функций организма, и в настоящее время хорошо известны их свойства, процессы биосинтеза и механизмы действия.

Признаки, по которым гормоны отличаются от других сигнальных молекул:

1. Синтез гормонов происходит в особых клетках эндокринной системы. При этом синтез гормонов является основной функцией эндокринных клеток.
2. Гормоны секретируются в кровь, чаще в венозную, иногда в лимфу. Другие сигнальные молекулы могут достигать клеток-мишеней без секреции в циркулирующие жидкости.
3. Телекринный эффект (или дистантное действие) - гормоны действуют на клетки-мишени на большом расстоянии от места синтеза.

Гормоны являются высокоспецифичными веществами по отношению к клеткам-мишеням и обладают очень высокой биологической активностью.

Химическая структура гормонов.

Строение гормонов бывает разным. В настоящее время описано и выделено около 160 различных гормонов из разных многоклеточных организмов. По химическому строению гормоны можно классифицировать по трем классам:

1. Белково-пептидные гормоны;
2. Производные аминокислот;
3. Стероидные гормоны.

К первому классу относятся гормоны гипоталамуса и гипофиза (в этих железах синтезируются пептиды и некоторые белки), а также гормоны поджелудочной и паращитовидной желез и один из гормонов щитовидной железы.

Ко второму классу относятся амины, которые синтезируются в мозговом слое надпочечников и в эпифизе, а также иод-содержащие гормоны щитовидной железы.

Третий класс - это стероидные гормоны, которые синтезируются в коре надпочечников и в половых железах. По количеству углеродных атомов стероиды отличаются друг от друга:

- C_{21} - гормоны коры надпочечников и прогестерон;
- C_{19} - мужские половые гормоны - андрогены и тестостерон;
- C_{18} - женские половые гормоны - эстрогены.

Общим для всех стероидов является наличие стеранового ядра.

Механизмы действия эндокринной системы.

Эндокринная система - совокупность желез внутренней секреции и некоторых специализированных эндокринных клеток в составе тканей, для которых эндокринная функция не является единственной (например, поджелудочная железа обладает не только эндокринной, но и экзокринной функциями). Любой гормон является одним из ее участников и управляет определенными метаболическими реакциями. При этом внутри эндокринной системы существуют уровни регуляции - одни железы обладают способностью управлять другими.

Общая схема реализации эндокринных функций в организме.



Данная схема включает в себя высшие уровни регуляции в эндокринной системе - гипоталамус и гипофиз, вырабатывающие гормоны, которые сами влияют на процессы синтеза и секреции гормонов других эндокринных клеток.

Из этой же схемы видно, что скорость синтеза и секреции гормонов может изменяться также под действием гормонов из других желез или в результате стимуляции негормональными метаболитами.

Мы видим также наличие отрицательных обратных связей (-) - торможение синтеза и(или) секреции после устранения первичного фактора, вызвавшего ускорение продукции гормона.

В результате содержание гормона в крови поддерживается на определенном уровне, который зависит от функционального состояния организма.

Кроме того, организм обычно создает небольшой резерв отдельных гормонов в крови (на представленной схеме этого не видно). Существование такого резерва возможно потому, что в крови многие гормоны находятся в связанном со специальными транспортными белками состоянии. Например, тироксин связан с тироксин-связывающим глобулином, а глюкокортикостероиды - с белком транскортином. Две формы таких гормонов - связанная с транспортными белками и свободная - находятся в крови в состоянии динамического равновесия.

Это значит, что при разрушении свободных форм таких гормонов будет происходить диссоциация связанной формы и концентрация гормона в крови будет поддерживаться на относительно постоянном уровне. Таким образом, комплекс какого-либо гормона с транспортным белком может рассматриваться как резерв этого гормона в организме.

Один из самых важных вопросов - это вопрос о том, какие изменения метаболических процессов наблюдаются под действием гормонов.

Эффекты, которые наблюдаются в клетках-мишенях под влиянием гормонов.

Очень важно, что гормоны не вызывают никаких новых метаболических реакций в клетке-мишени. Они лишь образуют комплекс с белком-рецептором. В результате передачи гормонального сигнала в клетке-мишени происходит включение или выключение клеточных реакций, обеспечивающих клеточный ответ.

При этом в клетке-мишени могут наблюдаться следующие основные эффекты:

1) Изменение скорости биосинтеза отдельных белков (в том числе белков-ферментов);
2) Изменение активности уже существующих ферментов (например, в результате фосфорилирования - как уже было показано на примере аденилатциклазной системы;

3) Изменение проницаемости мембран в клетках-мишенях для отдельных веществ или ионов (например, для Ca^{+2}). Уже было сказано о механизмах узнавания гормонов - гормон взаимодействует с клеткой-мишенью только при наличии специального белка-рецептора, (строение рецепторов и их локализация в клетке уже разбирались). Добавим, что связывание гормона с рецептором зависит от физико-химических параметров среды - от pH и концентрации различных ионов.

Особое значение имеет количество молекул белка-рецептора на наружной мембране или внутри клетки-мишени. Оно изменяется в зависимости от физиологического состояния организма, при заболеваниях или под влиянием лекарственных средств. А это означает, что при разных условиях и реакция клетки-мишени на действие гормона будет различной.

Разные гормоны обладают различными физико-химическими свойствами и от этого зависит местонахождение рецепторов для определенных гормонов. Принято различать два механизма взаимодействия гормонов с клетками-мишенями:

- мембранный механизм - когда гормон связывается с рецептором на поверхности наружной мембраны клетки-мишени;

- внутриклеточный механизм - когда рецептор для гормона находится внутри клетки, т.е. в цитоплазме или на внутриклеточных мембранах.

Гормоны обладающие мембранным механизмом действия:

- все белковые и пептидные гормоны, а также амины (адреналин, норадреналин);

Внутриклеточным механизмом действия обладают:

- стероидные гормоны и производные аминокислот - тироксин и трийодтиронин.

Передача гормонального сигнала на клеточные структуры происходит по одному из механизмов. Например, через аденилатциклазную систему или с участием Ca^{+2} и фосфоинозитидов. Это справедливо для всех гормонов с мембранным механизмом действия. Но стероидные гормоны с внутриклеточным механизмом действия, которые обычно регулируют скорость биосинтеза белков и имеют рецептор на поверхности ядра клетки-мишени, не нуждаются в дополнительных посредниках в клетке.

Особенности строения белков-рецепторов для стероидов.

Наиболее изученным является рецептор для гормонов коры надпочечников - глюкокортикоидов(ГКС). В этом белке имеется три функциональных участка:

1 - для связывания с гормоном (С-концевой)

2 - для связывания с ДНК (центральный)

3 - антигенный участок, одновременно способный модулировать функцию промотора в процессе транскрипции (N-концевой).

Функции каждого участка такого рецептора ясны из их названий. Очевидно, что такое строение рецептора для стероидов позволяет им влиять на скорость транскрипции в клетке. Это подтверждается тем, что под действием стероидных гормонов избирательно стимулируется (или тормозится) биосинтез некоторых белков в клетке. В этом случае наблюдается ускорение (или замедление) образования мРНК. В результате изменяется количество синтезируемых молекул определенных белков (часто - ферментов) и меняется скорость метаболических процессов.

I. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Гормоны, определение.

2.Классификация гормонов.

3.Общие свойства гормонов, их характеристика.

4.Механизм действия гормонов.

5. Биохимические механизмы передачи сигнала от гормона в клетку-мишень.

б. Способы передачи сигнала в клетки-мишени от сигнальных молекул с мембранным механизмом действия.

II Самостоятельная работа обучающихся:

Составить ментальную карту по теме: «Механизм клеточного действия белково-пептидных гормонов. Вторичные посредники-мессенджеры».

III Список используемой литературы:

Основная:

1. Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин «Биологическая химия», Москва, 2007
2. Е.С. Северин «Биохимия», Москва 2003
3. Е.С. Северин «Биохимия с упражнениями и задачами», Москва 2010, «ГЭОТАР - медиа»
4. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, С.Г.Дзугкоев «Биохимия основных процессов обмена веществ и гормональная регуляция» тестовые задания по курсу биологической химии, Владикавказ 2007
5. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, И.В. Можаяева, С.Г. Дзугкоев, Е.А.Такоева «Руководство к практическим занятиям по биологической химии», в 4 т., Владикавказ 2008

Дополнительная:

1. Е.А.Строев. Биологическая химия, Москва 1986
2. Ленинджер Л. «Биохимия» Москва, 1976
3. Ленинджер Л. «Биохимия».1986
4. Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов «Биохимия», Москва 2000
5. Гринстейн Б., Гринстейн А. Наглядная биохимия, Москва 2000
6. Элиот В., Элиот Д., Биохимия и молекулярная биология, Москва 2000, стр. 23-36
7. под ред. Д.М. Зубаирова, «Биохимия» тестовые вопросы, «ГЭОТАР - медиа», 2008
8. У. Мак-Мюррей «Основы учения о взаимодействии биохимии с физиологией и патологией», 1980
9. Страйер Л. Биохимия. В 3-х томах. 1984 год
10. Досон и др. Справочник биохимика, 1991
11. Мусил Я., Новикова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах, 2-е изд. 1984 год
12. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека
13. Николаев А. Я. Биологическая хими

Тема: Гормоны поджелудочной железы: инсулин и глюкагон. Качественные и количественные реакции определения уровня гормонов в крови.

Поджелудочная железа, участвуя в процессе пищеварения, выполняет важную роль.

Орган вырабатывает такие гормоны поджелудочной железы, как инсулин, глюкагон и соматостатин.

Незначительное отклонение гормонов от оптимального значения может становиться причиной развития опасных патологий, которые в последующем довольно проблематично поддаются лечению.

Поджелудочная железа считается важным органом пищеварения, который выполняет смешанные функции.

Внешнесекреторная функция поджелудочной железы включает производство панкреатического сока, в котором присутствуют пищеварительные ферменты.

Будьте осторожны!

В лечении щитовидной железы важна регулярность и постоянство приема необходимых лекарств.

Эндокринная функция поджелудочной железы — это выделение в организм человека соответствующих гормонов и контроль процессов обмена.

Эндокринная часть органа представляет собой хаотически разбросанные скопления клеток, которые получили название островки Ларгерганса.

Внутрисекреторная функция поджелудочной железы заключается в выработке различных гормонов. Уровень глюкозы в крови регулируют такие гормоны, как инсулин и глюкагон.

Инсулин помогает увеличивать содержание глюкозы в крови за счет повышения проницаемости клеточных мембран.

Кроме этого, инсулин относится к гормонам, увеличивающим липогенез. Он является синергистом, то есть усиливает действие другого.

Именно благодаря ему повышается действие гормона роста на белковый обмен.

Глюкагон вызывает гормональную активацию липолиза и гликогенолиза, и тем самым повышает содержание в организме глюкозы и жирных кислот в крови.

Роль инсулина

Такой гормон, как инсулин включает две цепочки аминокислот, которые соединены между собой химическими мостиками.

Инсулин относится к типу полипептидных биологически активных соединений, продуцируемых клетками поджелудочной железы.

На самом деле, секреция инсулина характерна не только для организма человека. Такие активные соединения были выявлены у рептилий, а инсулин некоторых животных идентичен гормону человека.

Основная мишень действия гормона – это печень, где усиливается депонирование глюкозы, и она накапливается в виде гликогена.

Клетки мишени инсулина — это своеобразные пункты воздействия гормона, и существенное влияние он оказывает на метаболизм белков.

Рекомендуем узнать: Как повысить уровень серотонина в организме?

Инсулин активно участвует в обменных процессах и выполняет следующие функции:

- помогает нормализовать соотношение глюкозы;

- оказывает воздействие на процессы обмена веществ в печени, жировой и мышечной ткани;
- активизирует выработку в печени гликогена и жирных кислот;
- ускоряет появление глицерола в жировой ткани и поглощение аминокислот;
- помогает замедлить разрушение гликогена, липидов и белков в тканях мышц, а также затормозить формирование кетоновых тел.

Инсулин — это биологически активное соединение, способное понижать концентрацию глюкозы в организме. Именно по этой причине от уровня и активности такого вещества определяется правильная работа всего организма.

Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические средства, салицилаты и ингибиторы.

Любые сбои в выработке инсулина становятся причиной таких патологий, как сахарный диабет, ожирение, дистрофия мышц и других.

Антагонистами инсулина в крови являются такие гормоны, как глюкагон, кортизол, соматотропин и другие.

Глюкагон является тем гормоном, который тормозит секрецию инсулина в организме.

Эффекты глюкагона

В организме человека глюкагон – это гормон, который отвечает за выработку глюкозы в печени и за достаточное её количество.

Для нормального функционирования центральной нервной системы необходимо постоянная поддержка уровня глюкозы. Механизм действия глюкагона заключается в стимуляции процесса распада липидов в жировой ткани, что помогает существенно понизить концентрацию холестерина в крови.

В нашем организме глюкагон выполняет следующие функции:

1. Усиливает движение крови в почках;
2. Участвует в регенерации клеток печени;
3. Стимулирует высвобождение инсулина из клеток;
4. Повышает внутриклеточную концентрацию кальция;
5. Ускоряет выведения натрия из органов и тем самым поддерживает необходимое электролитическое соотношение.

В том случае, если скапливается избыточное количество глюкагона, то следствием этого становится появление злокачественной опухоли на железе.

При сравнении функций инсулина и глюкагона можно увидеть, что каждый из них выполняет диаметрально противоположные действия.

Именно по этой причине для поддержания нормального содержания глюкозы в организме задействованы и такие жизненно важные гормоны, как кортизол, адреналин и соматотропин.

При употреблении большого количества белковой пищи в организме повышается содержание таких аминокислот, как аланин и аргинин.

Секреция глюкагона происходит с участием таких аминокислот, поэтому важная роль отводится правильному питанию, с помощью которого удается поддерживать стабильное поступление аминокислот в организм.

Стимулировать секрецию белка (глюкагона) помогают и активные физические нагрузки.

Он способствует снижению спазм, изменению количества сердечных сокращений и повышению уровня глюкозы в крови.

Такой результат возможен за счет расщепления гликогена и формирования такого вещества при соединении иных органических элементов.

Нарушение выработки гормонов поджелудочной желез.

Основным патологическим состоянием при выработке гормонов поджелудочной железы является гиперфункция такого органа, которая вызывает развитие инсулинозависимого или инсулинонезависимого сахарного диабета.

При таком заболевании любого типа в крови человека содержится недостаточный уровень инсулина, который необходим для регуляции содержания глюкозы в крови.

Гипофункция поджелудочной железы развивается при поражении островков Лангерганса, при участии которых в организме продуцируется инсулин, глюкагон и липокаин.

Такое состояние может сопровождаться резким ухудшением состояния здоровья, и вызывать диабетическую кому.

Повышенное содержание глюкозы может приводить к гангрене, слепоте и инсультам.

Гиперфункция поджелудочной железы развивается в том случае, если снижается уровень глюкозы в организме. Симптомы могут быть выражены не ярко, поэтому пациенты часто не обращаются за помощью к врачу.

При отсутствии эффективного лечения последствия могут быть непредсказуемыми и даже приводить к летальному исходу.

При диабете 1 типа происходит патологическое разрушение бета-клеток поджелудочной железы и происходит это как результат аутоиммунной реакции.

Наблюдается резкое снижение выработки собственного инсулина, и такое состояние требует введение пациентам инъекций этого вещества.

При диабете 2 типа содержание глюкозы удается регулировать с помощью специального питания и за счет приема некоторых препаратов гормонов поджелудочной железы.

Такая медикаментозная терапия позволяет организму более эффективно использовать собственный инсулин.

I. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Гормоны поджелудочной железы
2. Роль инсулина
3. Эффекты глюкагона
4. Соматостатин
5. Панкреатический полипептид
6. Нарушение выработки гормонов поджелудочной железы

II Самостоятельная работа обучающихся:

Составить ментальную карту по теме: «Гормоны поджелудочной железы: инсулин и глюкагон. Качественные и количественные реакции определения уровня гормонов в крови.».

III Список используемой литературы:

Основная:

1. Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин «Биологическая химия», Москва, 2007
2. Е.С. Северин «Биохимия», Москва 2003
3. Е.С. Северин «Биохимия с упражнениями и задачами», Москва 2010, «ГЭОТАР - медиа»
4. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, С.Г. Дзугкоев «Биохимия основных процессов обмена веществ и гормональная регуляция» тестовые задания по курсу биологической химии, Владикавказ 2007
5. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, И.В. Можаяева, С.Г. Дзугкоев, Е.А. Такоева «Руководство к практическим занятиям по биологической химии», в 4 т., Владикавказ 2008

Дополнительная:

1. Е.А.Строев. Биологическая химия, Москва 1986
2. Ленинджер Л. «Биохимия» Москва, 1976
3. Ленинджер Л. «Биохимия».1986
4. Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов «Биохимия», Москва 2000
5. Гринштейн Б., Гринштейн А. Наглядная биохимия, Москва 2000
6. Элиот В., Элиот Д., Биохимия и молекулярная биология, Москва 2000, стр. 23-36
7. под ред. Д.М. Зубаирова, «Биохимия» тестовые вопросы, «ГЭОТАР - медиа», 2008
8. У. Мак-Мюррей «Основы учения о взаимодействии биохимии с физиологией и патологией», 1980
9. Страйер Л. Биохимия. В 3-х томах. 1984 год
10. Досон и др. Справочник биохимика, 1991
11. Мусил Я., Новикова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах, 2-е изд. 1984г.
12. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека
13. Николаев А. Я. Биологическая химия.

Тема: Нарушения обмена веществ при сахарном диабете. Диагностические критерии сахарного диабета разных типов. Типы сахарного диабета. Тест на толерантность к глюкозе.

Одним из интегральных показателей внутренней среды, отражающим обмен в организме углеводов, белков и жиров, является концентрация в крови глюкозы. Она является не только источником энергии для синтеза жиров и белков, но и субстратом для их синтеза. В печени происходит новообразование углеводов из жирных кислот и аминокислот. Нормальное функционирование клеток нервной системы, поперечнополосатых и гладких мышц, для которых глюкоза является важнейшим энергосубстратом, возможно при условии, что приток к ним глюкозы обеспечит их энергетические потребности. Это достигается при содержании в литре крови у человека в среднем 1 г (0,8—1,2 г) глюкозы (рис. 12.2). Из схемы на этом рисунке следует, что при нормальном уровне содержания глюкозы в крови происходит образование гликогена в печени и мышцах, синтез жиров, ее потребление клетками мозга, мышцами и другими тканями. В условиях гипергликемии избыточное количество глюкозы удаляется из крови через почки, увеличивается синтез гликогена. При гипогликемии усиливается гликогенолиз под влиянием адреналина и глюкагона. Сдвиги в концентрации глюкозы в крови от «заданного» (константного) значения воспринимаются глюкорцепторами гипоталамуса, который реализует свои регулирующие влияния на клетки через симпатический и парасимпатические отделы вегетативной нервной системы. Эти влияния обуславливают срочное повышение или снижение выработки инсулина, глюкагона и адреналина эндокринным аппаратом поджелудочной железы и надпочечников. Более медленный эффект гипоталамических влияний осуществляется через гормоны гипофиза. Для поддержания константного уровня концентрации глюкозы существует и более короткая петля обратной связи — влияние глюкозы, циркулирующей в крови, непосредственно на бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, вырабатывающих гормон инсулин. При снижении содержания глюкозы в литре крови до уровня менее 0,5 г, вызванном голоданием, передозировкой инсулина, имеет место недостаточность снабжения энергией клеток мозга. Нарушение их функций проявляется учащением сердцебиения, слабостью и тремором мышц, головокружением, усилением потоотделения, ощущением голода. При дальнейшем снижении концентрации глюкозы в крови указанное состояние, именуемое гипогликемией, может перейти в гипогликемическую кому, характеризующуюся угнетением функций мозга вплоть до потери сознания. Введение в кровь глюкозы, прием сахарозы, инъекция глюкагона предупреждают или ослабляют эти проявления гипогликемии. Кратковременное повышение уровня глюкозы в крови (гипергликемия) не представляет угрозы для здоровья человека. В крови организма человека обычно содержится около 5 г глюкозы. При среднесуточном потреблении с пищей взрослым человеком, занимающимся физическим трудом, 430 г углеводов в условиях относительного покоя, тканями ежеминутно потребляется около 0,3 г глюкозы. При этом запасов глюкозы в циркулирующей крови достаточно для питания тканей на 3—5 мин и без ее восполнения неминуема гипогликемия. Потребление глюкозы возрастает при физической и психоэмоциональной нагрузках. Так как периодический (несколько раз в день) прием углеводов с пищей не обеспечивает постоянного и равномерного притока глюкозы из кишечника в кровь, в организме существуют механизмы, восполняющие убыль глюкозы из крови в количествах, эквивалентных ее потреблению тканями. При достаточном уровне концентрации глюкозы в крови она частично превращается в запасаемую форму — гликоген. При уровне более 1,8 г в литре крови происходит выведение ее из организма с мочой. Избыток глюкозы, поступившей из кишечника в кровь воротной вены, поглощается гепатоцитами. При повышении в них концентрации глюкозы активируются ферменты углеводного обмена печени, превращающие глюкозу в гликоген. В ответ на повышение уровня сахара в крови, протекающей через поджелудочную железу, возрастает секреторная активность бета-клеток островков Лангерганса. В кровь выделяется большее количество инсулина — единственного гормона, обладающего резким понижающим концентрацию сахара в крови действием. Под влиянием инсулина повышается проницаемость для глюкозы плазматических мембран клеток мышечной и жировой тканей. Инсулин активирует в печени и мышцах процессы превращения глюкозы в гликоген, улучшает ее поглощение и усвоение скелетными, гладкими и сердечной мышцами. Под влиянием инсулина в клетках жировой ткани из глюкозы синтезируются жиры. Одновременно выделяющийся в больших количествах инсулин тормозит распад гликогена печени и глюконеогенез. Содержание глюкозы в крови оценивается глюкорцепторами переднего гипоталамуса, а также его полисенсорными нейронами. В ответ на повышение уровня глюкозы в крови выше «заданного значения»

(>1,2 г/л) возрастает активность нейронов гипоталамуса, которые посредством влияния парасимпатической нервной системы на поджелудочную железу усиливают секрецию инсулина. При понижении уровня глюкозы в крови уменьшается ее поглощение гепатоцитами. В поджелудочной железе снижается секреторная активность бета-клеток, уменьшается секреция инсулина. Тормозятся процессы превращения глюкозы в гликоген в печени и мышцах, уменьшается поглощение и усвоение глюкозы скелетными и гладкими мышцами, жировыми клетками. При участии этих механизмов замедляется или предотвращается дальнейшее понижение уровня глюкозы в крови, которое могло бы привести к развитию гипогликемии. При уменьшении концентрации глюкозы в крови имеет место повышение тонуса симпатической нервной системы. Под ее влиянием усиливается секреция в мозговом веществе надпочечников адреналина и норадреналина. Адреналин, стимулируя распад гликогена в печени и мышцах, вызывает повышение концентрации сахара в крови. Норадреналин обладает слабовыраженной способностью повышать уровень глюкозы в крови. Под влиянием симпатической нервной системы стимулируется выработка альфа-клетками поджелудочной железы глюкагона, который активирует распад гликогена печени, стимулирует глюконеогенез и приводит к повышению уровня глюкозы в крови. Понижение в крови концентрации глюкозы, являющейся для организма одним из наиболее важных энергетических субстратов, вызывает развитие стресса. В ответ на снижение уровня сахара крови глюкорцепторные нейроны гипоталамуса через рилизинг-гормоны стимулируют секрецию гипофизом в кровь гормона роста и адренокортикотропного гормона. Под влиянием гормона роста уменьшается проницаемость клеточных мембран для глюкозы, усиливается глюконеогенез, активируется секреция глюкагона, в результате чего уровень сахара в крови увеличивается. Секретируемые под действием адренокортикотропного гормона в коре надпочечников глюкортикоиды активируют ферменты глюконеогенеза и этим способствуют увеличению содержания сахара в крови. Регуляция обмена веществ и энергии в организме находится под контролем нервной системы и ее высших отделов. Об этом свидетельствуют факты условно-рефлекторного изменения интенсивности метаболизма у спортсменов в предстартовом состоянии, у рабочих перед началом выполнения тяжелой физической работы, у водолазов перед их погружением в воду. В этих случаях увеличивается скорость потребления организмом кислорода, возрастает минутный объем дыхания, минутный объем кровотока, усиливается энергообмен. Развивающееся при снижении в крови содержания глюкозы, свободных жирных кислот, аминокислот чувство голода обуславливает поведенческую реакцию, направленную на поиск и прием пищи и восполнение в организме питательных веществ.

Сахарный диабет (СД) – полиэтиологическое заболевание, связанное:

- со снижением количества β клеток островков Лангерганса,
- с нарушениями на уровне синтеза инсулина,
- с мутациями, приводящими к молекулярному дефекту гормона,
- со снижением числа рецепторов к инсулину и их аффинности в клетках-мишенях,
- с нарушениями внутриклеточной передачи гормонального сигнала.

Выделяют два основных типа сахарного диабета:

1. Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД, диабет I типа) – диабет детей и подростков (ювенильный), его доля составляет около 20% от всех случаев СД.
2. Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД, диабет II типа) – диабет взрослых, его доля – около 80%.

Подразделение типов СД на взрослый и ювенильный не всегда корректно, так как встречаются случаи развития ИНЗСД в раннем возрасте, также ИНЗСД может переходить в инсулинзависимую форму.

Причины сахарного диабета

Развитие ИЗСД обусловлено **недостаточным синтезом инсулина** в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Среди причин этого в настоящее время на первый план выдвигаются аутоиммунные поражения и инфицирование β -тропными вирусами (вирусы Коксаки, Эпштейна-Бар, эпидемического паротита).



Причины инсулинзависимого сахарного диабета

Для **ИНЗСД** ведущей причиной является **инсулинорезистентность** из-за снижения чувствительности клеток-мишеней к гормону

Причины инсулинорезистентности

Рецепторные механизмы

Функциональные нарушения рецепторов - замедляют связывание инсулина и ответ на него:

- увеличение **диаметра** и **площади поверхности** жировых клеток (ожирение) - снижение скорости образования рецепторных микроагрегатов,
- повышенная **вязкость** мембран (снижение доли ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах, увеличение содержания холестерина),
- блокирование инсулиновых рецепторов **антителами**,
- нарушение мембран в результате активации **процессов ПОЛ**.

Структурные нарушения рецепторов - не позволяют связываться с гормоном или отвечать на его сигнал.

- изменение конформации рецепторов инсулина под влиянием продуктов **окислительного стресса**,

Пострецепторные механизмы

Пострецепторные механизмы сопровождаются ослаблением проведения сигнала через **ФИ-3-киназный** путь:

1. Дефекты трансмембранных переносчиков глюкозы (ГлюТ4),
2. Нарушение активации белков сигнального пути.

В настоящее время **главной** причиной инсулинорезистентности считают ослабление проведения сигнала через **IRS-ФИ-3-киназный** путь.

Предложено два механизма возникновения резистентности к инсулину:

- фосфорилирование серина (но не тирозина) в составе IRS уменьшает его способность связываться с ФИ-3-киназой и ослабляет ее активирование. Данный процесс катализируется множеством серинтреониновых киназ, активность которых повышается при воспалении, стрессе, гиперлипидемиях, ожирении, передании, дисфункции митохондрий.
- нарушение баланса между количеством субъединиц ФИ-3-киназы (p85 и p110), т.к. эти субъединицы могут конкурировать за одни и те же участки связывания с белком IRS. Этот дисбаланс меняет активность фермента и снижает передачу сигнала. Причиной патологического повышения отношения p85/p110 предполагают высококалорийное питание.

Развивающуюся при беременности инсулинорезистентность связывают с увеличенной экспрессией в клетках скелетных мышц субъединицы p85, вызванной повышением концентрации человеческого плацентарного гормона роста. Соответственно, изменяется соотношение p85/p110 и ухудшается развертывание быстрых эффектов инсулина.



Причины развития инсулиннезависимого сахарного диабета

Характеристика типов сахарного диабета

	1-й СД	2-й СД
возраст (лет)		
генетический комплекс	наличен	наличен
лечения	инсулин	инсулин
масса тела (до лечения)	нормальная	повышена
инсулин в крови	низкий	повышен
лептин	отсутствует	повышен
гипертония	редко	часто
инсулин	нужен	нужен
ацидоз	редко	часто

Диагностика

Диагноз инсулинзависимого сахарного диабета ставится если:

1. Имеются классические симптомы (полиурия, полидипсия, снижение массы тела) и концентрация глюкозы натощак в нескольких повторных анализах капиллярной крови более 6,1 ммоль/л.
2. В сомнительных (и только!) случаях – отсутствие симптомов в сочетании неоднозначностью результатов анализов – рекомендуется нагрузочная проба с глюкозой. Она заключается в приеме испытуемым глюкозы из расчета 1,5-2,0 г на кг массы тела. Пробы крови отбирают непосредственно перед приемом глюкозы (нулевая минута, "тощаковый" уровень) и далее через 30, 60, 90 и 120 минут, при необходимости на 180 минуте.

В норме в относительных единицах повышение концентрации глюкозы составляет 50-75% к 60 минуте исследования и снижается до исходных величин к 90-120 минутам. В **абсолютных единицах** по рекомендации ВОЗ подъем уровня глюкозы должен быть не более 7,5 ммоль/л при исходном 4,0-5,5 ммоль/л.

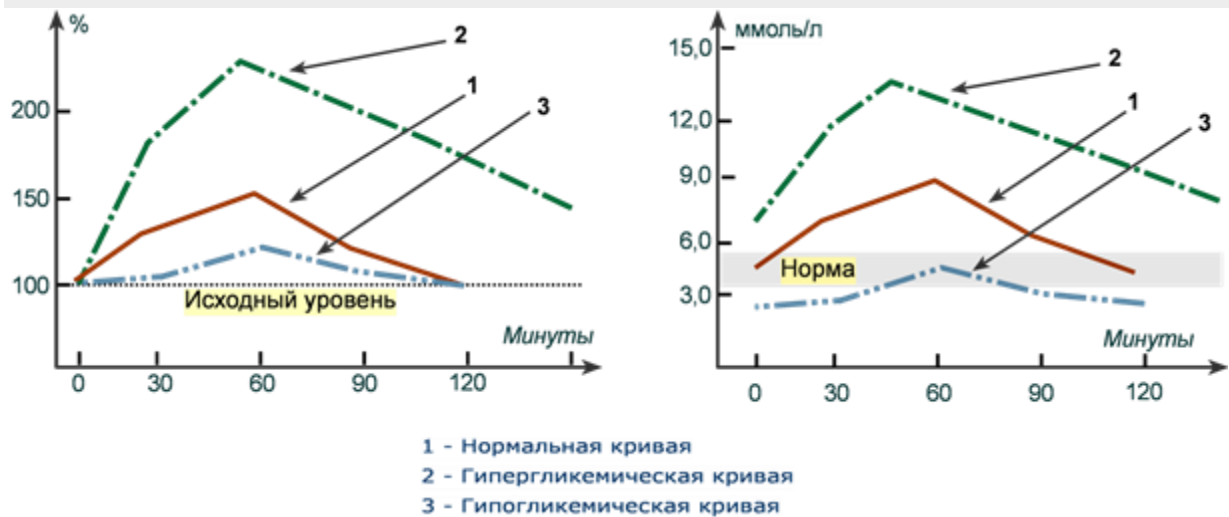
Иногда пробы берут только на 0 и 120 минутах, однако это нежелательно, так как упускается дополнительная информация о состоянии организма. Например, по крутизне восходящей части кривой можно судить об **активности n.vagus**, отвечающего за секрецию инсулина, о всасывающей функции **кишечника**, о способности **печени** усваивать глюкозу. К примеру, "голодная" печень с истощенными запасами гликогена более активно потребляет глюкозу из крови воротной вены по сравнению с "сытой", и подъем кривой более плавный. Аналогичная кривая наблюдается при ухудшении всасывания глюкозы вследствие заболевания слизистой кишечника. При циррозе печени отмечается обратная картина.

Довольно часто у взрослых вместо глюкозной нагрузки используется обычный завтрак, и кровь отбирают через 1, 2 или 2,5 часа после него. Если уровень глюкозы в указанное время не возвращается к норме, то подтверждается диагноз сахарного диабета.

Гипергликемические кривые проявляются повышенным в 2-3 раза уровнем глюкозы крови после нагрузки, что свидетельствует о нарушении гормональных взаимодействий.

Нормализация показателей происходит крайне медленно и завершается не ранее 150-180 минут. Наиболее частой причиной таких кривых является скрытый сахарный диабет 1 и 2 типа или повреждение паренхимы печени. Избыток катехоламинов при феохромоцитоме и трийодтиронина при гиперфункции щитовидной железы, гиперкортицизм, заболевания ги-поталамуса и гипофиза также проявляются в виде гипергликемической кривой.

При измерении уровня глюкозы после еды у больных с хорошо контролируемым сахарным диабетом результаты должны укладываться в диапазон 7,6-9,0 ммоль/л. Величины большие 9,0 ммоль/л означают, что дозировка инсулина неправильна и диабет не компенсирован.



Типы гликемических кривых после нагрузки глюкозой

Гипогликемические кривые – повышение концентрации глюкозы не более, чем на 25% с быстрым возвращением к исходным значениям. Наблюдаются при аденоме островков Лангерганса, гипотиреозе, гипофункции коры надпочечников, заболеваниях кишечника и дисбактериозе, гельминтозе.

Осложнения сахарного диабета

Быстрые последствия

Быстрые последствия, как правило, характерны для ИЗСД.

1. **Высокая гипергликемия** – так как практически отсутствует влияние эндогенного инсулина и превалирует влияние глюкагона, адреналина, кортизола, гормона роста.

2. **Глюкозурия** – в результате превышения почечного порога для глюкозы, т.е. концентрации глюкозы в крови, при которой она появляется в моче (около 10,0 ммоль/л). В норме в моче уровень глюкозы 0,8 ммоль/л и до 2,78 ммоль/сут, в других единицах около 0,5 г/сут, при СД количество теряемой глюкозы составляет до 100 г/сут и более.
3. **Преобладание катаболизма** белков над анаболизмом ведет к накоплению продуктов азотистого обмена, в первую очередь, мочевины и ее повышенному выведению. Углеродный скелет аминокислот уходит в глюконеогенез.
4. Глюкоза и мочевина осмотически удерживают воду в просвете почечного канальца и возникает **полиурия**, объем мочи возрастает в 2-3 раза. Активируется центр жажды и начинается полидипсия.
5. Повышенный распад ТАГ в жировой ткани и печени обуславливает аномально высокое окисление жирных кислот и накопление их недоокисленных продуктов – **кетоновых тел**. Это приводит к кетонемии, кетонурии и кетоацидозу. При сахарном диабете концентрация кетоновых тел возрастает в 100-200 раз и достигает 350 мг% (норма 2 мг% или 0,1-0,6 ммоль/л).
6. При полиурии с мочой теряются ионы **натрия** и **калия**, и ионы **бикарбоната**, что усугубляет ацидоз.
7. В результате п.п.4,5,6 возникает **дегидратация** (в тяжелых случаях до 5 л) организма, которая заключается в падении объема крови, приводит к обезвоживанию клеток и их сморщиванию (дряблая кожа, запавшие глаза, мягкие глазные яблоки, сухость слизистых), уменьшению артериального давления. Ацидоз вызывает одышку (дыхание Куссмауля, *Kussmaul*) и дополнительную дегидратацию.
8. Дегидратация неминуемо приводит к **недостаточности кровообращения** в тканях – активируется анаэробный гликолиз, накапливается лактат и в дополнение к кетоацидозу возникает лактоацидоз.
10. Закисление среды ухудшает взаимодействие инсулина с рецепторами, клетки становятся нечувствительными к инсулину – развивается **инсулинорезистентность**.
11. Ацидоз крови уменьшает концентрацию 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. Это, повышая сродство гемоглобина к кислороду, создает **тканевую гипоксию** и усугубляет лактоацидоз.



Быстрые осложнения инсулинзависимого сахарного диабета

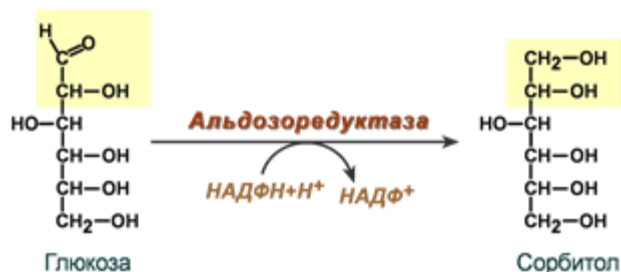
Отдаленные последствия

Характерны для обоих типов СД.

Гипергликемия резко повышает потребление глюкозы инсулиннезависимыми тканями (в частности, клетки артериальных стенок, эндотелий, клетки Шванна, эритроциты, хрусталик и сетчатка глаза, семенники и гломерулярные клетки почек), в них вынужденно активируются особые пути метаболизма глюкозы. Интенсивность последних определяется только доступностью глюкозы:

1. Превращение глюкозы в сорбитол.

Сорбитол плохо проникает через клеточные мембраны, его накопление в цитозоле приводит к осмотическому набуханию клеток и нарушению их функций. Например, возникновение катаракты хрусталика, развитие нейропатий (нарушение осязания) из-за нарушений в клетках Шванна.



Реакция превращения глюкозы в сорбитол

2. Неферментативное **гликозилирование** различных белков, изменение их свойств и активация их синтеза за счет избытка энергии:

- увеличивается синтез гликопротеинов базальной мембраны почечных клубочков, что приводит к окклюзии капилляров и нарушению фильтрации,
- увеличивается синтез гликопротеинов в стекловидном теле и сетчатке глаза, что вызывает отек сетчатки и кровоизлияния,
- гликозилированные белки хрусталика объединяются в крупные агрегаты, рассеивающие свет, что вызывает помутнение хрусталика и **катаракту**,
- гликозилирование гемоглобина в эритроцитах, образование гликозилированного гемоглобина **HbA1C**,
- гликозилирование белков свертывающей системы, что увеличивает **вязкость крови**,
- гликозилирование белков ЛПНП уменьшает их связывание с рецепторами и повышает концентрацию ХС в крови, что вызывает **макроангиопатии** и развитие **атеросклероза** сосудов мозга, сердца, почек, конечностей.
- гликозилирование белков ЛПВП, что усиливает их сродство к рецепторам и быструю элиминацию из кровотока,
- в конечном итоге возникают макроангиопатии, развивается **атеросклероз** сосудов мозга, сердца, почек, конечностей. Характерно в основном для ИНЗСД.

Диагностические критерии сахарного диабета

Выявление сахарного диабета базируется на показателях содержания глюкозы в крови натощак и после нагрузки глюкозой. Нормальное содержание глюкозы в крови натощак составляет 3,3 - 5,5 ммоль/л. **Содержание глюкозы в крови** натощак более 7,8 ммоль/л при повторном определении может служить основанием для установления диагноза сахарного диабета. Согласно исследованиям последних лет, с возрастом содержание глюкозы в крови увеличивается, поэтому пациентам после 60 лет необходимо проводить коррекцию показателей нормы, прибавляя 0,056 ммоль/л за каждый последующий год. У практически здоровых людей престарелого возраста гликемия натощак может варьировать от 4,4 до 8,0 ммоль/л. [2], стр.9]

При повышении уровня глюкозы в крови выше 8,8 ммоль/л появляется **глюкозурия**, которая редко возникает при нормогликемии как следствие снижения порога проходимости почечных канальцев для глюкозы (почечный диабет). Такая глюкозурия может быть первичной (идеопатическая) или вторичной (при заболевании почек). Она отмечается так же у беременных и при синдроме Де Тони - Фанкони - Дебре (ферментная тубулопатия, при которой нарушается реабсорбция глюкозы, аминокислот, фосфатов и бикарбонатов в почечных канальцах).

Когда сахарный диабет сочетается с нефросклерозом, при высокой гликемии, наоборот, выявляется минимальная глюкозурия или её нет вовсе. С возрастом повышается почечный порог для глюкозы, поэтому у больных сахарным диабетом 2 типа компенсацию углеводного обмена лучше контролировать по содержанию глюкозы в крови (гликемия), а не по её экскреции с мочой.

В том случае, если уровень глюкозы в крови натошак ниже 6,7 ммоль/л и клинические проявления отсутствуют, необходимо провести глюкозотолерантный тест (ГТТ).

Условия проведения нагрузки:

Последние 3 дня перед исследованием можно придерживаться свободной диеты с содержанием углеводов более чем 150 г в день и обычной физической активности. Пробу проводят натощак, и перед ней пациент не принимает пищу в течение 8 - 14 часов, пьёт умеренное количество жидкости.

После взятия образцов крови он в течение 5 минут принимает 75 г глюкозы, растворённой в 250 - 300 мл воды. Для детей доза глюкозы - 1,75 г на 1 кг массы тела. Через 2 часа кровь берут повторно.

О нарушенной толерантности к глюкозе по новым рекомендациям свидетельствует повышение содержания глюкозы натощак - в плазме венозной или капиллярной крови - не менее 7,8 ммоль/л; в цельной венозной или капиллярной крови - не менее 6,7 ммоль/л.

Через 2 часа после приёма 75 г глюкозы содержание глюкозы - в плазме венозной крови составляет - 8,9 - 12,2 ммоль/л; - в цельной капиллярной крови - 7,8 - 11,1 ммоль/л [4], стр.128]

Кроме того, как считают эксперты ВОЗ, «нарушенную толерантность к глюкозе» следует считать стадией «нарушенной регуляции глюкозы». Поэтому введено новое понятие «нарушенная гликемия натощак», которая характеризуется уровнем глюкозы в плазменной крови - равен или более 7,8 ммоль/л и через 2 часа не менее 8,9 ммоль/л.

Диагноз сахарного диабета может быть подтверждён определением содержания **гликозилированного (HbA1c) гемоглобина** в крови. В эритроцитах больных диабетом содержится большой процент минорного компонента гемоглобина, в котором содержится глюкоза. Этот неферментативный процесс происходит в течение всей жизни эритроцита (120 дней). HbA1c прямо коррелирует с уровнем глюкозы в крови, составляя 4 - 6 % от общего гемоглобина в крови у практически здоровых лиц, тогда как у страдающих сахарным диабетом уровень этого белка повышен 2 - 3 раза. У больных с первично диагностированным заболеванием содержание HbA1c достигает порой 11,4_2,5 %, а после назначения соответствующей диеты и инсулинотерапии снижается до 5,8_1,2 %. Этот критерий служит для скрининга населения при выявлении нарушений углеводного обмена и для контроля лечения больных диабетом.

Критерии сахарного диабета:

- гликемия выше 11,1 ммоль/л при наличии клинических симптомов диабета;
 - гликемия натощак выше 7,8 ммоль/л, выявляемая не менее 2 раз, или повышенный уровень гликозилированного гемоглобина в крови;
 - гликемия натощак 7,8 ммоль/л или ниже, а через 2 часа после нагрузки глюкозой выше 11,1 ммоль/л.
- Глюкозотолерантный тест не требуется проводить если уровень глюкозы натощак превышает 7,8 ммоль/л.

Для диагностики **кетоацидоза** необходимо определение кетоновых тел в крови и моче. При наличии у больного кетоацидоза (при отсутствии указаний в анамнезе на сахарный диабет) проводится дифференциальный диагноз с лактоацидозом, уреимией, алкогольным кетоацидозом и некоторыми отравлениями. Если кетоновые тела в моче отсутствуют, уровень глюкозы в крови ниже 8 ммоль/л, то причина ацидоза не связана с диабетом.

Для диагностики поздних осложнений сахарного диабета используют различные методы инструментальной диагностики.

Для выявления **диабетической микроангиопатии** используют методы прижизненной биопсии кожи, мышц, желудка, кишечника, почек. Световая микроскопия позволяет обнаружить пролиферацию эндотелия, дистрофические изменения стенок артериол, венул и капилляров. **Диабетическая нейропатия** основывается на

данных обследования больного невропатологом с привлечением при необходимости инструментальных методов, включая электромиографию. Для **диагностики патологии органа зрения** используют определение остроты и поля зрения, исследование глазного дна с определением степени выраженности диабетической ретинопатии. Ранняя диагностика **диабетической нефропатии** достигается путём выявления микроальбуминурии и пункционной биопсии почек.

I. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Сахарный диабет, определение.
2. Биохимический механизм развития сахарного диабета.
3. Типы сахарного диабета.
4. Нарушения обмена веществ при сахарном диабете
5. Диагностические критерии сахарного диабета разных типов.
6. Глюкозотолерантный тест.

II Самостоятельная работа обучающихся:

Составить ментальную карту по теме: «Нарушения обмена веществ при сахарном диабете. Диагностические критерии сахарного диабета разных типов. Типы сахарного диабета. Тест на толерантность к глюкозе.».

III Список используемой литературы:

Основная:

1. Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин «Биологическая химия», Москва, 2007
2. Е.С. Северин «Биохимия», Москва 2003
3. Е.С. Северин «Биохимия с упражнениями и задачами», Москва 2010, «ГЭОТАР - медиа»
4. Ф.С. Дзугоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, С.Г. Дзугоев «Биохимия основных процессов обмена веществ и гормональная регуляция» тестовые задания по курсу биологической химии, Владикавказ 2007
5. Ф.С. Дзугоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, И.В. Можяева, С.Г. Дзугоев, Е.А. Такоева «Руководство к практическим занятиям по биологической химии», в 4 т., Владикавказ 2008

Дополнительная:

1. Е.А. Строев. Биологическая химия, Москва 1986
2. Ленинджер Л. «Биохимия» Москва, 1976
3. Ленинджер Л. «Биохимия». 1986
4. Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов «Биохимия», Москва 2000
5. Гринстейн Б., Гринстейн А. Наглядная биохимия, Москва 2000
6. Элиот В., Элиот Д., Биохимия и молекулярная биология, Москва 2000, стр. 23-36
7. под ред. Д.М. Зубаирова, «Биохимия» тестовые вопросы, «ГЭОТАР - медиа», 2008
8. У. Мак-Мюррей «Основы учения о взаимодействии биохимии с физиологией и патологией», 1980
9. Страйер Л. Биохимия. В 3-х томах. 1984 год
10. Досон и др. Справочник биохимика, 1991
11. Мусил Я., Новикова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах, 2-е изд. 1984 год
12. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека
13. Николаев А. Я. Биологическая химия.

Тема: Микро- и макроангиопатии при сахарном диабете. Молекулярные механизмы развития.

Диабетическая макроангиопатия представляет собой нарушения генерализованного и атеросклеротического характера, которые развиваются в средних или крупных артериях при длительном течении сахарного диабета 1 и 2 типа.

Подобное явление ни что иное, как патогенез, оно становится причиной появления ишемической болезни сердца, также у человека нередко наблюдается артериальная гипертензия, окклюзионные поражения периферических артерий, нарушается мозговое кровообращение.

Диагностируют заболевание путем проведения электрокардиограммы, эхокардиограммы, ультразвуковой доплерографии, исследуются почки, сосуды головного мозга, артерии конечностей.

Лечение заключается в контроле артериального давления, улучшении состава крови, коррекции гипергликемии.

Причины макроангиопатии при сахарном диабете

Когда человек болеет длительное время сахарным диабетом, мелкие капилляры, стенки артерий и вены при воздействии повышенного количества глюкозы начинают разрушаться.

Так происходит сильное истончение, деформация или, наоборот, это уже утолщение кровеносных сосудов. По этой причине нарушается кровоток и обмен веществ между тканями внутренних органов, что приводит к гипоксии или кислородному голоданию окружающих тканей, поражению многих органов диабетика.

- Чаще всего поражению подвергаются крупные сосуды нижних конечностей и сердца, это происходит в 70 процентах случаев. Эти части тела получают наибольшую нагрузку, поэтому сосуды наиболее сильно подвергаются изменению. При диабетической микроангиопатии обычно поражается глазное дно, что диагностируется в виде ретинопатии, это также частые случаи.

- Обычно диабетическая макроангиопатия поражает церебральные, коронарные, почечные, периферические артерии. Это сопровождается стенокардией, инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, диабетической гангреной, реноваскулярной гипертензией. При диффузном поражении кровеносных сосудов в три раза увеличивается риск развития ишемической болезни сердца, инсульта.

- Многие диабетические нарушения приводят к атеросклерозу сосудов. Такое заболевание диагностируют у больных сахарным диабетом людей 1 и 2 типа на 15 лет раньше, чем у здоровых пациентов. Также болезнь у диабетиков способна прогрессировать намного быстрее.

- Заболевание утолщает базальные мембраны средних и крупных артерий, в которых позднее образуются атеросклеротические бляшки. Из-за кальцификации, изъятия и некроза бляшек локально образуются тромбы, закрывается просвет сосудов, в результате у диабетика нарушается кровообращение в пораженной области.

Как правило, диабетическая макроангиопатия поражает венечные, мозговые, висцеральные, периферические артерии, поэтому врачи делают все, чтобы не допустить подобных изменений путем применения профилактических мер.

Особенно велик риск патогенез при гипергликемии, дислипидемии, инсулинорезистентности, ожирении, артериальной гипертензии, повышенной свертываемости крови, эндотелиальной дисфункции, окислительном стрессе, системном воспалении.

Также атеросклероз чаще развивается у курящих людей, при наличии гиподинамии, профессиональных интоксикациях. В зоне риска находятся мужчины более 45 лет и женщины от 55.

Нередко причиной заболевания становится наследственная предрасположенность.

Диабетическая ангиопатия и ее виды

Диабетическая ангиопатия является собирательным понятием, которое представляет собой патогенез и подразумевает нарушение кровеносных сосудов – мелких, крупных и средних.

Такое явление считается результатом позднего осложнения сахарного диабета, которое развивается примерно через 15 лет после того, как появилась болезнь.

Диабетическая макроангиопатия сопровождается такими синдромами, как атеросклероз аорты и коронарных артерий, периферических или церебральных артерий.

- Во время микроангиопатии при сахарном диабете наблюдается ретинопатия, нефропатия, диабетическая микроангиопатия нижних конечностей.

- Иногда при поражении кровеносных сосудов диагностируется универсальная ангиопатия, в ее понятие входит диабетическая микроангиопатия.

Эндоневральная диабетическая микроангиопатия становится причиной нарушения периферических нервов, это в свою очередь вызывает диабетическую нейропатию.

Диабетическая макроангиопатия и ее симптоматика

При атеросклерозе аорты и коронарных артерий, который вызывает диабетическая макроангиопатия нижних конечностей и иных частей тела, у диабетика можно диагностировать ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардию, кардиосклероз.

Ишемическая болезнь сердца в данном случае протекает в нетипичной форме, без боли и в сопровождении аритмии. Такое состояние является очень рискованным, так как может вызвать внезапную коронарную смерть.

Патогенез у диабетиков нередко включает такие постинфарктные осложнения, как аневризм, аритмия, тромбоз, кардиогенный шок, сердечная недостаточность. Если врачи выявили, что причиной инфаркта миокарда является диабетическая макроангиопатия, необходимо сделать все, чтобы инфаркт не повторился, так как риск очень велик.

- Согласно статистике, у диабетиков 1 и 2 типа заболевания в два раза чаще происходит смерть при инфаркте миокарда, чем у людей, не болеющих сахарным диабетом. Около 10 процентов больных страдают атеросклерозом церебральных артерий по причине диабетической макроангиопатии.
- Атеросклероз у диабетиков дает о себе знать путем развития ишемического инсульта или хронической ишемии головного мозга. Если у пациента имеется артериальная гипертензия, риск развития сосудисто-мозгового осложнения возрастает в три раза.
- У 10 процентов больных диагностируется облитерирующее атеросклеротическое поражение периферических сосудов в виде облитерирующего атеросклероза. Диабетическая макроангиопатия сопровождается онемением, зябкостью стоп, перемежающейся хромотой, гипостатическим отеком конечностей.
- У пациента учащаются сильные боли в области мышечных тканей ягодиц, бедер, голени, которые усиливаются при любых физических нагрузках. Если резко нарушается кровоток в дистальном отделе конечности, это приводит к критической ишемии, что в итоге нередко становится причиной некроза тканей стоп и голени в виде гангрены.
- Кожные покровы и подкожная клетчатка могут некротизироваться самостоятельно, без дополнительного механического повреждения. Но, как правило, некроз наступает при предшествующем нарушении кожи – появлении трещин, грибковых поражений, ран.

Когда нарушения кровотока менее выражены, диабетическая макроангиопатия вызывает появление хронических трофических язв при сахарном диабете на ногах.

Как диагностируют диабетическую макроангиопатию

Диагностику проводят для выяснения, насколько сильно поражены коронарные, церебральные и периферические сосуды.

Чтобы определить необходимый метод обследования, пациент должен пройти консультацию у врача.

Осмотр проводит эндокринолог, диабетолог, кардиолог, сосудистый хирург, кардиохирург, невролог.

При диабете 1 и 2 типа назначаются следующие виды диагностики, чтобы выявить патогенез:

- Проводится биохимический анализ крови, чтобы выявить уровень глюкозы, триглицеридов, холестерина, тромбоцитов, липопротеидов. Также проводится анализ крови на свертываемость.
- Обязательно обследуют сердечно-сосудистую систему при помощи электрокардиограммы, суточного мониторинга артериального давления, нагрузочных тестов, эхокардиограммы, ультразвуковой доплерографии аорты, перфузионной сцинтиграфии миокарда, коронарографии, компьютерной томографической ангиографии.
- Неврологическое состояние пациента уточняется при помощи ультразвуковой доплерографии церебральных сосудов, также проводится дуплексное сканирование, ангиография сосудов головного мозга.
- Чтобы оценить состояние периферических кровеносных сосудов, конечности исследуют путем использования дуплексного сканирования, ультразвуковой доплерографии, периферической артериографии, реовазографии, капилляроскопии, артериальной осциллографии.

Лечение диабетической макроангиопатии

Терапия заболевания у диабетиков в первую очередь заключается в оказании мер для замедления прогресса опасного сосудистого осложнения, которое может грозить пациенту инвалидностью или даже смертью.

Трофические язвы верхних и нижних конечностей лечатся под присмотром врача хирурга. В случае острой сосудистой катастрофы проводят соответствующую интенсивную терапию. Также врач может направить на хирургическое лечение, которое заключается в эндартерэктомии, устранении цереброваскулярной недостаточности, ампутации пораженной конечности, если это уже гангрена при сахарном диабете.

Основные принципы терапии связаны с коррекцией опасных синдромов, к которым относятся гипергликемия, дислипидемия, гиперкоагуляция, артериальная гипертония.

- Чтобы компенсировать углеводный обмен у диабетиков, врач назначает инсулинотерапию и регулярный контроль за уровнем сахара в крови. Для этого пациент принимает гиполипидемические препараты — статины, антиоксиданты, фибраты. Дополнительно необходимо следовать специальной лечебной диете и ограничением употребления продуктов с повышенным содержанием животных жиров.
- Когда существует риск развития тромбозомболического осложнения, назначают антиагрегантные препараты — ацетилсалициловую кислоту, дипиридамол, пентоксифиллин, гепарин.
- Гипотензивная терапия в случае выявления диабетической макроангиопатии заключается в достижении и поддержании показателей артериального давления на уровне 130/85 мм рт. ст. С этой целью больной принимает АПФ-ингибиторы, диуретики. Если человек перенес инфаркт миокарда, ему назначаются бета-адреноблокаторы.

Профилактические меры

Согласно статистическим данным, при сахарном диабете 1 и 2 типа из-за сердечно-сосудистого осложнения у пациентов показатели летального исхода составляют от 35 до 75 процентов. У половины таких пациентов смерть наступает при инфаркте миокарда, в 15 процентах случаев причиной становится острая ишемия головного мозга.

Чтобы избежать развития диабетической макроангиопатии, необходимо предпринимать все меры профилактики. Пациент должен регулярно следить за уровнем сахара в крови, измерять артериальное давление, следовать лечебной диете, контролировать собственный вес, выполнять все врачебные рекомендации и максимально отказаться от вредных привычек.

Диабетическая макроангиопатия

Диабетическая макроангиопатия – генерализованные атеросклеротические изменения, развивающиеся в артериях среднего и крупного калибра на фоне длительного течения сахарного диабета. Диабетическая макроангиопатия приводит к возникновению ИБС, артериальной гипертонии, нарушений мозгового кровообращения, окклюзионных поражений периферических артерий. Диагностика диабетической макроангиопатии включает исследование липидного обмена, проведение УЗДГ артерий конечностей, сосудов головного мозга, почек, ЭКГ, ЭхоКГ и др. Основными принципами лечения диабетической макроангиопатии являются коррекция гипергликемии, дислипидемии, контроль АД, улучшение реологических свойств крови.

Диабетическая макроангиопатия – осложнение сахарного диабета, приводящее к преимущественному поражению церебральных, коронарных, почечных и периферических артерий. Клинически диабетическая макроангиопатия выражается в развитии стенокардии, инфаркта миокарда, ишемических инсультов, реноваскулярной гипертонии, диабетической гангрены. Диффузное поражение сосудов имеет определяющее значение в прогнозе сахарного диабета, увеличивая риск развития инсульта и ИБС в 2-3 раза; гангрены конечностей – в 20 раз.

Атеросклероз сосудов, развивающийся при сахарном диабете, имеет ряд специфических особенностей. У диабетиков он возникает на 10-15 лет раньше, чем у лиц, не страдающих нарушением углеводного обмена, и прогрессирует быстрее. Для диабетической макроангиопатии типично генерализованное поражение большинства артерий (венечных, мозговых, висцеральных, периферических). В связи с этим профилактика и коррекция диабетической макроангиопатии приобретает в эндокринологии первостепенное значение.

Причины диабетической макроангиопатии

При диабетической макроангиопатии происходит утолщение базальной мембраны артерий среднего и крупного калибра с образованием на ней атеросклеротических бляшек. Их последующая кальцификация, изъязвление и некроз способствуют локальному образованию тромбов и окклюзии просвета сосудов, что приводит к нарушению кровообращения в определенных областях.

К специфическим факторам риска развития диабетической макроангиопатии при сахарном диабете относят гипергликемию, дислипидемию, инсулинорезистентность, ожирение (особенно по абдоминальному типу), артериальную гипертонию, повышение свертывания крови, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, системное воспаление. Традиционными факторами риска атеросклероза являются курение, профессиональные интоксикации, гиподинамия, возраст (у мужчин старше 45 лет, у женщин – старше 55 лет), наследственность.

Диабетические ангиопатии - собирательное понятие, включающее в себя поражение мелких сосудов - капилляров и прекапиллярных артериол (микроангиопатия), артерий среднего и крупного калибра (макроангиопатии). Диабетические

ангиопатии относятся к поздним осложнениям сахарного диабета, развивающимся в среднем через 10-15 лет после манифестации заболевания.

Диабетическая макроангиопатия может проявляться рядом синдромов: атеросклерозом коронарных артерий и аорты, атеросклерозом церебральных артерий и атеросклерозом периферических артерий. Диабетическая микроангиопатия может включать ретинопатию, нефропатию, микроангиопатию нижних конечностей. Также поражение сосудов может протекать в форме универсальной ангиопатии, сочетающей в себе макро- и микроангиопатию. В свою очередь, эндоневральная микроангиопатия способствует нарушению функции периферических нервов, т. е. развитию диабетической нейропатии.

Симптомы диабетической макроангиопатии

Атеросклероз коронарных артерий и аорты при диабетической макроангиопатии проявляется развитием ишемической болезни сердца с ее острыми (инфаркт миокарда) и хроническими (кардиосклероз, стенокардия) формами. ИБС при сахарном диабете может протекать атипично (по аритмическому или безболевному варианту), повышая тем самым риск внезапной коронарной смерти. Диабетическая макроангиопатия часто сопровождается различными постинфарктными осложнениями: аневризмами, аритмией, тромбозами, кардиогенным шоком, сердечной недостаточностью. При диабетической макроангиопатии крайне высока вероятность развития повторных инфарктов миокарда. Риск смертности от инфаркта у больных с сахарным диабетом в 2 раза выше, чем у лиц, не страдающих диабетом.

Атеросклероз церебральных артерий, обусловленный диабетической макроангиопатией, встречается у 8 % пациентов. Он может проявляться хронической ишемией головного мозга или ишемическим инсультом. Вероятность сосудисто-мозговых осложнений сахарного диабета повышается в 2-3 раза при наличии артериальной гипертензии.

Облитерирующим атеросклеротическим поражением периферических сосудов (облитерирующий атеросклероз) страдает 10% пациентов с сахарным диабетом. Клинические проявления диабетической макроангиопатии в данном случае включают онемение и зябкость стоп, перемежающуюся хромоту, гипостатический отек конечностей, сильную боль в мышцах голени, бедер, иногда ягодиц, которая усиливается при любой физической нагрузке. При резком нарушении кровотока в дистальных отделах конечности развивается критическая ишемия, вследствие чего может наступить некроз тканей голени и стопы (гангрена). Некроз кожи и подкожной клетчатки может возникнуть без дополнительных механических повреждающих воздействий, однако чаще происходит на фоне предшествующего нарушения целостности кожи (при педикюре, трещинах стопы, грибковом поражении кожи и ногтей и др.). При менее выраженных нарушениях кровотока при диабетической макроангиопатии развиваются хронические трофические язвы.

Диагностика диабетической макроангиопатии призвана выяснить степень поражения коронарных, церебральных и периферических сосудов. Для определения алгоритма обследования организуются консультации эндокринолога, диабетолога, кардиолога, сосудистого хирурга, кардиохирурга, невролога. Исследование биохимического профиля крови включает определение уровня гликемии (глюкозы крови), показателей липидного спектра (холестерина, триглицеридов, липопротеидов), тромбоцитов, коагулограммы.

Обследование сердечно-сосудистой системы при диабетической макроангиопатии предусматривает регистрацию ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и АД, нагрузочные тесты (тредмил-тест, велоэргометрию), ЭхоКГ, УЗДГ аорты, перфузионную скинтиграфию миокарда (для выявления скрытой ишемии), коронарографию, КТ-ангиографию.

Уточнение неврологического статуса проводится с помощью УЗДГ и дуплексного сканирования церебральных сосудов, ангиографии сосудов головного мозга. Для оценки состояния периферического сосудистого русла при диабетической макроангиопатии проводится УЗДГ и дуплексное сканирование сосудов конечностей, периферическая артериография, реовазография, капилляроскопия, артериальная осциллография.

Лечение диабетической макроангиопатии

Лечение диабетической макроангиопатии направлено на замедление прогрессирования опасных сосудистых осложнений, грозящих больному инвалидизацией или гибелью. Основными принципами терапии диабетической макроангиопатии являются коррекция синдромов гипергликемии, дислипидемии, гиперкоагуляции, артериальной гипертензии.

С целью достижения компенсации углеводного обмена пациентам с диабетической макроангиопатией показана инсулинотерапия под контролем уровня глюкозы крови. Коррекция нарушений углеводного обмена достигается за счет назначения гиполлипидемических препаратов (статинов, антиоксидантов, фибратов), а также диеты, ограничивающей поступление животных жиров.

При повышенном риске тромбозов целесообразно назначение антиагрегантных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, дипиридамола, пентоксифиллина, гепарина и др.). Целью гипотензивной терапии при диабетической макроангиопатии является достижение и поддержание целевого уровня АД - 130/85 мм рт. ст. Для этого предпочтительно назначение АПФ-ингибиторов (каптоприла), диуретиков (фуросемида, спиронолактона, гидрохлоротиазида); пациентам, перенесшим инфаркт - бета-адреноблокаторов (атенолола и др.).

Лечение трофических язв конечностей осуществляется под наблюдением хирурга. При острых сосудистых катастрофах проводится соответствующая интенсивная терапия. По показаниям выполняется хирургическое лечение (АКШ, оперативное лечение цереброваскулярной недостаточности, эндалтерэктомия, ампутация конечности и др.).

Прогноз и профилактика диабетической макроангиопатии

Летальность от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом достигает 35-75%. Из них примерно в половине случаев гибель наступает от инфаркта миокарда, в 15% - от острой ишемии головного мозга. Залогом профилактики диабетической макроангиопатии является поддержание оптимального уровня глюкозы крови и АД, соблюдение диеты, контроль за весом, отказ от вредных привычек, выполнение всех врачебных рекомендаций.

Что такое диабетическая макроангиопатия: описание проявлений при сахарном диабете

Большинство больных сахарным диабетом имеют всевозможные сопутствующие заболевания, которые ухудшают состояние человека и влияют на все сосуды и органы. Одним из таких недугов является диабетическая ангиопатия.

Сущность этого заболевания заключается в том, что поражаются вся сосудистая система. Если повреждаются только сосуды мелкие, то болезнь классифицируется, как диабетическая микроангиопатия.

Если же атаке подвергаются только крупные сосуды системы, болезнь называется диабетическая макроангиопатия. Но это не единственная проблема, которая может возникнуть у больного сахарным диабетом. При ангиопатии нарушениям подвергается и гомеостаз.

Характерные признаки диабетической микроангиопатии

При рассмотрении основных признаков микроангиопатии, выделяется три главных фактора, именуемые триадой Вирхова-Синако. В чем же заключаются эти признаки?

- Стенки сосудов претерпевают изменения.
- Нарушается свертываемость крови.
- Скорость движения крови снижается.

В результате усиленной деятельности тромбоцитов и увеличения плотности крови, она становится более вязкой. Здоровые сосуды имеют специальную смазку, не позволяющую крови прилипнуть к стенкам. Это обеспечивает правильный кровоток.

Нарушенные сосуды не могут вырабатывать эту смазку, так и происходит замедление движения крови. Все эти нарушения приводят не только к разрушению сосудов, но и к образованию микротромбов.

В процессе развития сахарного диабета подобного рода трансформации охватывают еще большее количество сосудов. Зачастую главной зоной поражения являются:

- органы зрения;
- миокард;
- почки;
- периферическая нервная система;
- кожные покровы.

Следствием этих нарушений, как правило, являются:

- нейропатия;
- диабетическая нефропатия;
- кардиопатия;
- дерматопатия.

Но первые симптомы появляются в нижних конечностях, что вызвано нарушением работы кровеносных сосудов в этой области. Регистрация таких случаев примерно 65%.

Некоторые медики склонны утверждать, что микроангиопатия не является отдельным заболеванием, то есть это симптом сахарного диабета. Кроме того, они считают, что микроангиопатия – это следствие нейропатии, которая наступает прежде.

Другие ученые уверяют, что нейропатию вызывает ишемия нерва, и с поражением сосудов данный факт не связан. По этой теории нейропатию вызывает сахарный диабет, а микроангиопатия не имеет к ней никакого отношения.

Но существует еще и третья теория, приверженцы которой утверждают, что нарушение нервной функции даст сбой в работе кровеносных сосудов.

Диабетическая микроангиопатия делится на несколько видов, которые обусловлены степенью поражения нижних конечностей.

- При нулевой степени повреждения кожных покровов на теле человека отсутствуют.
- Первый уровень – на коже есть небольшие изъязвы, но они не имеют воспалительных процессов и узко локализованы.
- На втором уровне появляются более заметные поражения кожи, которые могут углубляться так, что повреждают сухожилия и кости.
- Третий уровень характеризуется язвами на коже и первыми признаками отмирания тканей на ногах. Такие осложнения могут протекать в совокупности с воспалительными процессами, инфекциями, отеками, гиперемией, абсцессами и остеомиелитом.
- На четвертом уровне начинает развиваться гангрена одного или сразу нескольких пальцев.
- Пятый уровень – вся стопа, либо ее большая часть поражается гангреной.

Характерные особенности макроангиопатии

Основным фактором высокой смертности больных при сахарном диабете является диабетическая макроангиопатия. Именно макроангиопатия чаще всего наступает у пациентов-диабетиков.

В первую очередь поражаются крупные сосуды нижних конечностей, в результате чего страдают коронарные и церебральные артерии.

Макроангиопатия может развиваться в процессе увеличения скорости развития атеросклеротической болезни. Заболевание делится на несколько стадий развития.

- На первом этапе в утренние часы у больного наблюдается повышенная утомляемость, чрезмерная потливость, слабость, сонливость, чувство холода в конечностях и их небольшое онемение. Это сигнализирует о компенсации в периферическом кровообращении.
- На второй стадии у человека начинают неметь ноги, он сильно мерзнет, поверхность ногтей начинает нарушаться. Иногда на этом этапе появляется хромота. Затем возникают болевые ощущения в конечностях, как при ходьбе, так и в состоянии покоя. Кожа становится бледной и тонкой. Наблюдаются нарушения в работе суставов.
- Последний этап – это гангрена при сахарном диабете стопы, пальцев и голени.

Как лечить ангиопатию

Макро- и микроангиопатия при сахарном диабете лечится приблизительно одинаково. Самое первое, что должен сделать пациент, привести обменные процессы организма в нормальное состояние. Следует восстановить углеводный обмен, ведь именно гипергликемия является основной причиной развития атеросклероза сосудов.

Не менее важен в процессе лечения контроль над состоянием липидного обмена. Если уровень содержания липопротеидов с низкими показателями плотности вдруг повысился, а уровень триглицеридов, наоборот, снизился, это говорит о том, что пора включать в лечение лекарственные препараты гиполипидического назначения.

Речь идет о статинах, фибратах и антиоксидантах. Макро- и микроангиопатия при сахарном диабете лечится с обязательным включением терапевтических препаратов метаболического действия, например, триметазидина.

Подобные медикаменты способствуют процессу окисления глюкозы в миокарде, что происходит вследствие окисления жирных кислот. В период лечения обеих форм заболевания пациентам назначают антикоагулянты.

Это препараты, способствующие рассасыванию тромбов в кровотоке и ослаблению функции тромбоцитов при диагнозе макроангиопатия.

Благодаря этим веществам кровь не приобретает густую консистенцию и не создаются условия для закупоривания сосудов. К антикоагулянтам относятся:

- Ацетилсалициловая кислота.
- Тиклид.
- Вазапостан.
- Гепарин.
- Дипиридамол.

Важно! Поскольку при сахарном диабете почти всегда присутствует гипертоническая болезнь, то необходимо назначение препаратов, нормализующих артериальное давление. Если же этот показатель в норме, его все равно рекомендуется постоянно контролировать.

При сахарном диабете оптимальными значениями являются цифры 130/85 мм ртутного столба. Подобные меры контроля помогут своевременно предотвратить развитие нефропатии и ретинопатии, значительно сократить риск инсульта и инфаркта.

Среди данных препаратов выделяют антагонисты каналов кальция, ингибиторы и прочие лекарственные вещества. Во время лечения необходимо нормализовать показатели вегетативного гомеостаза. Для этого врачи назначают средства, повышающие деятельность сорбитолдегидрогеназы. Не менее важно провести мероприятия, способствующие антиоксидантной защите.

Конечно, лучше всего не допустить болезнь изначально. Для этого нужно вести правильный образ жизни и постоянно следить за своим здоровьем. Но если признаки сахарного диабета все-таки появились, следует немедленно обратиться в медицинское учреждение.

Современные методы лечения диабета и профилактическая поддержка помогут человеку избежать таких страшных последствий, как макро- и микроангиопатия.

Симптомы диабетической микроангиопатии

Многие больные сахарным диабетом страдают от множества сопутствующих заболеваний, ухудшающих их состояние, влияя на все органы и сосуды. К одному из таких заболеваний относят диабетическую ангиопатию. Ее сущность заключается в том, что повреждаются все кровеносные сосуды. Если повреждены только мелкие сосуды, то это диабетическая микроангиопатия. В том случае, если в процессе нарушения работы кровеносных сосудов пострадали только крупные сосуды, то это диабетическая макроангиопатия. Такие повреждения не являются единственной проблемой больного. Помимо этого, при ангиопатии нарушается гомеостаз.

Особенности диабетической микроангиопатии

Если рассматривать главные особенности микроангиопатии, то выделяют три фактора, которые называют триадой Вирхова-Синако.

Эти признаки таковы:

- Процесс, при котором изменяются стенки сосудов.
- Процесс, при котором нарушается свертываемость крови.
- Снижение скорости движения крови. Из-за усиления активности тромбоцитов и повышения плотности кровь становится более вязкой. Более того, при правильном кровотоке и работе сосудов стенки сосудов имеют специальную смазку, которая не позволяет крови прилипнуть к ним. Нарушение в структуре стенок сосудов может вызвать проблемы с выработкой этого смазочного материала.

Все представленные факторы приводят к тому, что не только разрушаются сосуды, но и появляются микротромбы.

Подобные трансформации в процессе развития болезни начинают влиять на все большее количество сосудов. Чаще всего основной зоной поражения являются глаза, почки, миокард, кожные покровы, периферийная нервная система. Данные процессы приводят к развитию кардиопатии, нефропатии, нейропатии, дерматопатии и других нарушений. Первыми симптомами являются нарушения в работе кровеносных сосудов нижних конечностей. Это происходит приблизительно в 65% случаев.

Некоторые ученые-медики склоняются к мысли, что микроангиопатию не стоит выделять как отдельное заболевание и она является симптомом сахарного диабета. Более того, они считают, что, перед тем как наступает этот синдром, сначала проявляется нейропатия, которая приводит к микроангиопатии. Другие ученые считают, что именно ишемия нерва вызывает нейропатию и это не связано с поражением кровеносных сосудов. В данной теории нейропатия является последствием сахарного диабета, которое не имеет отношения к процессам, вызванным микроангиопатией. Третья группа ученых выдвигает гипотезу, что если нарушилась работа нервов, то и кровеносные сосуды начинают давать сбой в работе.

По уровню поражения нижних конечностей выделяют следующие виды диабетической микроангиопатии:

- Нулевой уровень, при котором нет повреждений кожных покровов человека.
- Первый уровень, когда есть некоторые изъяны на кожном покрове, но они узко локализованы и не имеют никаких воспалительных процессов.
- Второй уровень, при котором образуются более глубокие поражения кожи. Они, в свою очередь, могут углубляться до такой степени, что повреждают кости и сухожилия.
- Третий уровень, при котором наблюдаются язвы на коже и начало отмирания тканей на нижних конечностях. Такие осложнения могут протекать вместе с инфекциями, воспалительными процессами, отеками, абсцессами, гиперемией и остеомиелитом.
- Четвертый уровень заболевания, когда развивается гангрена одного и нескольких пальцев. Этот процесс может начаться не с пальцев, а со стороны стопы.
- Пятый уровень болезни, когда поражается гангреной большая часть стопы либо вся стопа полностью.

Особенности развития диабетической макроангиопатии

Диабетическая макроангиопатия является основным фактором смертности больных сахарным диабетом. Чаще всего у пациентов наступает именно такое осложнение, как макроангиопатия. Сначала подвергаются поражению крупные кровеносные сосуды нижних конечностей. В первую очередь страдают церебральные и коронарные артерии. Такое заболевание может развиваться, когда начинается процесс увеличения скорости развития атеросклероза.

Можно выделить несколько стадий развития макроангиопатии. Сначала проявляются ограниченность движений в утреннее время суток, повышенная утомляемость, сонливость и слабость, чувство холода в конечностях, повышенная потливость и некоторое онемение конечностей. Это симптомы компенсации в периферическом кровообращении. Затем наступает вторая стадия, когда человек может сильно замерзать, у него немеют ноги, нарушается поверхность ногтей. На этой стадии может появиться хромота. Потом могут возникать болевые ощущения как при движении, так и в спокойном состоянии. Появляются судороги, кожа бледнеет и становится более тонкой. Нарушается работа суставов. На последней стадии развивается гангрена на стопе, пальцах и голени.

Лечение ангиопатии при сахарном диабете

При диабетической микро- и макроангиопатии принципы лечения приблизительно схожи. В первую очередь необходимо приводить обменные процессы в нормальное здоровое состояние. Очень важно восстановить углеводный обмен, потому что именно гипергликемия может повлиять на развитие процессов атеросклероза.

Второй принцип в процессе лечения данных заболеваний — это контролирование всех данных о липидном обмене. Если повысился уровень содержания липопротеидов, которые имеют низкие показатели плотности, и снизился уровень триглицеридов, то необходимо применять в лечении лекарственные средства с гиполипидемическим назначением. К ним относятся антиоксиданты, фибраты и статины.

Во время лечения макро- и микроангиопатии при сахарном диабете обязательно применяются лекарственные средства, которые имеют метаболическое воздействие. К таким препаратам относят триметазидин. Препараты подобного рода могут способствовать процессу глюкозного окисления в миокарде. Это происходит за счет окисления жирных кислот.

В период лечения микро- и макроангиопатии при сахарном диабете прописывают такие препараты, которые способствуют рассасыванию тромбов в крови и ослабляют функции тромбоцитов. Это необходимо, для того чтобы кровь не была слишком густой по своей консистенции и не создавала закупоривание кровеносных сосудов. К таким препаратам относят тиклид, ацетилсалициловую кислоту, гепарин, дипиридамол, вазапрантан и некоторые другие.

Также необходимо употребление препаратов, которые могут нормализовать уровень артериального давления. Если он в норме, то необходимы контроль и мониторинг данного показателя. Оптимальным уровнем в данных условиях будет считаться 130 на 85 мм рт. ст. Такие меры предосторожности способствуют предупреждению развития ретинопатии и нефропатии. Более того, это поможет не подвергнуться риску возникновения инфаркта или инсульта. Среди препаратов, которые способствуют нормализации давления, выделяют ингибиторы, антагонисты каналов кальция и прочие средства.

В процессе лечения важно привести в норму показатели вегетативного гомеостаза. Для этого необходимо использовать средства, которые смогут повысить деятельность сирбитолдегидрогеназы. Важно провести мероприятия, которые способствуют антиоксидантной защите.

I. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Диабетическая микро-, макроангиопатия, основные причины.
2. Диабетическая ангиопатия и ее виды.
3. Молекулярные механизмы развития микро- и макроангиопатии при сахарном диабете.
4. Основные клинические признаки микро-, макроангиопатии.
5. Основные направления лечения данной патологии.

II Самостоятельная работа обучающихся:

Составить ментальную карту по теме: «Микро- и макроангиопатии при сахарном диабете. Молекулярные механизмы развития».

III Список используемой литературы:

Основная:

1. Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин «Биологическая химия», Москва, 2007
2. Е.С. Северин «Биохимия», Москва 2003
3. Е.С. Северин «Биохимия с упражнениями и задачами», Москва 2010, «ГЭОТАР - медиа»

4. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, С.Г.Дзугкоев «Биохимия основных процессов обмена веществ и гормональная регуляция» тестовые задания по курсу биологической химии, Владикавказ 2007
5. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, И.В. Можаяева, С.Г. Дзугкоев, Е.А.Такоева «Руководство к практическим занятиям по биологической химии», в 4 т., Владикавказ 2008

Дополнительная:

1. Е.А.Строев. Биологическая химия, Москва 1986
2. Ленинджер Л. «Биохимия» Москва, 1976
3. Ленинджер Л. «Биохимия».1986
4. Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов «Биохимия», Москва 2000
5. Гринштейн Б., Гринштейн А. Наглядная биохимия, Москва 2000
6. Элиот В., Элиот Д., Биохимия и молекулярная биология, Москва 2000, стр. 23-36
7. под ред. Д.М. Зубаирова, «Биохимия» тестовые вопросы, «ГЭОТАР - медиа», 2008
8. У. Мак-Мюррей «Основы учения о взаимодействии биохимии с физиологией и патологией», 1980
9. Страйер Л. Биохимия. В 3-х томах. 1984 год
10. Досон и др. Справочник биохимика, 1991
11. Музил Я., Новикова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах, 2-е изд. 1984 год
12. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека
13. Николаев А. Я. Биологическая химия.

3. Гормоны мозгового вещества надпочечников: адреналин и норадреналин.

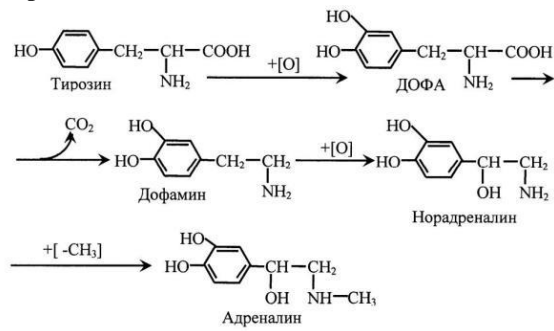


Рис. 8. Синтез адреналина

В мозговом веществе надпочечников вырабатываются адреналин и норадреналин. Они образуются из аминокислоты тирозина (рис. 8).

Биохимические особенности адреналина и норадреналина

- 1. Наибольшая секреция адреналина наблюдается при стрессе и физической нагрузке
- 2. На адреналин и норадреналин организм реагирует очень быстро.
- 3. Адреналин и норадреналин готовят организм к выполнению быстрой и интенсивной работы.
- 4. Адреналин может действовать через β - и через α -рецепторы. Норадреналин действует в основном на α -рецепторы.
- 5. Мозговое вещество надпочечников секретирует в кровь как адреналин, так и норадреналин. Вне мозгового вещества надпочечников адреналин нигде не образуется. Норадреналин образуется еще в окончаниях симпатических нервов (является медиатором симпатической нервной системы).

В норме только очень небольшая часть адреналина выделяется с мочой (1-5 %). Это количество столь мало, что не обнаруживается обычными лабораторными методами, поэтому считается, что в норме адреналин в моче отсутствует.

Распад адреналина и норадреналина происходит в печени (рис. 9). При этом образуются метоксинорадреналин глюкуронид и метоксиадреналин глюкуронид, составляющие 30 % от всех продуктов распада адреналина и норадреналина, а остальное количество приходится на ванилилминдальную кислоту (ВМК), которая используется для диагностики.

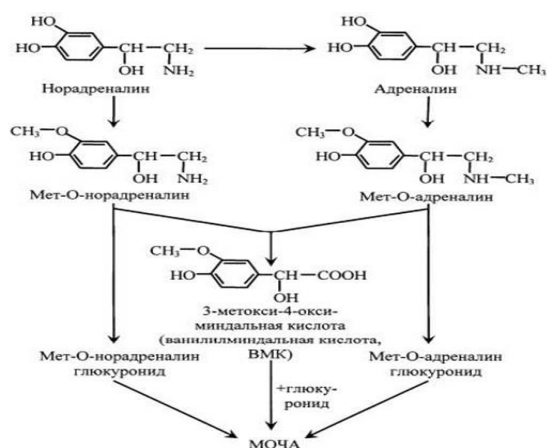
Главные ткани-мишени для адреналина - печень, мышцы, жировая ткань и сердечно-сосудистая система.

В печени гормон увеличивает распад гликогена до глюкозы и повышает её концентрацию в крови.

В мышцах адреналин является стимулятором распада гликогена до глюкозо-6-фосфата, который не может выйти из клетки в кровь, а утилизируется по пути гликолиза с образованием молочной кислоты. Таким образом, в отличие от печени, при распаде гликогена в мышцах никогда не образуется свободная глюкоза.

В жировой ткани гормон увеличивает распад жира до жирных кислот, что сопровождается повышением их концентрации в крови.

Действие адреналина на сердечно-сосудистую систему проявляется в том, что он увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, повышает артериальное давление, сужает артериолы кожи, слизистых оболочек и приносящие артериолы клубочков почек (поэтому при стрессе наблюдаются бледность и анурия - прекращение образования мочи), но расширяет сосуды сердца, мышц и внутренних органов. Действуя через систему кровообращения, адреналин затрагивает практически все функции всех органов, в результате чего мобилизуются силы организма для противодействия стрессовым ситуациям.



Кроме указанных эффектов, адреналин расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, кишечника, тела мочевого пузыря, но сокращает сфинктеры желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, мышцы, поднимающие волосы на коже, расширяет зрачок.

Патология: Состояния, связанные с гипофункцией мозгового вещества надпочечников, не описаны. Гиперфункция этой структуры возникает при опухоли феохромоцитоме.

Содержание адреналина в крови увеличивается в 500 и более раз. Наблюдается повышение артериального давления, в крови резко увеличивается концентрация жирных кислот и глюкозы. В моче появляется адреналин и глюкоза (в норме в моче они не определяются обычными методами), значительно увеличивается содержание ВМК.

I. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Какие гормоны относятся к гормоны мозгового вещества надпочечников.
2. Адреналин, его биологическая роль.
3. Синтез адреналина.
4. Норадреналин, его биологическая роль.
5. Синтез норадреналина.

II Самостоятельная работа обучающихся:

Составить ментальную карту по теме: «Гормоны мозгового вещества надпочечников: адреналин и норадреналин.».

III Список используемой литературы:

Основная:

1. Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин «Биологическая химия», Москва, 2007
2. Е.С. Северин «Биохимия», Москва 2003
3. Е.С. Северин «Биохимия с упражнениями и задачами», Москва 2010, «ГЭОТАР - медиа»
4. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, С.Г. Дзугкоев «Биохимия основных процессов обмена веществ и гормональная регуляция» тестовые задания по курсу биологической химии, Владикавказ 2007
5. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, И.В. Можаяева, С.Г. Дзугкоев, Е.А. Такоева «Руководство к практическим занятиям по биологической химии», в 4 т., Владикавказ 2008

Дополнительная:

1. Е.А. Строев. Биологическая химия, Москва 1986
2. Ленинджер Л. «Биохимия» Москва, 1976
3. Ленинджер Л. «Биохимия». 1986
4. Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов «Биохимия», Москва 2000
5. Гринштейн Б., Гринштейн А. Наглядная биохимия, Москва 2000
6. Элиот В., Элиот Д., Биохимия и молекулярная биология, Москва 2000, стр. 23-36

7. под ред. Д.М. Зубаирова, «Биохимия» тестовые вопросы, «ГЭОТАР - медиа», 2008
8. У. Мак-Мюррей «Основы учения о взаимодействии биохимии с физиологией и патологией», 1980
9. Страйер Л. Биохимия. В 3-х томах. 1984 год
10. Досон и др. Справочник биохимика, 1991
11. Мусил Я., Новикова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах, 2-е изд. 1984 год
12. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека
13. Николаев А. Я. Биологическая химия.

Тема: Химическая структура и биологическое действие гормонов щитовидной железы. Гипертиреоз: биохимические основы ведущих симптомов.

Щитовидная железа играет исключительно важную роль в обмене веществ. Об этом свидетельствуют резкое изменение основного обмена, наблюдаемое при нарушениях деятельности щитовидной железы, а также ряд косвенных данных, в частности обильное ее кровоснабжение несмотря на небольшую массу (20–30 г). Щитовидная железа состоит из множества особых полостей – фолликулов, заполненных вязким секретом – коллоидом. В состав коллоида входит особый йодсодержащий гликопротеин с высокой мол. Массой – порядка 650000 (5000 аминокислотных остатков). Этот гликопротеин получил название йодтиреоглобулина. Он представляет собой запасную форму тироксина и трийодтиронина – основных гормонов фолликулярной части щитовидной железы.

Помимо этих гормонов (биосинтез и функции которых будут рассмотрены ниже), в особых клетках – так называемых парафолликулярных клетках, или С-клетках щитовидной железы, синтезируется гормон пептидной природы, обеспечивающий постоянную концентрацию кальция в крови. Он получил название «кальцитонин». Впервые на существование кальцитонина, обладающего способностью поддерживать постоянный уровень кальция в крови, указал в 1962 г. Д. Копп, который ошибочно считал, что этот гормон синтезируется паращитовидными железами. В настоящее время кальцитонин не только выделен в чистом виде из ткани щитовидной железы животных и человека, но и полностью раскрыта 32-членная аминокислотная последовательность, подтвержденная химическим синтезом. Ниже приведена первичная структура кальцитонина, полученного из щитовидной железы человека:

Первичная структура кальцитонина, полученного из щитовидной железы человека

Кальцитонин человека содержит дисульфидный мостик (между 1-м и 7-м аминокислотными остатками) и характеризуется N-концевым цистеином и C-концевым пролинамидом. Кальцитонины быка, овцы, свиньи и лососевых рыб мало отличаются друг от друга как по структуре и концевым аминокислотам, так и по гипокальциемической активности. Биологическое действие кальцитонина прямо противоположно эффекту паратгормона: он вызывает подавление в костной ткани резорбтивных процессов и соответственно гипокальциемию и гипофосфатемию. Таким образом, постоянство уровня кальция в крови человека и животных обеспечивается главным образом паратгормоном, кальцитриолом и кальцитонином, т.е. гормонами как щитовидной и паращитовидных желез, так и гормоном – производным витамина D₃. Это следует учитывать при хирургических лечебных манипуляциях на данных железах.

Химическая природа гормонов фолликулярной части щитовидной железы выяснена в деталях сравнительно давно. Считается установленным, что все йодсодержащие гормоны, отличающиеся друг от друга содержанием йода, являются производными L-тиронина, который синтезируется в организме из аминокислоты L-тирозина.

L-тиронин, L-тироксин, L-3,5,3'-трийодтиронин, L-3,3'-дийодтиронин

Из L-тиронина легко синтезируется гормон щитовидной железы тироксин, содержащий в 4 положениях кольцевой структуры йод. Следует отметить, что гормональной активностью наделены 3,5,3'-трийодтиронин и 3,3'-дийодтиронин, также открытые в щитовидной железе. Биосинтез гормонов щитовидной железы регулируется тиротропином – гормоном гипоталамуса (см. ранее).

В настоящее время еще полностью не изучены ферментные системы, катализирующие промежуточные стадии синтеза этих гормонов, и природа фермента, участвующего в превращении йодидов в свободный йод (2IД₂), необходимый для йодирования 115 остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина. Последовательность реакций, связанных с синтезом гормонов щитовидной железы, была расшифрована при помощи радиоактивного йода [1311]. Было показано, что введенный меченый йод прежде всего обнаруживается в молекуле моноидтирозина, затем - дийодтирозина и только потом – тироксина. Эти данные позволяли предположить, что моноид- и дийодтирозины являются предшественниками тироксина. Однако известно также, что включение йода осуществляется не на уровне свободного тироксина, а на уровне полипептидной цепи тиреоглобулина в процессе его постсинтетической модификации в фолликулярных клетках. Дальнейший гидролиз тиреоглобулина под действием протеиназ и пептидаз приводит к образованию как свободных аминокислот, так и к освобождению йодтиронинов, в частности тироксина, последующее депонирование которого способствует образованию трийодтиронина. Эта точка зрения

кажется более правдоподобной с учетом универсальности постсинтетической химической модификации при биосинтезе биологически активных веществ в организме.

Катаболизм гормонов щитовидной железы протекает по двум направлениям: распад гормонов с освобождением йода (в виде йодидов) и дезаминирование (отщепление аминогруппы) боковой цепи гормонов. Продукты обмена или неизменные гормоны экскретируются почками или кишечником. Возможно, что некоторая часть неизмененного тироксина, поступая через печень и желчь в кишечник, вновь всасывается, пополняя резервы гормонов в организме.

Биологическое действие гормонов щитовидной железы распространяется на множество физиологических функций организма. В частности, гормоны регулируют скорость основного обмена, рост и дифференцировку тканей, обмен белков, углеводов и липидов, водно-электролитный обмен, деятельность ЦНС, пищеварительного тракта, гемопоэз, функцию сердечнососудистой системы, потребность в витаминах, сопротивляемость организма инфекциям и др. Точкой приложения действия тиреоидных гормонов, как и всех стероидов (см. далее), считается генетический аппарат. Специфические рецепторы – белки – обеспечивают транспорт тиреоидных гормонов в ядро и взаимодействие со структурными генами, в результате чего увеличивается синтез ферментов, регулирующих скорость окислительно-восстановительных процессов. Естественно поэтому, что недостаточная функция щитовидной железы (гипофункция) или, наоборот, повышенная секреция гормонов (гиперфункция) вызывает глубокие расстройства физиологического статуса организма.

Гипофункция щитовидной железы в раннем детском возрасте приводит к развитию болезни, известной в литературе как кретинизм. Помимо остановки роста, специфических изменений кожи, волос, мышц, резкого снижения скорости процессов обмена, при кретинизме отмечаются глубокие нарушения психики; специфическое гормональное лечение в этом случае не дает положительных результатов.

Недостаточная функция щитовидной железы в зрелом возрасте сопровождается развитием гипотиреоидного отека, или микседемы (от греч. *muxa* – слизь, *oedema* – отек). Это заболевание чаще встречается у женщин и характеризуется нарушением водно-солевого, основного и жирового обмена. У больных отмечаются слизистый отек, патологическое ожирение, резкое снижение основного обмена, выпадение волос и зубов, общие мозговые нарушения и психические расстройства. Кожа становится сухой, температура тела снижается; в крови повышено содержание глюкозы. Гипотиреозидизм сравнительно легко поддается лечению препаратами щитовидной железы.

Следует отметить еще одно поражение щитовидной железы – эндемический зоб. Болезнь обычно развивается у лиц, проживающих в горных местностях, где содержание йода в воде и растениях недостаточно. Недостаток йода приводит к компенсаторному увеличению массы ткани щитовидной железы за счет преимущественного разрастания соединительной ткани, однако этот процесс не сопровождается увеличением секреции тиреоидных гормонов. Болезнь не приводит к серьезным нарушениям функций организма, хотя увеличенная в размерах щитовидная железа создает определенные неудобства. Лечение сводится к обогащению продуктов питания, в частности поваренной соли, неорганическим йодом.

Повышенная функция щитовидной железы (гиперфункция) вызывает развитие гипертиреоза, известного в литературе под названием «зоб диффузный токсический» (болезнь Грейвса, или базедова болезнь). Резкое повышение обмена веществ сопровождается усиленным распадом тканевых белков, что приводит к развитию отрицательного азотистого баланса. Наиболее характерным проявлением болезни считается триада симптомов: резкое увеличение числа сердечных сокращений (тахикардия), пучеглазие (экзофтальм) и зоб, т.е. увеличенная в размерах щитовидная железа; у больных отмечаются общее истощение организма, а также психические расстройства.

При гиперфункции щитовидной железы и, в частности, токсическом зобе показано оперативное удаление всей железы или введение ^{131}I (β - и γ -излучение частично разрушает ткань железы) и антагонистов тироксина, тормозящих синтез тиреоидных гормонов. К подобным веществам относятся, например, тиомочевина, тироурацил (или метилтиоурацил).

Тиомочевина, тироурацил и метилтиоурацил

Снижают функцию щитовидной железы тиоцианат и вещества, содержащие аминокбензольную группу, а также микродозы йода. Механизм действия антигипертиреозных веществ окончательно не выяснен. Возможно, они оказывают ингибирующее действие на ферментные системы, участвующие в биосинтезе тиреоидных гормонов. Диффузный токсический зоб, или аутоиммунный гипертироз – заболевание, обусловленное избыточной секрецией тиреоидных гормонов диффузно увеличенной щитовидной железой. Это наиболее частое заболевание, которое проявляется синдромом тиротоксикоза и на долю которого приходится до 80% всех его случаев. В литературе довольно часто используют как синонимы термины “диффузный токсический зоб” и “тиротоксикоз”, или “гипертироз”. Однако эти понятия неоднозначны. Термин “тиротоксикоз” применим к патологическому состоянию, клинические и биохимические проявления которого связаны с избытком содержания тиреоидных гормонов в крови. К тиротоксикозу относятся также состояния, при которых имеются клинические и биохимические проявления избыточного содержания тиреоидных гормонов в крови без учета генеза повышения их уровня. Термин “гипертироз” правомерен в тех случаях, когда высокое содержание тиреоидных гормонов в крови является следствием повышенной их секреции.

Тиротоксикоз (гипертироз) – синдром, наличие которого связано с повышенным содержанием тиреоидных гормонов в крови, что встречается при различных заболеваниях или экзогенном избыточном поступлении тиреоидных гормонов. Тиротоксикоз наблюдается при диффузном токсическом зобе, многоузловом токсическом зобе, тиротоксической аденоме, подостром тироидите (первые 1-2 недели), послеродовом (немом) тироидите, аутоиммунном тироидите (гипертиреоидная его фаза – “хаситоксикоз”), тироидите, развившимся после экспозиции ионизирующей радиации, тиротропином, синдроме нерегулируемой секреции ТТГ, фолликулярном раке щитовидной железы и его метастазах, эктопированном зобе (струма яичника), избыточном приеме йода (йод-базедова болезнь), трофобластических опухолях, секретирующих хорионический гонадотропин, ятрогенном и “искусственном или условном” тиротоксикозе.

Применение чувствительных методов определения ТТГ в сыворотке крови (третье поколение методов определения) позволило предложить термин “субклинический гипертироз”. Это состояние определяется как субнормальное (ниже нижней границы нормы) или “угнетенное” содержание ТТГ при нормальном уровне Т3 и Т4 в сыворотке крови. Однако следует иметь в виду, что снижение содержания ТТГ в сыворотке крови может быть вызвано другими причинами (применение глюкокортикоидов, различные хронические заболевания, нарушение функции гипофиза и др.). Основанием для диагноза субклинического гипертироза служит, как указано выше, выявление низкого содержания ТТГ при определении его уровня с помощью высокочувствительных методов. Многочисленные публикации отмечают, что субклинический гипертироз может встречаться при многоузловом токсическом зобе, тиротоксической аденоме. При выявлении такого состояния рекомендуется та же терапия, что и при лечении диффузного токсического зоба. По нашему мнению, необходима большая осторожность для установления такого диагноза и особенно назначения соответствующей терапии. Необходимо, во-первых, полностью исключить возможность угнетения секреции ТТГ под влиянием экзогенных и других причин. Во-вторых, перед окончательным решением о соответствующем диагнозе следует повторить лабораторное исследование уровня перечисленных гормонов. В-третьих, следует иметь в виду, что снижение ТТГ при нормальном значении тиреоидных гормонов в крови может быть при таких заболеваниях щитовидной железы, при которых сохраняется интактной система обратной связи регуляции синтеза и секреции гормонов щитовидной железы.

Диффузный токсический зоб чаще встречается у женщин, однако у мужчин это заболевание чаще сочетается с офтальмопатией или претибиальной микседемой. Офтальмопатия и претибиальная микседема встречаются не более чем у 5% лиц с диффузным токсическим зобом.

Этиология и патогенез. Диффузный токсический зоб – аутоиммунное заболевание и развивается у лиц с наследственной предрасположенностью. По мнению одних авторов, он наследуется аутосомно-рецессивным, по мнению других – аутосомно-доминантным путем. Вероятнее всего имеет место многофакторный (полигенный) тип наследования.

Длительное время к ведущим этиологическим факторам, вызывающим развитие этого заболевания, относили инфекцию и психическую травму. Предполагалось, что влияние ЦНС на повышение функции щитовидной железы опосредуется через гипоталамус и усиление секреции ТТГ. Однако нормальный или сниженный уровень этого гормона в сыворотке крови таких больных и нормальная гистологическая структура передней доли гипофиза (отсутствие гиперплазии тиротрофов) свидетельствуют, что повышенная функция щитовидной железы при этом заболевании обусловлена другим механизмом.

За последние 20-25 лет были получены экспериментальные и клинические данные, показывающие, что диффузный токсический зоб имеет аутоиммунные механизмы развития и относится к болезням, при которых выявляется иммунологическая недостаточность (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тироидит и идиопатическая

тромбоцитопеническая пурпура, миастения /*myasthenia gravis*/, ревматические заболевания, хронический гепатит, аутоиммунный орхит, неспецифический язвенный колит и др.). У родственников лиц, страдающих заболеваниями щитовидной железы (диффузный токсический зоб, идиопатическая микседема, аутоиммунный тиреоидит), при обследовании выявляется повышение титра антител к различным компонентам щитовидной железы, а также антител к другим органоспецифическим антигенам (желудка, надпочечников, яичника и др.) по сравнению с лицами, не страдающими заболеваниями щитовидной железы. Генетические исследования показывают, что если один из монозиготных близнецов болен диффузным токсическим зобом, то для другого риск заболевания составляет 60%; в случае дизиготных пар этот риск равен лишь 9%.

Изучение антигенов гистосовместимости (HLA-антигенов) показало, что чаще всего диффузный токсический зоб сочетается с носительством HLA-B8. F.C. Grumet и соавт. (1974) впервые показали, что у больных с диффузным токсическим зобом ген HLA-B8 встречался почти в 2 раза чаще по сравнению с практически здоровыми лицами. В последующем эти данные были подтверждены и другими исследователями. Изучение локуса D в системе гистосовместимости у больных диффузным токсическим зобом показало, что наличие HLA-Dw3 и HLA-DR3 увеличивает риск заболевания в 3,86 и 5,9 раза соответственно по сравнению с наличием HLA-B8. Исследования последних лет позволили установить наиболее частое сочетание диффузного токсического зоба с генами HLA – DQA1*0501 (T. Yanagawa и соавт., 1993).

При диффузном токсическом зобе в сочетании с офтальмопатией выявлено увеличение частоты генов HLA-B8, HLA-Cw3 и HLA-DR3. Носительство последнего сопряжено с увеличением относительного риска развития офтальмопатии в 3,8 раза.

Первой работой, показавшей иммунный генез диффузного токсического зоба, было сообщение Адамса и Пурвеса (1956), которые установили, что у больных с диффузным токсическим зобом в сыворотке крови содержится вещество, способное стимулировать функцию щитовидной железы белых мышей в течение более длительного времени, чем это наблюдается под влиянием ТТГ. За это его действие оно было названо ЛАТС (LATS – long-acting thyroid stimulator). Однако прошло более 5 лет, прежде чем этот факт привлек внимание клиницистов и физиологов и явился толчком к проведению многочисленных исследований по выяснению структуры ЛАТС, механизма его действия и наличия в сыворотке крови при различной патологии щитовидной железы.

Было установлено, что ЛАТС является иммуноглобулином с мол. м.150 кД. Изучение уровня ЛАТС в сыворотке крови больных с диффузным токсическим зобом показало, что повышенный уровень ЛАТС наблюдается лишь у 45-50%, а при сочетании диффузного токсического зоба с экзофтальмом и претибиальной микседемой – у 80-90%. Оказалось, что уровень ЛАТС в сыворотке крови не коррелировал ни с тяжестью тиротоксикоза, ни с выраженностью офтальмопатии. Эти данные позволили усомниться в том, что только один ЛАТС ответствен за развитие диффузного токсического зоба, и стимулировали исследования, результатом которых в свою очередь явились новые методы определения тиростимулирующих антител (см. "Диагностика заболеваний щитовидной железы").

В основе всех существующих методов определения тиростимулирующих антител лежит их способность комплексоваться с рецептором к ТТГ. Ген рецептора к ТТГ локализуется на 14-й хромосоме (14q31) и кодирует полипептид, состоящий из 764 аминокислот. Апопротеиновый кор рецептора ТТГ имеет мол. м. 84,5 кД. Рецептор ТТГ имеет 7 трансмембранных фрагментов. Внеклеточный фрагмент рецептора способен комплексоваться с ТТГ и тиростимулирующими антителами. Рецептор ТТГ является гликопротеидом, содержащим 30% углеводов и 10% нейраминовой кислоты, наличие которой необходимо для комплексования ТТГ с рецептором. Взаимодействие ТТГ с олигосахаридным компонентом рецептора вызывает конформационные изменения гормона, ведущие к транслокации α-субъединицы ТТГ внутрь мембраны с активацией G-белка, активации аденилатциклазы и последующих серий реакций, характерных для действия ТТГ. Кроме того, у человека ТТГ активирует фосфолипазу С рецептора, результатом чего является повышение образования диацилглицерина и инозитолтрифосфата, являющихся также вторичными мессенджерами и принимающими участие в механизмах биологического действия ТТГ.

Механизм действия различных тиростимулирующих антител и ТТГ на рецептор ТТГ в некоторых аспектах одинаков (схема 22).

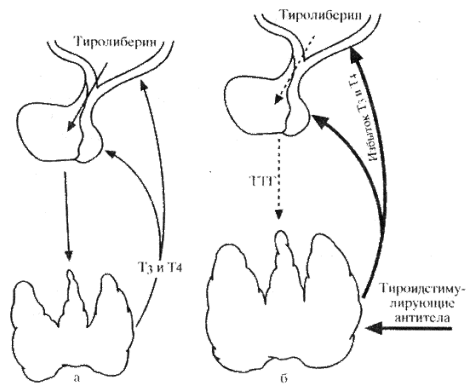


Схема 22. Регуляция функции щитовидной железы в норме (а) и при диффузном токсическом зобе (б).

Стимулирующее действие ЛАТС, ЛАТС-протектора, стимулятора щитовидной железы человека опосредуется через повышение образования количества цАМФ и далее путем увеличения биосинтеза и высвобождения тиреоидных гормонов, т.е. через тот же механизм, который известен для действия ТТГ. Как показали исследования E. Laurent и соавт. (1991), тиреоидстимулирующие антитела не влияют на активирование фосфолипазы С, а только стимулируют аденилатциклазу и образование цАМФ. Тем не менее исследования на клетках яичника китайского хомячка с рекомбинантным рецептором ТТГ продемонстрировали, что в этих условиях тиреоидстимулирующие антитела активировали как аденилатциклазу, так и фосфолипазу С (J. Van Sande и соавт., 1992), вызывая такие же конформационные изменения рецептора, как и при действии ТТГ.

Иммуноглобулины, угнетающие связывание ТТГ с рецептором, выявляются у некоторых больных с аутоиммунной (отечной) офтальмопатией при эутиреоидном и гипотиреоидном состоянии. Как указывалось выше, в отдельных случаях отсутствует взаимосвязь между уровнем антител к рецептору ТТГ и функциональной активностью щитовидной железы. Это несоответствие между уровнем тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов в крови и функциональным состоянием щитовидной железы, вероятно, можно объяснить наличием иммуноглобулинов, оказывающих как стимулирующее действие на функцию щитовидной железы, так и не обладающих такими свойствами. По этим свойствам антитела к рецептору ТТГ можно разделить на два типа: стимулирующие аденилатциклазу и не стимулирующие, которые, взаимодействуя со щитовидной железой, блокируют рецептор, и такая щитовидная железа становится рефрактерной к действию ТТГ. Такой тип антител (ТТГ-ингибирующий или ТТГ-антагонистический тип) приводит к снижению биосинтеза тиреоидных гормонов и развитию гипотироза.

При диффузном токсическом зобе и особенно при аутоиммунном тиреоидите в щитовидной железе выявляется лимфоидная инфильтрация. Лимфоциты и плазматические клетки продуцируют антитела, часть которых взаимодействует с рецептором ТТГ, а возможно, и с другими структурами мембраны и лишь после этого – с рецепторами к ТТГ. Только часть образовавшихся антител попадает в лимфатическое и кровяное русло. Выявляются они различными методами исследования (см. выше).

Тиреоидстимулирующие иммуноглобулины принадлежат к классу G. При обработке протеолитическими ферментами этих антител удалось установить, какая часть молекулы отвечает за связывание ТТГ с рецепторами и какая – за стимулирующее действие на щитовидную железу.

К настоящему времени антиген, к которому при диффузном токсическом зобе образуются тиреоидстимулирующие антитела, не установлен. Однако показано, что образование тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов лимфоцитами, взятыми от больных с диффузным токсическим зобом, стимулируется гомогенатами нормальной щитовидной железы человека.

Таким образом, наличие в сыворотке крови больных различных тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов не объясняет полностью патогенез диффузного токсического зоба. Надо полагать, что в механизме его развития, помимо гуморального иммунитета, большое место занимают нарушения клеточно-опосредованного иммунитета.

Установлено, что при диффузном токсическом зобе значительно снижена супрессорная активность мононуклеарных клеток периферической крови, подобно тому, как это имеет место у больных системной красной волчанкой. У больных

аутоиммунным тиреоидитом и раком щитовидной железы супрессорная функция лимфоцитов не была изменена по сравнению с группой практически здоровых лиц. Сниженная супрессорная функция лимфоцитов у больных с диффузным токсическим зобом не восстанавливается до уровня, наблюдаемого в группе практически здоровых лиц даже после достижения у них эутиреоидного состояния в результате применения тиростатических препаратов. Эта сниженная активность Т-супрессоров является врожденным специфическим нарушением у лиц, предрасположенных к развитию этого заболевания.

В соответствии с теорией Вольпе (1978), аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб) развиваются в организме, имеющем дефект в системе “иммунологического выживания”. В этих условиях выживают и пролиферируют Т-лимфоциты, возникающие в результате спонтанной мутации и обладающие способностью реагировать с органоспецифическими антигенами (антигены щитовидной железы), т.е. появляются форбидные (“запрещенные”) клоны Т-лимфоцитов. Это обусловлено снижением другой субпопуляции Т-лимфоцитов Т-супрессоров, количество которых у больных диффузным токсическим зобом снижено. Некоторые из этих Т-лимфоцитов ведут себя как Т-помощники (хелперы) и, взаимодействуя с В-лимфоцитами, способствуют образованию ими органоспецифических антител. В одном случае такие подтипы Т- и В-лимфоцитов вовлечены в образование иммуноглобулинов, не оказывающих стимулирующего влияния на функцию щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит), в другом – в образование иммуноглобулинов, способных оказывать такое действие (диффузный токсический зоб).

Кроме того, Т-лимфоциты могут непосредственно участвовать в цитотоксических процессах (цитотоксические Т-лимфоциты) или продуцировать низкомолекулярные вещества – лимфокины, опосредующие иммунный ответ, например, фактор, подавляющий миграцию лейкоцитов, секретируемый Т-лимфоцитами при условии повторного контакта их с антигеном, к которому ранее эти лимфоциты были сенсibilизированы. К лимфокинам относятся также и другие специфические белки: интерлейкины, интерферон, фактор некроза опухолей, которые принимают, как показано исследованиями последних лет, непосредственное участие в механизмах иммунного ответа.

Имуноглобулины сыворотки крови больных с диффузным токсическим зобом и офтальмопатией могут вызывать у экспериментальных животных экзофтальм в отличие от иммуноглобулинов больных, у которых диффузный токсический зоб протекает без офтальмопатии (R. Stienne и соавт., 1976). Эти и другие данные послужили основанием для вывода о том, что диффузный токсический зоб и аутоиммунная (отечная) офтальмопатия являются двумя различными аутоиммунными заболеваниями, которые могут развиваться у одного и того же больного. Кроме того, антиген щитовидной железы больных диффузным токсическим зобом и антиген из ретроорбитальных мышц больных офтальмопатией в случае применения их в пробе на угнетение (ингибцию) миграции лейкоцитов проявляют себя по-разному.

Образующийся на мембране тироцита комплекс антиген-антитело-комплемента обладает цитотоксическими свойствами, что приводит к повреждению щитовидной железы. Клетки-убийцы (киллеры, К-клетки), взаимодействуя с клетками-мишенями, которые прореагировали с иммуноглобулинами, осуществляют деструкцию этих клеток. Возникает как бы замкнутая патологическая цепная реакция, конечным результатом которой является в одном случае диффузный токсический зоб, в другом – аутоиммунный тиреоидит. Роль аутоиммунных механизмов в развитии диффузного токсического зоба подтверждается сочетанием заболевания с носительством антигенов HLA-B8 и HLA-Dw3 и HLA-DR3, которые располагаются на шестой хромосоме рядом с геном, отвечающим за иммунореактивность организма.

Проведенные к настоящему времени многочисленные исследования по уточнению механизма патогенеза диффузного токсического зоба позволили получить данные, проливающие свет на патогенез диффузного токсического зоба, которые объясняют лишь отдельные звенья, но не весь механизм образования антител к рецептору ТТГ.

Как отмечалось выше, наличие врожденной недостаточности антигенспецифических Т-супрессоров создает нарушение равновесия между субпопуляциями Т-лимфоцитов и условия, при которых происходит нерегулируемый синтез тиреоидстимулирующих антител. Этому способствует нарушенная реакция угнетения миграции макрофагов и лимфоцитов, наблюдаемая у больных диффузным токсическим зобом.

А. Weetman и соавт. (1985) считают, что первичный дефект имеется в тироцитах, способных экспрессировать антигены II класса (HLA-DR), активируя таким образом Т-хелперы с последующим образованием тиреоидстимулирующих антител.

Однако не исключено, что экспрессия генов HLA-DR является вторичной в ответ на образование лимфоцитами интерлейкина-2.

Еще в 1974 г. N.K. Jerne и соавт. высказали предположение о том, что первичное наличие антител (иммуноглобулинов) к антигенам щитовидной железы приводит к инициации образования вторичных антител – антиидиотипических антител, которые комплексируются с рецептором ТТГ и оказывают стимулирующее влияние на функцию щитовидной железы. Такие антиидиотипические антитела, комплексируясь с рецептором ТТГ, опосредуют (осуществляют) связывание как ТТГ, так и тиростимулирующих антител.

Инициации образования антител к рецептору ТТГ могут способствовать некоторые бактерии, в частности, *Yersinia enterocolitica*, которая обладает способностью специфически комплексоваться с ТТГ (M. Weiss и соавт. 1983). Было показано, что помимо *Yersinia enterocolitica*, другие бактерии, например, микоплазма (J. Sack и соавт. 1989), также имеют белковую структуру (ТТГ-подобный рецептор), которая способна комплексоваться с ТТГ, что и инициирует образование антител к рецептору ТТГ. Не исключено, что перечисленные бактерии способны взаимодействовать с ТТГ рецептором и инициировать образование соответствующих антител лишь при участии макрофагов и лимфокинов, секретируемых этими макрофагами.

В литературе, посвященной диффузному токсическому зобу, неоднократно подчеркивалась роль психической травмы, эмоционального стресса в развитии заболевания. Многолетние наблюдения позволили В. Г. Баранову (1977) сформулировать представление о нейроциркуляторной дистонии как предстadium диффузного токсического зоба. Нейроциркуляторная или вегетососудистая дистония является самостоятельным заболеванием, имеет ряд симптомов (раздражительность, общую слабость, быструю утомляемость, сердцебиение и др.), которые присутствуют при легком тиротоксикозе. Однако патогенетически это два самостоятельных заболевания. Более того, проведенные в различных странах эпидемиологические исследования не подтверждают того, что эмоциональный стресс может играть этиологическую роль в развитии диффузного токсического зоба.

И все же следует иметь в виду, что при стрессе повышается секреция гормонов мозгового вещества надпочечников (адреналин и норадреналин), которые, как известно, увеличивают скорость синтеза и секреции тиреоидных гормонов. С другой стороны, стресс активирует гипоталамо-гипофизарную систему, усиливает секрецию кортизола, ТТГ, что может служить триггером – пусковым моментом в механизме развития диффузного токсического зоба. По мнению большинства исследователей, эмоциональный стресс участвует в развитии диффузного токсического зоба путем влияния на иммунную систему организма. Установлено, что эмоциональный стресс приводит к атрофии вилочковой железы, снижает образование антител, уменьшает концентрацию интерферона в сыворотке крови, повышает предрасположенность к инфекционным заболеваниям, увеличивает частоту аутоиммунных заболеваний и рака.

Симпатическая нервная система, имеющая адренергические рецепторы на капиллярах, тесно соприкасающихся с мембранами фолликулов щитовидной железы, может принимать участие в изменении биогенных аминов или изменять отдельные белки, являющиеся компонентами мембраны. В организме с нарушенной иммунной системой такие повторные изменения могут вызывать различные аутоиммунные реакции.

Нельзя исключить роль различных вирусов, которые, взаимодействуя с белками мембраны тироцита и образуя иммунные комплексы, могут стимулировать синтез антител к макрокомплексу “вирус-антитела к нему-мембрана тироцита” или, нарушая структуру белка отдельных участков мембраны, изменяют таким образом ее антигенные свойства. Выше отмечалась роль микоплазмы и *Yersinia enterocolitica* в инициации образования антител к рецептору ТТГ. И в том, и в другом случае вирус или бактерии являются триггером аутоиммунной реакции. Патогенез диффузного токсического зоба представлен на схеме 23.

Клиническая картина. Больные с диффузным токсическим зобом предъявляют жалобы на общую слабость, повышенную раздражительность, нервозность и легкую возбудимость, нарушение сна, иногда бессонницу, потливость, плохую переносимость повышенной температуры окружающей среды, сердцебиения, иногда боли в области сердца колющего или сжимающего характера, повышенный аппетит и, несмотря на это, похудание, диарею.

Щитовидная железа диффузно увеличена, но степень ее увеличения часто не соответствует тяжести заболевания. Как правило, у мужчин при выраженной клинической форме диффузного токсического зоба щитовидная железа увеличена незначительно, пальпируется с трудом, так как увеличение происходит в основном за счет боковых долей железы, которые плотно прилегают к трахее. В большинстве случаев железа диффузно увеличена до II-III степени, плотная при пальпации, что может создавать впечатление узлового зоба, особенно при несимметричном ее увеличении. Кровоснабжение железы повышено, и при надавливании на нее фонендоскопом прослушивается систолический шум.

Существует несколько классификаций степени увеличения щитовидной железы. В нашей стране широко применяется классификация, предложенная О. В. Николаевым в 1955 г. и незначительно модифицированная в последующем (О. В. Николаев, 1966). В соответствии с этим различают:

0-щитовидная железа не пальпируется;

I степень – пальпаторно определяется увеличение перешейка щитовидной железы;

II степень – пальпаторно определяются увеличенные боковые доли щитовидной железы;

III степень – визуально определяется увеличение щитовидной железы (“толстая шея”);

IV степень – значительное увеличение щитовидной железы (зоб ясно виден);

V степень – зоб огромных размеров.

I и II степень относят к увеличению щитовидной железы, а III-V степень увеличения щитовидной железы является собственно зобом.

Наряду с этим до последнего времени применялась и классификация, предложенная ВОЗ. В соответствии с этой классификацией различают следующие степени увеличения щитовидной железы: 0-щитовидная железа не пальпируется; Ia-щитовидная железа отчетливо пальпируется, но визуально не определяется; Ib-щитовидная железа пальпируется и определяется визуально в положении с запрокинутой головой; II-щитовидная железа определяется визуально при нормальном положении головы; III- зоб виден на расстоянии; IV- очень большой зоб.

В 1992 г. эта классификация была пересмотрена и предложено различать: 0 – зоб не виден и не пальпируется; I степень – на шее пальпируется образование, соответствующее увеличенной щитовидной железе, смещаемое при глотании, но не видимое при нормальном положении шеи; при этом в щитовидной железе может пальпироваться один или несколько узлов, даже при неувеличенной щитовидной железе; II степень – щитовидная железа пальпируется и отчетливо видна при нормальном положении головы.

Развитие клинических признаков диффузного токсического зоба связано с избыточной секрецией тироидных гормонов и их влиянием на различные органы и ткани, в частности, с повышением образования тепла (калоригенное действие), увеличением потребления кислорода, что отчасти связано с разобщением окислительного фосфорилирования. Большинство эффектов избытка тироидных гормонов опосредуется через симпатическую нервную систему: тахикардия, тремор пальцев рук, языка, всего туловища (симптом телеграфного столба), потливость, раздражительность, чувство беспокойства и страха (рис. 19, см. вклейку).

Нарушения сердечно-сосудистой деятельности проявляются в виде тахикардии (пульс даже в период ночного сна более 80 в минуту), повышения систолического и снижения диастолического артериального давления (увеличение пульсового давления), приступов мерцательной аритмии, появления ее постоянной формы с развитием сердечной недостаточности. Тоны сердца громкие, на верхушке сердца прослушивается систолический шум. Сосуды кожи расширены (компенсаторная реакция для отдачи тепла), в связи с чем она теплая на ощупь, влажная. Помимо этого, на коже у некоторых больных выявляется витилиго, гиперпигментация складок кожи, особенно в местах трения (шея, поясница, локоть и др.), крапивница, следы расчесов (зуд кожи, особенно при присоединении поражения печени), на коже головы

– алопеция (локальное выпадение волос). Сердечно-сосудистые изменения обусловлены действием избытка тироидных гормонов на сердечную мышцу, что приводит к нарушению многих внутриклеточных процессов (разобщение окислительного фосфорилирования и др.), формированию синдрома тиротоксического сердца.

При обследовании на ЭКГ, помимо синусовой тахикардии, может выявляться синусовая аритмия, высокий вольтаж зубцов, ускорение или замедление предсердно-желудочковой проводимости, отрицательный или двухфазный зубец Т, мерцательная аритмия.

У лиц пожилого возраста тиротоксикоз может проявляться исключительно приступами мерцательной аритмии, что представляет определенную трудность для диагностики заболевания. В межприступный период у таких больных общее состояние остается удовлетворительным и число сердечных сокращений может быть в пределах нормы. При этом клинические проявления сердечной недостаточности плохо поддаются лечению препаратами наперстянки. Исследование функции щитовидной железы, определение уровня тироидных гормонов в крови, проведение пробы с тиролиберином или угнетением с ТЗ помогает своевременной диагностике диффузного токсического зоба у лиц старшего и пожилого возраста.

Повышенное образование тепла вследствие повышения обмена веществ под влиянием тироидных гормонов приводит к повышению температуры тела: больные отмечают постоянное чувство жара, ночью спят под одной простыней (симптом простыни).

Отмечается повышенный аппетит (у лиц пожилого возраста аппетит может быть снижен), жажда, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, диарея, умеренное увеличение печени, а в некоторых случаях даже незначительно выраженная желтуха. При обследовании выявляются повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови и избыточная задержка сульфобромфталейна. Больные худеют. В тяжелых случаях не только исчезает подкожный жировой слой, но и уменьшается объем мышц. Развивается мышечная слабость как следствие не только изменения мышц (катаболизм белка), но и поражения периферической нервной системы. При этом заболевании выявляется слабость мышц проксимальных отделов конечностей (тиротоксическая миопатия). Сравнительно редко развивается тиротоксический периодический паралич, который может продолжаться от нескольких минут до нескольких часов и даже дней. Более часто это состояние встречается у японских и китайских больных, страдающих диффузным токсическим зобом. В патогенезе его определенная роль отводится снижению концентрации калия в сыворотке крови. Прием препаратов калия иногда приводит к прерыванию этих симптомов и предупреждает появление новых приступов.

Глубокие сухожильные рефлексы повышены, выявляются тремор вытянутых пальцев рук, гиперкинезия (суетливость), у детей – хореоподобные подергивания. Иногда тремор рук настолько выражен, что больным с трудом удается застегнуть пуговицы, изменяется почерк и характерен симптом “блюдца” (при нахождении в руке пустой чашки на блюде издается дребезжащий звук как результат мелкого тремора кистей рук).

Под влиянием тироидных гормонов наблюдаются изменения в костной системе. У детей происходит ускорение роста. Катаболическое действие гормонов приводит к потере белка костной ткани (матрица кости), что проявляется остеопорозом. Боли в области спины и в костях имеют “остеопоротическое” происхождение.

Нарушения функции ЦНС проявляются раздражительностью, беспокойством, повышенной возбудимостью, лабильностью настроения, потерей способности концентрировать внимание (больной переключается с одной мысли на другую), расстройств сна, иногда депрессия и даже психические реакции. Истинные психозы встречаются редко.

Нарушения функции половых желез проявляются в виде олиго- или аменореи, снижением фертильности. У мужчин появляется гинекомастия как следствие нарушения обмена половых гормонов в печени и изменения соотношения эстрогенов и андрогенов. Снижаются либидо и потенция. Кроме того, проведенные нами исследования (М.И. Балаболкин и Т.В. Мохорт, 1983) показали, что у больных диффузным токсическим зобом имеется гиперпролактинемия, которая коррелирует с нарушениями функции половых желез.

Жажда и полиурия могут быть симптомами диабета в том случае, если у больного до заболевания была нарушена толерантность к глюкозе, а избыток тиреоидных гормонов способствует декомпенсации углеводного обмена вплоть до развития явного сахарного диабета.

При диффузном токсическом зобе в большинстве случаев имеются характерные изменения (блеск глаз и др.) со стороны глаз. Глазные щели расширены, что создает впечатление гневного, удивленного или испуганного взгляда. Широко расширенные глазные щели часто создают впечатление наличия экзофтальма. Однако экзофтальм характерен для офтальмопатии, которая нередко сочетается с диффузным токсическим зобом. Характерно редкое мигание (симптом Штельвага), пигментация век (симптом Еллинека), как правило, при длительном и тяжелом течении заболевания.

При взгляде вниз между верхним веком и радужной оболочкой появляется участок склеры (симптом Грефе). При взгляде вверх также обнаруживается участок склеры между нижним веком и радужкой (симптом Кохера). Нарушение конвергенции глазных яблок (симптом Мебиуса). При взгляде прямо иногда выявляется полоска склеры между верхним веком и радужной оболочкой (симптом Дельримпля). Развитие этих симптомов связано с усилением тонуса гладких мышечных волокон, участвующих в поднимании верхнего века, которые иннервируются симпатической нервной системой.

Аутоиммунная офтальмопатия – самостоятельное аутоиммунное заболевание, представляющее собой комплексное поражение тканей орбиты и сопровождающееся инфильтрацией, отеком и пролиферацией ретробульбарных мышц, клетчатки и соединительной ткани. В течение десятков лет офтальмопатия описывалась под названием отечного экзофтальма, злокачественного экзофтальма, нейродистрофического экзофтальма, орбитопатии, эндокринного экзофтальма, тиротоксического экзофтальма и др. Различные приведенные названия отражают попытку связать патогенез офтальмопатии с перечисленными состояниями. Лишь в последние годы удалось получить убедительные доказательства в пользу аутоиммунного генеза офтальмопатии. Аутоиммунная офтальмопатия может встречаться как самостоятельное, независимое от тиротоксикоза заболевание, в сочетании с диффузным токсическим зобом или с претибиальной микседемой. Описаны многочисленные сочетания аутоиммунной офтальмопатии с аутоиммунным тиреоидитом, протекающим с нормальной или пониженной функцией щитовидной железы. По данным различных авторов, частота аутоиммунной офтальмопатии в сочетании с диффузным токсическим зобом составляет от 5 до 20%. Применение для диагностики аутоиммунной офтальмопатии УЗИ, компьютерной или МР-томографии показало, что аутоиммунная офтальмопатия в различной степени ее проявления встречается более часто, чем считалось раньше, и ее распространенность составляет до 40-50% у больных, страдающих диффузным токсическим зобом.

Аутоиммунная офтальмопатия чаще встречается у мужчин, причем у лиц белой расы она встречается, по данным различных авторов, в 4-6 раз чаще, чем у азиатских индейцев, проживающих в тех же районах. Показано, что использование радиоактивного йода для лечения диффузного токсического зоба удваивает частоту развития аутоиммунной офтальмопатии, в то время как хирургическое лечение или медикаментозная терапия диффузного токсического зоба не являются факторами риска развития аутоиммунной офтальмопатии. Аутоиммунную офтальмопатию следует отличать от глазных симптомов, описанных выше и являющихся частью синдрома тиротоксикоза.

Характерным для аутоиммунной офтальмопатии является наличие экзофтальма и кроме этого больные предъявляют характерные жалобы на боли в глазных яблоках, ощущение “песка в глазах”, слезотечение, светобоязнь. Постоянно выявляются отечность век, инъекция сосудов склеры и новообразование сосудов (плохой прогностический признак). Как правило, экзофтальм при аутоиммунной офтальмопатии несколько асимметричный, может быть односторонним, сочетается с отеком, инфильтрацией век и конъюнктивитом (рис 20, см. вклейку). Отсутствует параллелизм в течении диффузного токсического зоба и офтальмопатии.

В норме протрузия глазного яблока составляет 16-19 мм. Различают три степени офтальмопатии, при которых протрузия глазного яблока увеличивается на 3-4 мм, 5-7 мм и свыше 8 мм соответственно. Американская ассоциация по заболеваниям щитовидной железы предлагает изменения глаз при диффузном токсическом зобе подразделять на следующие классы: “0” – отсутствие каких-либо изменений; 1-й класс – только ретракция верхнего века, которая достаточно выражена при наличии тиротоксикоза и спонтанно исчезает при эутиреоидном состоянии; 2-й класс – к указанным выше изменениям присоединяется отек мягких тканей (периорбитальный отек), иногда с отеком и

покраснением конъюнктивы; 3-й класс – к перечисленным симптомам присоединяется экзофтальм и протрузия глазного яблока увеличивается на 3-4 мм; 4-й класс – увеличение протрузии глазного яблока на 5-7 мм по сравнению с нормой и вовлечение в воспалительный патологический процесс глазных мышц; 5-й класс – из-за выраженного экзофтальма в патологический процесс вовлекается роговица (кератит); 6-й класс – из-за изменений на глазном дне и вовлечения в процесс зрительного нерва наблюдается снижение остроты зрения.

Таким образом, в последней классификации к собственно офтальмопатии следует отнести классы 3-6, тогда как классы 0-2 следует относить к глазным симптомам тиротоксикоза.

При значительной офтальмопатии (III степени) глазные яблоки выступают из орбит, веки и конъюнктив отечны, воспалены, развивается кератит вследствие постоянного высыхания роговицы и ее изъязвления, что может приводить к развитию “бельма” и снижению зрения вплоть до полной слепоты.

Изменения при аутоиммунной офтальмопатии преимущественно наблюдаются в мышцах глазницы, а также в слезных железах и ретробульбарной жировой клетчатке. Вовлекаются в патологический процесс все структурные элементы орбиты. Выявляется местная лимфатическая инфильтрация и интерстициальный отек, особенно мышц, объем которых увеличивается в 7-10 раз по сравнению с нормой. Увеличение вследствие этого объема орбиты приводит к появлению экзофтальма. Изменения в начальном периоде развития офтальмопатии характеризуются преимущественно явлениями инфильтрации перечисленных тканей, а при длительном течении аутоиммунной офтальмопатии в пораженных тканях развиваются уже необратимые явления фиброза. Последний приводит к ограничению движений глазного яблока, прогрессированию экзофтальма, ухудшению зрения вследствие венозного застоя в сосудах сетчатки.

Описаны случаи окклюзии центральной вены сетчатки, нейропатия глазного нерва, а также потеря зрения вследствие механического сдавления глазного нерва отечной, увеличенной в объеме ретробульбарной клетчаткой. В.И. Мазуров и др. (1991) при обследовании с помощью компьютерной томографии выявили несколько вариантов патологических изменений в орбите: а) преимущественное увеличение объема глазодвигательных мышц, б) преимущественное увеличение объема ретробульбарной клетчатки, названное ими смешанный тип изменений, при котором выявляется увеличение почти в одинаковой степени и мышц, и клетчатки. Обследование орбит с помощью УЗИ выявляет увеличение протяженности ретробульбарного пространства, утолщение прямых глазодвигательных мышц и увеличение их акустической плотности. Ю.Т. Фишкина (1985) подчеркивает, что основным эхографическим признаком, отличающим стадию фиброза от инфильтративной стадии, является значительное увеличение акустической плотности мышц глаза. Повышенное ретробульбарное давление в результате лимфоидной инфильтрации, накопления жидкости и отека ретроорбитальных и ретробульбарных тканей не только приводит к выталкиванию глазного яблока из глазницы – экзофтальму, но и является причиной сдавления зрительного нерва с потерей зрения и может вызвать тромбоз вен сетчатки. Изменения в глазных мышцах приводят к диплопии.

Аутоиммунные механизмы развития офтальмопатии подтверждены многочисленными исследованиями. В мышцах глаза и ретробульбарной клетчатке имеет место характерная для аутоиммунных процессов инфильтрация CD4+ и CD8+ лимфоцитами и макрофагами. На фибробластах из тканей орбит выявляется экспрессия генов HLA II класса. Аутоактивированные лимфоциты CD4+ и CD8+ с участием макрофагов и различных цитокинов (g-интерферон, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, b-трансформирующий фактор роста, факторы, активирующие рост и функцию фибробластов, и др.) стимулируют местные фибробласты, которые усиливают синтез гликозамингликанов, являющихся гидрофобными структурами, что и способствует мощному отеку и увеличению объема тканей орбиты. Последние способствуют местной гипоксии, которая в свою очередь усиливает синтез гликозаминогликанов.

Роль клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета в развитии аутоиммунной офтальмопатии неодинакова и зависит от профиля секретируемых цитокинов. Методом цепной полимеразной реакции McLachlan и соавт. (1994) установили наличие 2 типов Т-хелперов в орбитальных тканях при диффузном токсическом зобе. Т-хелперы I типа секретируют g-интерферон, а Т-хелперы II типа – интерлейкин-4 и 5. Интерлейкин-10 в незначительных количествах секретируется Т-хелперами обоих типов. В патогенезе офтальмопатии, по мнению авторов, ключевая роль принадлежит интерлейкину-4, а не g-интерферону.

Пролиферация активированных Т-лимфоцитов стимулирует гуморальный иммунитет и образование антител к мышцам глазницы и фибробластам орбитальных тканей. Выявляются антитела к антигену с мол. м. 55, 64 и 95 кДа. При офтальмопатии, сочетающейся с диффузным токсическим зобом, в мышцах глаза, эндотелиальных и интерстициальных клетках выявляется экспрессия генов HLA-DR, но преимущественно гена белка-70 температурного шока.

Исследованиями последних лет установлено, что одним из антигенов, к которому образуются антитела при аутоиммунной офтальмопатии, является рецептор к ТТГ. Так, Н. Burch и соавт. (1994), используя антисыворотку к высокоиммунной части рецептора ТТГ человека (последовательность аминокислот 352-367), идентифицировали методом иммуноблотинга несколько белков с мол. м. 95, 71 и 18 кДа, участвующих в патогенезе аутоиммунной офтальмопатии, сочетающейся с диффузным токсическим зобом. Другая группа исследователей (R. Pascke и соавт., 1994) в ретроорбитальных мышцах, фибробластах, мононуклеарных клетках крови обнаружили транскрипты рецептора ТТГ. Более того, имело место образование гликозаминогликанов в культуре фибробластов под влиянием бычьего ТТГ, тогда как рекомбинантный ТТГ человека, даже в высокой концентрации, не стимулировал синтез гликозаминогликанов. Высказано предположение о наличии в орбитальных тканях лишь экстраклеточной части рецептора к ТТГ, который проявляет свойства нефункционального аутоантигена. Эти данные соответствуют результатам других исследований, в которых показано, что фибробласты содержат РНК, кодирующую внеклеточный домен рецептора ТТГ, и что при аутоиммунной офтальмопатии удалось обнаружить точечную мутацию, ведущую к замене треонина на пролин в экстраклеточном домене рецептора ТТГ (R.S. Bahn и соавт., 1993; A. Felicciello и соавт., 1993; R. Bahn и соавт. 1994). Такой мутантный рецептор к ТТГ, выявляемый в фибробластах при офтальмопатии и претибиальной микседеме, сочетающейся с диффузным токсическим зобом, может иметь, по мнению авторов, уникальные иммуногенетические свойства и участвовать в патогенезе аутоиммунной офтальмопатии. Этот аутоантиген фибробластов может распознаваться лимфоцитами, направленными против рецептора ТТГ при диффузном токсическом зобе. Последующая инфильтрация тканей орбиты активированными цитокинпродуцирующими лимфоцитами сопровождается, вероятнее всего, избыточным синтезом гликозаминогликанов и дополнительной пролиферацией фибробластов и вовлеченных в процесс тканей.

Претибиальная (локальная) микседема является также самостоятельным аутоиммунным заболеванием и встречается при диффузном токсическом зобе значительно реже (не более 4% популяции больных диффузным токсическим зобом), чем аутоиммунная офтальмопатия. Термин претибиальная микседема не соответствует современному взгляду на патогенез и развитие этой патологии. Некоторые авторы обозначают эти поражения кожных покровов как “дермопатия”. С нашей точки зрения, правильнее обозначать такие изменения кожных покровов как “аутоиммунная дермопатия”, которая почти всегда сочетается с наличием офтальмопатии. Как правило, поражается кожа передней поверхности голени, она становится отечной, утолщенной, с выступающими волосяными фолликулами, пурпурно-красного цвета и напоминает кожу апельсина (рис. 20, б). Действительно, наиболее часто аутоиммунная дермопатия проявляется поражением кожи передней поверхности голени. Однако такие же поражения встречаются на коже тыльной поверхности и пальцах кисти. Поражение часто сопровождается значительной эритемой и зудом. Гистологически в периферическом слое кожи обнаруживаются отек, повышенная инфильтрация мукополисахаридами и избыточное количество муцина, которое как бы “расщепляет” пучки коллагена на отдельные коллагеновые волокна. Иногда аутоиммунная дермопатия, так же как и аутоиммунная офтальмопатия, возникает через 4-20 мес. после лечения диффузного токсического зоба радиоактивным йодом.

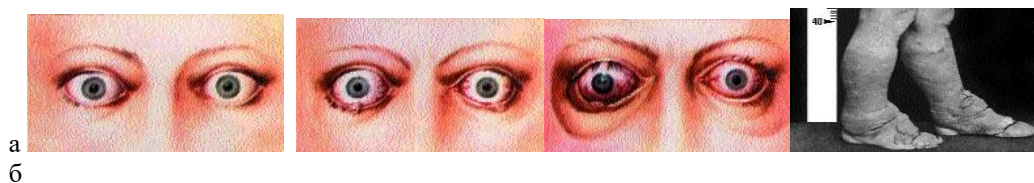


Рис 20. Офтальмопатия (а) и претибиальная микседема (б) при диффузном токсическом зобе.

Акропатия – характерные изменения (отечность мягких тканей и подлежащих костных тканей в области кистей фаланги пальцев, кости запястья). На рентгенограммах выявляются субпериостальные образования костной ткани, которые

выглядят, как пузыри мыльной пены. Эти изменения обычно сочетаются с тиротоксикозом, офтальмопатией и претибиальной микседемой. При отсутствии последних диагноз акропатии затруднителен и в таких случаях необходима дифференциальная диагностика между акромегалией, легочной гипертрофической остеоартропатией. Для подтверждения диагноза акропатии необходимо сканирование пораженной области после внутривенного введения ^{99m}Tc -пирофосфата. Вовлеченные в процесс мягкие и костные ткани почти избирательно поглощают, как и участки поражения претибиальной микседемы, указанный изотоп.

Особенностью клинического течения диффузного токсического зоба у детей и подростков является, как правило, отсутствие классических признаков заболевания и офтальмопатии. Сравнительно редко диффузный токсический зоб встречается у детей дошкольного возраста, тогда как частота заболевания увеличивается в подростковом возрасте, причем у девочек диффузный токсический зоб встречается в 5-7 раз чаще, чем у мальчиков. Такие больные предъявляют жалобы на повышенную утомляемость и общую слабость, снижение способности в концентрации внимания. Подростки начинают плохо учиться, пропускают школу, наблюдаются изменения в поведении. У девочек позже, чем обычно, появляются менархе и устанавливается менструальный цикл. Щитовидная железа не достигает в большинстве случаев размеров, наблюдаемых при диффузном токсическом зобе у взрослых. Клиническое и лабораторное обследование больных в таких случаях позволяет своевременно диагностировать заболевание и проводить необходимую терапию.

В.Г. Баранов (1977) предлагает следующие критерии для оценки степени тяжести тиротоксикоза. Тиротоксикоз I степени сопровождается нерезко выраженной симптоматикой, пульс не более 100 в минуту, основной обмен не превышает +30%, признаков нарушения функции других органов и систем нет. Для тиротоксикоза II степени характерны отчетливо выраженная симптоматика при значительной потере массы тела, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, тахикардия 100-120 в минуту с эпизодами нарушения ритма, основной обмен от +30 до 60%. При тиротоксикозе III степени (висцеропатическая форма, которая без лечения может прогрессировать в кахексическую форму) наблюдаются выраженный дефицит массы тела, тахикардия свыше 120 в минуту, нередко мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, поражение печени, основной обмен превышает +60%.

Большую опасность для жизни представляет **тиротоксический криз**, который встречается у 0,02 – 0,05% больных и обычно развивается под влиянием провоцирующих факторов. Среди них на первом месте стоит травма (хирургическое вмешательство на щитовидной железе или других органах, грубая пальпация щитовидной железы), непроходимость кишечника, психическая травма, инфаркт миокарда. Диабетический кетоацидоз, эмоциональный стресс, прием избыточного количества йода у лиц, проживающих в условиях йодной недостаточности, интеркуррентные инфекции (часто пневмония), беременность, роды, радиоiodтерапия. Тиротоксический криз чаще возникает при диффузном токсическом зобе, чем при других формах тиротоксикоза. Он почти исключительно встречается у женщин с диффузным токсическим зобом, чаще в теплое время года (лето) и в 70% случаев развивается остро.

Основное место в патогенезе тиротоксического криза отводится тироидным гормонам. Выше указывалось, что грубая пальпация, операция на щитовидной железе, психические травмы играют провоцирующую, “запускающую” роль в развитии тиротоксического криза, особенно у нелеченных или нерегулярно принимающих тиростатические препараты больных. Под влиянием перечисленных моментов происходит внутритироидальное высвобождение гормонов и поступление их в кровь. В некоторых случаях тироидные гормоны высвобождаются из связанного с белками (тироксинсвязывающий глобулин и др.) крови состояния под влиянием приема лекарств (салицилаты, клофибрат и др.), которые конкурируют с тироидными гормонами за связь с этими белками, особенно после окончания приема тиростатических препаратов.

В большинстве случаев при тиротоксическом кризе или в начале его развития выявляется повышение содержания Т3 и Т4 в сыворотке крови. Однако нет полной корреляции между уровнем тироидных гормонов в крови и степенью выраженности клинических проявлений тиротоксикоза. Это связано, вероятно, с тем, что внеклеточный уровень тироидных гормонов не соответствует их внутриклеточному содержанию. Установлено, что тироксин в связанной форме с транстиретином комплексируется мембранами клеток и Т4 транспортируется внутрь мембраны, где происходит его конверсия в Т3, а последний поступает лишь после этого во внеклеточное пространство и в кровь или внутрь клеток. Не исключено, что при тиротоксическом кризе блокируется поступление образовавшегося в толще мембраны клетки Т3 в кровь, вследствие чего он далее транспортируется только к ядру и митохондриям клетки.

Избыток тиреоидных гормонов вызывает усиление катаболизма и ускорение окислительных процессов внутри клетки. Снижается масса тела больного, быстро расходуется источники энергии – уменьшается содержание гликогена и жира в печени. Катаболизм белков мышц сопровождается резкой мышечной слабостью. Повышение окислительных процессов на периферии (окисление жиров, углеводов и в последнюю очередь белков), с одной стороны, требует постоянного достаточного количества кислорода, а с другой – образуется избыточное количество тепловой энергии, которая вызывает гипертермию, иногда до 40^oC. Наблюдаемые при этом тахикардия, тахипноэ, повышение систолического объема крови и систолическая артериальная гипертензия являются до известной степени компенсаторными реакциями для удовлетворения повышенной потребности периферических тканей в кислороде и рассредоточения образовавшейся тепловой энергии. Кроме того, тиреоидные гормоны могут оказывать прямое токсическое влияние на сердечную мышцу.

Эти факторы приводят к развитию сердечно-сосудистой недостаточности и мерцательной аритмии. Избыточное количество тиреоидных гормонов в крови вызывает нарушения функции ЦНС и желудочно-кишечного тракта.

Диффузный токсический зоб сопровождается повышением скорости обмена кортикостероидов в организме, усилением их распада, выведения и преимущественным образованием менее активных соединений. В результате при этом заболевании развивается относительная надпочечниковая недостаточность, которая усиливается при тиротоксическом кризе.

Кроме того, при тиротоксикозе вообще, а особенно при тиротоксическом кризе наблюдается активирование калликреин-кининовой системы, что проявляется резким повышением содержания брадикинина, кининогена, активности кининазы и других компонентов системы. Эти нарушения приводят к выраженным расстройствам микроциркуляции, развитию необратимой гипотензии и коллапса, которые являются неотъемлемой частью клинической картины финальной стадии тиротоксического криза.

Клиника тиротоксического криза сопровождается резким нарушением функции ряда систем и органов, в частности ЦНС, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, а также печени и почек. Выражены психическое и двигательное беспокойство вплоть до острого психоза или, наоборот, сонливость (реже), дезориентация и даже коматозное состояние, высокая температура (выше 38^oC), удушье, боли в области сердца, тахикардия, достигающая 150 в минуту, иногда мерцательная аритмия. У пожилых больных повышение температуры может быть лишь незначительным. Частота сердечных сокращений, как правило, не соответствует повышению температуры, т.е. превышает таковую, наблюдаемую при гипертермии другой этиологии (инфекция и т. п.). Кожа горячая, гиперемирована, влажная от профузного пота, с гиперпигментацией складок. Боли в животе, сопровождающиеся тошнотой, диареей, иногда желтухой и редко картиной острого живота. Часто гепатомегалия, особенно при сердечно-сосудистой недостаточности. Увеличивается минутный объем и происходит перераспределение крови от внутренних органов на периферию для рассредоточения образующейся в избыточном количестве тепловой энергии. Нарушение функции печени может быть следствием такого перераспределения крови. Пульсовое давление и оксигенация венозной крови увеличиваются. Вследствие этого увеличивается клиренс как эндогенных гормонов, так и различных лекарственных препаратов, что необходимо иметь в виду при проведении терапии. При тиротоксическом кризе повышается чувствительность к β -адренергическим агонистам. Указанное диктует необходимость проведения мониторинга показателей сердечно-сосудистой деятельности при лечении тиротоксического криза.

Выраженность психоневрологических симптомов тиротоксического криза имеет и прогностическое значение, так как прогрессирующая спутанность сознания, потеря ориентировки, заторможенность являются предвестниками тиротоксической комы, почти всегда заканчивающейся летально.

Неблагоприятным прогностическим признаком при тиротоксическом кризе служит желтуха, появление которой указывает на угрозу печеночной недостаточности.

Самым опасным **осложнением** тиротоксического криза является сердечно-сосудистая недостаточность. Дистрофия миокарда и снижение его функциональных резервов, развивающиеся при диффузном токсическом зобе, усугубляются гипоксией, выраженными метаболическими и микроциркуляторными нарушениями в течении тиротоксического криза. В этой связи около половины летальных исходов при тиротоксическом кризе связано с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности.

В период тиротоксического криза наблюдается дальнейшее повышение содержания общего и свободного Т3 и Т4 в сыворотке крови, однако их определение не требуется для подтверждения тиротоксического криза. Большее значение имеет определение функции печени, почек и содержание электролитов в сыворотке крови. Восстановление нормального водно-электролитного баланса в период лечения является обязательным условием успешной терапии тиротоксического криза.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Диагноз диффузного токсического зоба основывается на результатах клинического обследования и подтверждается лабораторными данными. Необходимо отметить, что в поликлинических условиях чаще встречается гипердиагностика диффузного токсического зоба, и нередко среди лиц, поступающих в отделения эндокринологии с таким диагнозом, выявляются больные с неврастенией, нарушениями психики, нейроциркуляторной дистонией. Если у больного с диффузным токсическим зобом кисть теплая и влажная, то у больного неврастенией – холодная, влажная от липкого пота.

Похудание может наблюдаться при обоих состояниях, однако при нейроциркуляторной дистонии, как правило, умеренное снижение веса сопровождается снижением аппетита, при диффузном токсическом зобе аппетит не только не снижен, но повышен. Несмотря на значительно больший прием пищи у больных диффузным токсическим зобом снижение веса прогрессирует. Тахикардия исчезает в покое. В качестве теста для проведения дифференциальной диагностики рекомендуется простая, но релевантная процедура, заключающаяся в следующем. У больного в два часа ночи необходимо посчитать пульс. При нейроциркуляторной дистонии его частота будет ниже 80 ударов в минуту, а у больного диффузным токсическим зобом – свыше 80. Артериальное давление часто пониженное, но может быть в норме и умеренно повышенным. При этом пульсовое давление в обычных пределах, тогда как при диффузном токсическом зобе повышено. Повышение основного обмена до высоких цифр встречается при диффузном токсическом зобе, причем уровень холестерина в сыворотке крови у этих больных, как правило, снижен, тогда как при неврастении как основной обмен, так и содержание холестерина в сыворотке крови в пределах нормы.

Близкая клиническая симптоматика (помимо диффузного токсического зоба и нейроциркуляторной дистонии – раздражительность, эмоциональная неустойчивость, плохой сон, плаксивость, чувство жара, повышенная плаксивость) имеет место при климактерическом неврозе. Если нейроциркуляторная дистония встречается чаще у лиц молодого возраста, то невроз климактерического периода у лиц после прекращения менструального цикла (обычно 45-50 лет). Вместо характерного снижения массы тела – его повышение. Чувство “жара” не постоянно, а характерные “приливы”, длящиеся несколько секунд или минут и сменяющиеся иногда чувством зябкости. Помимо различия в клинической картине, при лабораторном обследовании выявляется достоверная разница в содержании тиреоидных гормонов в сыворотке крови.

В некоторых случаях при диффузном токсическом зобе имеется выраженная атрофия мышц, что необходимо дифференцировать от неврологических заболеваний, сопровождающихся миопатией.

Исключительно редко встречается тиротоксический периодический паралич, развивающийся спонтанно и внезапно и сопровождающийся почти полной обездвиженностью. При этом всегда имеет место гипокалиемия. Тиротоксический паралич можно предупредить введением препаратов калия и b-блокаторов.

У лиц пожилого возраста (чаще женщин) диффузный токсический зоб может протекать под маской сердечно-сосудистых заболеваний (тахикардия с признаками сердечной недостаточности, нарушение ритма по типу мерцательной (предсердной) аритмии, которая резистентна к лечению препаратами дигиталиса). Повышенная раздражительность, нервозность и лабильность, столь характерная для лиц сравнительно молодого возраста, у них отсутствует. Чаще имеет место апатия, сонливость, что обычно расценивается как сенильные (возрастные) проявления. Снижение массы тела у больных пожилого возраста наблюдается на фоне сниженного аппетита, что часто диктует необходимость исключения патологии желудочно-кишечного тракта. Гастроскопия и другие исследования, проводимые до компенсации тиротоксикоза, могут способствовать резкому ухудшению состояния больного. Следует иметь в виду, что умеренные клинические признаки тиротоксикоза у пожилых больных могут наблюдаться при раке щитовидной железы и его метастазах. Поэтому при увеличенной щитовидной железе, неоднородности ее строения, выявляемого на УЗИ или сканировании, необходимо также проводить биопсию.

Большое диагностическое значение имеет исследование содержания гормонов щитовидной железы в крови (общий и свободный Т4, Т3, тироксинсвязывающие белки). У больных с диффузным токсическим зобом уровень Т4 и Т3 в сыворотке крови повышен. Необходимо иметь в виду, что увеличение общего тироксина в сыворотке крови еще не является свидетельством повышения функции щитовидной железы. Встречается так называемый синдром повышенного содержания тироксинсвязывающего белка (семейная дисальбуминемическая гипертироксинемия), для которого характерна высокая концентрация общего Т4 и тироксинсвязывающих белков (преимущественно альбумина) при нормальном показателе свободного Т4, Т3 и ТТГ. Это наследственное заболевание, и у многих родственников таких лиц повышенный уровень Т4 при отсутствии клинических признаков тиротоксикоза сочетается с соответствующим увеличением концентрации тироксинсвязывающих белков. Данная патология наследуется как признак, сцепленный с X-хромосомой.

Кроме того, повышение уровня Т4 и Т3 в сыворотке крови встречается при синдроме резистентности к тироидным гормонам как доминантный признак, и данная патология связана с нарушением взаимодействия гормона с клеточными рецепторами.

В некоторых случаях выявляется нормальная концентрация Т4 и избыточное содержание Т3 в сыворотке крови – так называемый Т3-токсикоз, клиническая картина которого не отличается от таковой обычного тиротоксикоза.

Необходимо отличать так называемый йод-базедов феномен – состояние, при котором клиническая картина тиротоксикоза развивается в случае применения препаратов йода в больших дозах, в том числе у лиц, находящихся в йоддефицитных районах. Развитие тиротоксикоза в этих случаях связывают с тем, что гиперплазированная щитовидная железа, которая постоянно встречается при йодной недостаточности, продолжает поглощать йод, как и ранее, хотя йодная недостаточность ликвидирована. Это в свою очередь приводит к избыточной секреции тироидных гормонов. Кроме того, нельзя исключить и другую возможность, когда в период йодной недостаточности наряду с диффузной гиперплазией имеются узлы, которые в условиях недостатка йода никак себя не проявляют, а при достаточном количестве йода начинают функционировать автономно, избыточно продуцируя тироидные гормоны.

Для диагностики диффузного токсического зоба широко используются радионуклидные методы исследования. Радиодиагностика выявляет повышенное поглощение радиоактивного йода, так же как и ^{99m}Tc . Наряду с определением поглощения радиоактивного йода проводится сканирование щитовидной железы (рис. 21, см. вклейку), которое можно сочетать с пробой с трийодтиронином. Угнетение поглощения радиоактивного йода после приема Т3 исключает диагноз диффузного токсического зоба. Проведение пробы с трийодтиронином может привести (особенно у лиц пожилого возраста) к развитию сердечной недостаточности при наличии скрытой ИБС. В настоящее время вместо этого теста широко применяется проба с тиролиберинем, которую можно проводить беременным. Нормальный ответ секреции ТТГ на введение тиролиберина исключает диагноз диффузного токсического зоба, тогда как при его наличии повышения уровня ТТГ в сыворотке крови не происходит. При проведении пробы с тиролиберинем следует иметь в виду, что некоторые фармакологические препараты (альдактон, сульпирид и др.), не меняя базальный уровень Т4, Т3 и ТТГ в сыворотке крови, резко повышают ответ ТТГ на введение тиролиберина. Это связано с модуляцией рецепторов тиротрофов к тиролиберину или изменением гормонорецепторного взаимодействия Т3 в гипофизе.

Сравнительно редко причиной тиротоксикоза является тиротропинома – аденома передней доли гипофиза, продуцирующая ТТГ. Клиническая картина не отличается от таковой при диффузном токсическом зобе. При обследовании выявляется наряду с повышенными цифрами общего и свободного Т4 и Т3 высокий уровень ТТГ в сыворотке крови, который при диффузном токсическом зобе изредка в норме или чаще снижен.

Для дифференциальной диагностики диффузного токсического зоба и тиротоксической аденомы щитовидной железы необходимо сканирование как до, так и после стимуляции ТТГ. Наличие тироидстимулирующих антител свидетельствует о диффузном токсическом зобе, а отсутствие – о тиротоксической аденоме.

Тиротоксикоз, обычно легкой или средней тяжести, может быть при послеродовом, “безболезненном” или подостром тиреоидите, при которых низкое или неопределяемое содержание ТТГ в сыворотке крови сочетается с повышенным уровнем тироидных гормонов.

Обязательно необходима дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба и тиротоксической фазы аутоиммунного тиреоидита. При аутоиммунном тиреоидите щитовидная железа диффузно увеличена и при пальпации ощущается неравномерность ее плотности, в то время как при диффузном токсическом зобе она более эластична и одинаковой плотности. Тиротоксикоз при аутоиммунном тиреоидите легкой или в крайнем случае средней тяжести. Различно и время проявления клинической картины тиротоксикоза. При аутоиммунном тиреоидите более длителен анамнез, тогда как при диффузном токсическом зобе развернутая клиническая картина проявляется в течение более короткого периода. Однако антитела к тироглобулину и к тиреоидной пероксидазе выявляются как при диффузном токсическом зобе, так и при аутоиммунном тиреоидите, для которого характерен гипотироз даже после небольшого периода, в течение которого отмечалась невыраженная картина умеренного тиротоксикоза.

Диагностика аутоиммунной офтальмопатии при отсутствии тиротоксикоза представляет определенные трудности. Антитела к тироглобулину и к тиреоидной пероксидазе выявляются у 70-75% больных с офтальмопатией, и титр их значительно выше, чем у больных с диффузным токсическим зобом. При одностороннем экзофтальме необходимо исключить опухоль, кисту, эхинококк ретроорбитальной области. Для диагностических целей применяется ультрасонография (УЗИ) или компьютерная томография, реже венография.

Выше указывалось, что претибиальная микседема чаще встречается в сочетании с диффузным токсическим зобом и офтальмопатией. При претибиальной микседеме титр ЛАТС-фактора, как и других тиреоидстимулирующих антител в сыворотке крови, повышен. Область кожи, пораженная претибиальной микседемой, концентрирует ^{99m}Tc -пирофосфат в большом количестве.

Лечение. Терапия диффузного токсического зоба комплексная. Больной должен получать полноценное питание с достаточным количеством витаминов и микроэлементов. Необходимо восстановить нормальный сон и с этой целью целесообразно использовать различные седативные препараты. При выборе последних следует иметь в виду, что барбитураты ускоряют метаболизм тироксина и, следовательно, такие препараты, как фенобарбитал, помимо седативного эффекта, будут снижать уровень тиреоидных гормонов в крови.

Для лечения диффузного токсического зоба применяются тиростатические препараты, препараты йода, комбинация седативных препаратов и β -блокаторов, радиоактивный йод, хирургическое вмешательство. При тиротоксикозе легкой степени проводят лечение йодом в сочетании с β -блокаторами и седативными препаратами. Йодиды применяются для предоперационной подготовки по поводу тиротоксикоза, а также вместе с анти tiroидными препаратами для терапии тиротоксического криза. Традиционно для этой цели используется раствор Люголя или насыщенный раствор йодида калия, который назначают в дозе от 1 до 10 капель в день. Люголевский раствор готовят по следующей прописи: *Kali iodati 2,0; Iodi puri 1,0; Aq. destill. ad 30,0.* В 5 каплях раствора содержится 180 мг йодидов.

Эффект терапевтических доз йодида (180-200 мг в день) проявляется уже через 2-3 недели: снижается уровень Т4 и Т3 в сыворотке крови, повышается реакция ТТГ на введение тиролиберина. Препараты йода тормозят биосинтез тиреоидных гормонов, при этом нарушается способность щитовидной железы поглощать из крови неорганический йод и снижается секреция Т4 и Т3. Кроме того, уменьшается чувствительность железы к стимулирующему действию ТТГ, а при диффузном токсическом зобе – к влиянию тиреоидстимулирующих антител. Следует иметь в виду, что длительное использование препаратов йода может вести к усилению тиротоксикоза.

В таких случаях целесообразнее применять различные β -блокаторы (индерал, анаприлин, обзидан, атенолол, альпренолол, метопролол) по 40-60 мг в сутки, но доза в случае необходимости может быть увеличена до 100-120 мг в сутки. β -Блокаторы уменьшают силу и частоту сердечных сокращений, блокируют положительный хронотропный и инотропный эффект катехоламинов. За счет замедления синусового ритма, уменьшения и исчезновения экстрасистолии, снижения АД и ударного объема β -блокаторы значительно уменьшают гиперфункцию тиротоксического сердца. Несмотря на отдельные публикации о положительном эффекте β -блокаторов в качестве монотерапии при диффузном токсическом зобе, такая терапия как самостоятельный метод лечения в настоящее время не рекомендуется. При внезапной отмене β -блокаторов могут наблюдаться явления усиления функции симпатно-адреналовой системы (тремор, потливость, раздражительность, слабость, сердцебиение), что диктует необходимость постепенной (в течение 3-5 дней) отмены β -блокаторов.

β -Адренергический механизм опосредует только часть сопровождающих тиротоксикоз вегетативных и висцеральных расстройств и прямо не связан с выраженными метаболическими нарушениями (в том числе с расстройствами тканевого дыхания), которые во многом определяют тяжесть состояния. Вместе с тем клиническая практика показала, что фармакодинамический эффект β -блокаторов при тиротоксикозе выражен больше, чем можно было бы ожидать, исходя из представлений о механизме их действия. Как теперь установлено, они уменьшают периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин, благодаря чему уже через 1 ч после введения β -блокаторов концентрация Т3 в крови снижается. Следует иметь в виду, что β -блокаторы и другие симпатолитики не являются средством этиотропного лечения и должны использоваться только как дополнительная патогенетическая терапия. Показано также применение резерпина по 0,1 мг 2-3 раза в день.

Клинический эффект приема йодидов – не только снижение и ликвидация явлений тиротоксикоза, но и уменьшение размеров, плотности и кровоснабжения щитовидной железы. У лиц, ранее лечившихся радиоактивным йодом или подвергавшихся хирургическому вмешательству, при этой терапии могут развиваться даже явления гипотироза.

В последние годы значительное распространение получило применение йодидов в виде иподата натрия (ораграфин или телепак), который, помимо прямого ингибирующего влияния на функцию щитовидной железы, снижает скорость образования Т3 из Т4. Препарат назначают в дозе 1 г в день и уже через 10-14 дней может наблюдаться восстановление эутиреоидного состояния.

Перхлорат калия, который поглощается щитовидной железой и конкурирует с йодом за связывание с йодконцентрирующей системой щитовидной железы и тем самым блокирует поглощение йода щитовидной железой, может применяться в период предоперационной подготовки в суточной дозе 600-800 мг. В настоящее время применяется крайне редко.

Препараты лития в виде карбоната лития в суточной дозе 900-1500 мг с успехом используются для лечения диффузного токсического зоба. Литий стабилизирует мембраны и тем самым снижает стимулирующее действие ТТГ и тиростимулирующих антител на щитовидную железу, уменьшая высвобождение гормонов из щитовидной железы, что приводит к уменьшению концентрации Т4 и Т3 в сыворотке крови. По скорости снижения клинических проявлений тиротоксикоза препараты лития сравнимы с препаратами йода. В отличие от йода препараты лития снижают скорость метаболизма тироидных гормонов. В этой связи карбонат лития применяется в комбинации с тиростатическими препаратами при необходимости быстро ликвидировать тиротоксикоз, а препараты йода не могут быть использованы из-за высокой к ним чувствительности. Карбонат лития может быть использован при диффузном токсическом зобе в качестве монотерапии. Эутиреоидное состояние достигается быстро, но через 3-4 месяца щитовидная железа “выскальзывает” из-под влияния ионов лития с рецидивом клинических проявлений тиротоксикоза. Применяя терапевтические дозы препаратов лития, при которых концентрация лития в крови не должна превышать 1 мэкв/л, необходимо иметь в виду возможность появления признаков его токсического действия (тошнота, рвота, нарушение сердечной деятельности, судороги и даже кома). Поэтому лечение карбонатом лития следует проводить под контролем его содержания в крови.

Из методов консервативной терапии широко применяется лечение тиростатическими препаратами, среди которых наиболее распространены производные имидазола (мерказолил, карбимазол, метимазол) и тиоурацил (пропилтиоурацил).

Мерказолил блокирует образование тироидных гормонов на уровне органогенеза и взаимодействия моно- и дейодтирозина, а также тормозит йодирование тирозиновых остатков тироглобулина. Пропилтиоурацил ингибирует, как и мерказолил, образование тироидных гормонов путем снижения активности пероксидазы и образования йодтиронинов из йодтирозинов. Кроме того, пропилтиоурацил подавляет монодейодирование тироксина на периферии и его конверсию в Т3. Как известно, дейодирование происходит только в микросомальной фракции клеток, и ферментная система, катализирующая эту реакцию, состоит из дейодиназы-5, дейодирующей Т4 с переходом его в Т3, и дейодиназы-5, дейодирующей Т4 с переходом его в об. Т3. Поэтому эффект действия от использования пропилтиоурацила наступает быстрее, чем при применении мерказолила.

Лечение пропилтиоурацилом начинают с суточной дозы 300-600 мг (по 100-150 мг каждые 6 ч) и по достижении эутиреоидного состояния (обычно через 2-3 недели) доза препарата снижается до 200-400 мг (обычно на 1/3 от исходной) с постепенным ее уменьшением каждые 2-2,5 недели до поддерживающих доз – 50-100 мг в сутки.

Мерказолил назначают в дозе 40-60 мг (при легком тиротоксикозе – 30 мг). Указанная суточная доза должна быть разделена на 4 приема (каждые 6 ч). Обычно такая доза 2-3,5 нед. приводит к уменьшению симптомов тиротоксикоза, масса тела больных увеличивается. С момента наступления эутиреоидного состояния доза антигипотиреоидных препаратов постепенно снижается (мерказолила до 5-10 мг в день). Прием поддерживающих доз антигипотиреоидных препаратов продолжается до 1-1,5 лет. Преждевременная отмена препарата приводит к рецидиву тиротоксикоза и необходимости назначать вновь высокие дозы антигипотиреоидных препаратов.

При длительном приеме тиростатических препаратов вследствие длительного и значительного (ниже нижней границы нормы) снижения уровня тиреоидных гормонов в крови и при условии восстановления функции обратной связи (гипофиз-щитовидная железа) усиливается секреция ТТГ, что приводит к стимуляции (гиперплазии) щитовидной железы и увеличению ее размеров (струмогенное действие). Для предупреждения такого действия антигипотиреоидных препаратов рекомендуется прием небольших доз тиреоидных гормонов (0,05-0,1 мкг тироксина в день), причем дозу тироксина подбирают так, чтобы состояние больного оставалось эутиреоидным.

В ряде публикаций показано, что при комбинированном применении тиростатиков с тироксином снижается (до 35%) частота рецидивов диффузного токсического зоба по сравнению с больными, у которых терапия в течение 18 месяцев проводилась только тиростатиками. В. McIver и соавт. (1996) обследовали и лечили 111 больных с диффузным токсическим зобом, которые в течение первого месяца получали 40 мг карбимазола (аналог мерказолила), а после рандомизации больных разделили на две группы: монотерапия карбимазолом (первая группа – 52 больных) и комбинированная терапия – карбимазол +L-тироксин (вторая группа – 59 больных). Доза тироксина вначале составляла 100 мкг в сутки, а затем подбиралась индивидуально и поддерживалась на уровне, необходимом для ингибирования секреции ТТГ. В течение 18 месяцев терапии концентрация тиростимулирующих антител снижалась с $23,4 \pm 28,4$ до $3,4 \pm 7,3$ ЕД/л (первая группа) и $30,6 \pm 35,0$ до $5,3 \pm 12,1$ ЕД/л (вторая группа). У 8 больных первой группы наблюдался рецидив диффузного токсического зоба через 6 ± 4 мес после окончания терапии. У такого же числа больных (8 человек), получавших комбинированную терапию (вторая группа), наблюдался рецидив диффузного токсического зоба через 7 ± 4 мес после окончания терапии. Эти данные убедительно показывают, что комбинированная терапия (карбимазол + тироксин) не снижает частоту рецидива диффузного токсического зоба.

Кроме того, в последние годы были опубликованы сообщения японских авторов об одинаковой терапевтической эффективности малых (10 мг) и больших (40 мг) доз тиростатических препаратов при лечении диффузного токсического зоба. С целью подтверждения этих данных было проведено многоцентровое (15 европейских клиник) исследование, в котором 251 больной получал 10 мг, а 258 больных – 40 мг метимазола. У больных определяли содержание тиростимулирующих антител, тиреоидных гормонов, ТТГ и оценивали состояние щитовидной железы. Через 3 недели от начала лечения эутиреоидное состояние при больших дозах метимазола отмечалось у 65% больных по сравнению с 42% больных, получавших малые дозы препарата. Еще через 3 недели (6 недель от начала лечения) эутиреоидное состояние наблюдалось у 93 и у 78% соответственно. Через 12 недель от начала терапии клинические признаки тиротоксикоза присутствовали у 0,5% больных, получавших 40 мг, и у 4% больных, получавших 10 мг препарата. Результаты исследования убедительно показали преимущество больших доз тиростатических препаратов в начальной фазе диффузного токсического зоба.

Об эффективности антигипотиреоидной терапии можно судить по содержанию общего и свободного Т4 и Т3, количеству тироксинсвязывающих белков. В период лечения необходимо учитывать, что в этих условиях щитовидная железа больше секретирует Т3, чем Т4, поэтому уровень Т4 при эутиреоидном состоянии может быть даже несколько снижен или находиться на нижней границе нормы. Больные, находящиеся на терапии тиростатиками, должны быть через каждые 3-4 мес обследованы (мониторинг веса, АД, пульс, определение свободного Т4, Т3, тиростимулирующих антител). После окончания медикаментозного лечения больные должны находиться еще в течение 2-3 лет под диспансерным наблюдением.

В комплексной терапии диффузного токсического зоба показано применение иммуномодуляторов (декарис, Т-активин). Проведенные нами совместно с Н.А. Петуниной исследования показали, что иммуномодуляторы способствуют более

быстрой нормализации функции щитовидной железы и восстановлению нарушенной функции иммунной системы. Это положительное влияние более выражено у Т-активина. Под влиянием декариса улучшение показателей иммунной системы наблюдалось лишь у лиц молодого возраста, тогда как у больных старше 60 лет прием декариса сопровождался ухудшением показателей функции иммунной системы. Поэтому Т-активин является препаратом выбора. Его назначают в виде 0,01% раствора в инъекциях по 1 мл в течение 5 дней (подряд или лучше на 1, 3, 5, 7, 11-й день). Курсы лечения повторяются 4-5 раз с интервалами в 3-4 недели. Декарис применяется по 150 мг 5 дней. Повторные курсы проводятся через 2-3 нед 2-4 раза.

Объективным контролем эффективности проводимого лечения (помимо клинической картины) является определение уровня Т3, Т4, тиростимулирующих антител в крови, и снижение концентрации этих антител является хорошим прогностическим показателем, позволяющим надеяться на успех консервативного лечения. Такие же данные можно получить при проведении пробы с угнетением трийодтиронином или пробы с тиролиберином. Положительные результаты этих проб показывают, что функция щитовидной железы “ускользает” из-под влияния тиростимулирующих антител (т.е. развивается иммунологическая ремиссия) и нормализуется функция системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. Если, несмотря на длительную анти tiroидную терапию (1-1,5 года), уровень тиростимулирующих антител в сыворотке крови не снижается или проба с угнетением Т3 или тиролиберином отрицательная, дальнейшее продолжение консервативной терапии можно считать бесперспективным и рекомендовать в этих случаях хирургическое вмешательство или лечение радиоактивным йодом (по показаниям). Клиническая ремиссия диффузного токсического зоба, которая наступает сравнительно быстро под влиянием лечения анти tiroидными препаратами, должна перейти в иммунологическую ремиссию. Только в этом случае можно говорить о полном излечении диффузного токсического зоба. В противном случае наблюдаются рецидивы заболевания и необходимость использования альтернативных методов лечения. Длительное время был непонятен механизм воздействия тиростатиков на иммунную систему. Лишь в последние годы были получены данные, проливающие свет на эти вопросы. S. Nagataki и K. Eguchi (1992) и A. Weetman и соавт. (1992) показали, что анти tiroидные препараты снижают образование интерлейкина-1 и интерлейкина-6 в тироцитах. Оба цитокина участвуют в патогенезе аутоиммунных процессов в щитовидной железе посредством стимуляции интратироидных Т-лимфоцитов и участия в различных воспалительных эффектах в щитовидной железе, а также стимуляции В-лимфоцитов – продуцентов антител. Таким образом, прерывается порочный круг, поддерживающий аутоиммунные и процессы аутоагрессии в щитовидной железе.

Терапия анти tiroидными препаратами может в некоторых случаях сопровождаться побочными явлениями, к которым относится зуд и кожная сыпь, сравнительно быстро исчезающие при приеме антигистаминных препаратов. Реже встречается гранулоцитопения и даже агранулоцитоз (по данным различных авторов, от 0,02 до 0,3%), при наличии которых проводимое лечение следует прервать и использовать альтернативные методы лечения. Описаны также и другие осложнения медикаментозной терапии (артралгия, холестатический гепатит, некроз печени, невриты и выпадение волос). Некоторые авторы считают, что выпадение волос, умеренная лейкопения и артралгия являются не следствием побочного действия тиростатиков, а симптомами нормализации нарушенной до этого функции щитовидной железы. Перечисленные побочные явления чаще встречаются при применении производных тиоурацила. Производные имидазола (мерказолил, метимазол и карбимазол) являются более безопасными препаратами. Тем не менее больные до начала терапии тиростатиками должны быть предупреждены о возможных побочных явлениях и необходимости проведения общего анализа крови, особенно в период использования максимальных доз препарата, а также немедленно обращаться за медицинской помощью к лечащему врачу при появлении болей в горле или фурункулеза, воспалении слизистых, повышении температуры.

Хирургическое лечение показано при тиротоксикозе тяжелой степени, большом увеличении щитовидной железы, при наличии аллергических и других реакций к анти tiroидным препаратам, отсутствии эффекта от консервативной терапии, в том числе при тиротоксикозе у детей и беременных. Производится субтотальная субфасциальная резекция щитовидной железы по О.В. Николаеву, техника которой детально описана во многих руководствах по эндокринологии.

В период подготовки к операции больному проводят анти tiroидную терапию до возможно максимального снятия симптомов тиротоксикоза. Для предупреждения большой кровопотери во время операции (кровоточивость паренхимы поджелудочной железы) в течение 2 нед. рекомендуется прием препаратов йода, которые не только снижают клинические проявления тиротоксикоза, но и уменьшают кровоснабжение щитовидной железы. Назначение препаратов йода сочетают с б-блокаторами, прием которых необходимо продолжить и в послеоперационном периоде.

Недопустима отмена антитиреоидной терапии у больных тиротоксикозом. Прежде всего это относится к β -блокаторам, резкая отмена которых особенно опасна у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца, поскольку в таких случаях часто развивается острая ишемия миокарда. Кроме того, возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности у больных тиротоксикозом после резекции щитовидной железы, если предоперационная подготовка включала применение глюкокортикоидов и β -блокаторов. С целью профилактики послеоперационного тиротоксического криза рекомендуется продолжить тиростатическую медикаментозную терапию в течение 7-8 дней после субтотальной резекции щитовидной железы по поводу тиротоксикоза.

После тироектомии могут развиваться ранние осложнения (кровотечение, которое может вызвать асфиксию; парез возвратного нерва) и поздние (гипотироз, гипопаратироз). Возможен рецидив диффузного токсического зоба.

Лечение радиоактивным йодом показано в следующих случаях: при отсутствии эффекта от консервативной терапии, проводимой в течение длительного времени, наличии небольшого диффузного увеличения щитовидной железы у больного старше 40 лет; при рецидиве диффузного токсического зоба после хирургического вмешательства; при диффузном токсическом зобе, протекающем с выраженной сердечно-сосудистой недостаточностью, которая не позволяет проводить длительный курс антитиреоидной терапии или осуществить хирургическое лечение.

Для этих целей используется ^{131}I , причем щитовидная железа больных, подвергающихся этому виду терапии, должна хорошо поглощать радиоактивный йод, что определяется предварительной радиойоддиагностикой. Лечебная доза радиоактивного йода зависит не только от способности железы поглощать йод, но и от ее размеров и массы, которые определяют с помощью сканирования. Проводился сравнительный анализ результатов облучения щитовидной железы ^{131}I в лечебных дозах 6000-7000 рад (грей-Гр) и 3500 Гр. Среди 326 больных, получивших ^{131}I в дозе 7000 Гр, частота гипотироза через 7 лет после лечения составила около 40%, тогда как при дозах 3500 Гр – лишь 8-9%. Большинство исследователей считают, что терапевтические дозы ^{131}I 3000-4000 Гр должны быть оптимальными для большинства больных, тогда как в некоторых случаях (тяжелый тиротоксикоз с проявлениями сердечно-сосудистой недостаточности) эти дозы могут быть увеличены до 5000-6000 Гр.

Лечение диффузного токсического зоба при беременности. Диффузный токсический зоб часто сопровождается нарушением менструального цикла, и беременность при тиротоксикозе средней и тяжелой степени тяжести наступает редко. В случае наличия беременности при лечении возникают дополнительные трудности по сохранению жизни плода, особенно в тех случаях, когда беременность желанна. При неконтролируемом тиротоксикозе большая вероятность спонтанного прерывания беременности. Поэтому лечение необходимо проводить так, чтобы на протяжении всей беременности поддерживалось эутиреоидное состояние при наименьших дозах антитиреоидных препаратов.

Применение любых лекарственных препаратов нежелательно в течение I триместра беременности (возможность их тератогенного действия). Поэтому при тиротоксикозе легкой степени антитиреоидные препараты можно не назначать. Следует подчеркнуть, что беременность сама по себе оказывает положительное влияние на течение диффузного токсического зоба, что проявляется в необходимости снижения дозы или даже отмены антитиреоидных препаратов в III триместре беременности. В случае необходимости использования тиростатиков предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу, который меньше проходит через плаценту по сравнению с мерказолилом. Однако можно применять и препараты группы имидазола. Лечение тиростатиками проводят максимально низкими дозами и терапию рекомендуется начинать пропилтиоурацилом в суточной дозе 300-450 мг, а мерказолилом (карбимазолом или тиамазолом) в дозе 15-20 мг в день. По достижении эутиреоидного состояния доза тиростатиков снижается – пропилтиоурацила до 50-150 мг, а мерказолила – до 5-15 мг в день.

При тяжелой форме тиротоксикоза оперативное лечение лучше всего провести во II триместре, так как в I нежелательно из-за возможности спонтанного аборта, а в III триместре – из-за возможности индуцирования преждевременных родов.

Препараты йода для лечения тиротоксикоза при беременности не рекомендуются из-за развития возможности струмы у новорожденного. β -блокаторы можно использовать только в первые месяцы беременности, так как в последующем они способствуют задержке роста плода, вызывают брадикардию.

Особое внимание необходимо уделить послеродовому периоду, когда обычно усиливаются клинические проявления тиротоксикоза. Поэтому медикаментозная терапия не только не должна быть прервана, а наоборот усилена по сравнению с III триместром беременности.

У новорожденного могут выявляться признаки тиротоксикоза, которые носят кратковременный характер и обусловлены трансплацентарным переходом тироидстимулирующих антител. Как правило, тиротоксикоз не требует специфической терапии и через 2-3 недели (период полужизни иммуноглобулина составляет около 20 дней) проходит без лечения. При выраженных проявлениях тиротоксикоза (значительная тахикардия, повышенная возбудимость, значительная потеря массы тела, превышающая физиологическую) назначается симптоматическая терапия. Тиростатики, как правило, не применяются.

Лечение тиротоксического криза начинают с введения больших доз тиростатических препаратов и желателно пропилютиоурацила в связи с тем, что, помимо блокады биосинтеза гормонов щитовидной железы, препарат оказывает и периферическое действие, уменьшая конверсию Т4 в Т3. Первоначальные дозы составляют 600-800 мг; далее препарат вводят по 300-400 мг каждые 6 ч. Первоначальная ударная доза мерказолила 60-80 мг и далее по 30 мг каждые 6-8 ч. Если больной не может принять препарат per os, его вводят через назогастральный зонд или в свечах по 25 мг каждые 6 ч.

Препараты йода вводят не раньше чем через 1-2 часа после начала лечения тиростатиками; в противном случае происходит накопление йода в щитовидной железе, что после снижения дозы тиростатических препаратов вызывает усиление синтеза тироидных гормонов. Йодистые препараты вводят внутривенно: по 10 мл 10% раствора йодида натрия или по 1 мл раствора Люголя каждые 8 ч либо дают per os по 30-50 капель один раз в день или по 8-10 капель каждые 8 ч. Препараты йода, так же как и тиростатики, блокируют процессы органификации йода, т.е. образование МИТ и ДИТ, а также снижают биосинтез тироглобулина и угнетают реабсорбцию коллоида и последующее высвобождение из него Т3 и Т4.

Водорастворимые препараты глюкокортикоидов (ацетат кортизола, сукцинат гидрокортизона по 200-400 мг в сутки) вводят внутривенно. В случае их отсутствия можно применять дексаметазон по 2-2,5 мг 4 раза в день или эквивалентные дозы других препаратов. Глюкокортикоиды, помимо влияния на сердечно-сосудистую систему, уменьшают периферическую конверсию Т4 в Т3 и высвобождение тироидных гормонов из щитовидной железы.

Для ингибирования активности калликреин-кининовой системы с целью профилактики и терапии тиротоксического криза рекомендуется введение ингибитора протеаз трасилола или контрикала в дозе 40000 ЕД в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия в виде внутривенной инфузии.

Наряду с перечисленными препаратами при тиротоксическом кризе применяются адреноблокаторы и в первую очередь b-адреноблокаторы (индерал, обзидан, анаприлин), которые вводят внутривенно медленно по 1-2 мг каждые 3-4 ч. В случае применения per os доза препарата должна быть увеличена до 20-60 мг каждые 4-8 ч. У больных с наличием (или указанием в анамнезе) симптомов бронхиальной астмы следует применять селективные b-блокаторы – атенолол или метопролол. Помимо влияния на сердечно-сосудистые и психомоторные проявления тиротоксикоза, b-адреноблокаторы снижают конверсию Т4 в Т3. В случае сохранения на фоне проводимой терапии психомоторного возбуждения показано применение седативных средств и препаратом выбора при этом является фенобарбитал, который помимо непосредственного действия ускоряет метаболизм и инактивацию Т3 и Т4.

Возможно применение резерпина и гуанетидина (исмелин), однако эти препараты вызывают побочные явления в виде артериальной гипотонии, угнетения ЦНС; кроме того, их эффект развивается очень медленно.

В качестве жаропонижающих средств применять ацетилсалициловую кислоту и салицилаты не следует, так как они конкурируют с Т4 и Т3 за связь с тироксинсвязывающими белками крови и повышают уровень свободных Т3 и Т4 в крови. Для этих целей показан ацетаминофен или амидопирин, который наряду с жаропонижающим эффектом ингибирует активность калликреин-кининовой системы.

При сердечно-сосудистой недостаточности применяются препараты дигиталиса, диуретики, кислородотерапия.

В случае отсутствия эффекта от проводимого лечения и при наличии противопоказаний к применению β -адреноблокаторов проводится плазмаферез или гемосорбция, которая позволяет вывести избыток тиреоидных гормонов из организма.

Наряду с инфузией различных препаратов (йод, кортикостероиды и др.) в случае выраженных микроциркуляторных нарушений производится внутривенная инфузия 5% раствора глюкозы, реополиглюкина, гемодеза, раствора альбумина. Следует обратить большое внимание на необходимость поддержания нормального состояния энергетического, водного обмена, уровня электролитов в течение всего периода лечения.

Лечение офтальмопатии. При сочетании офтальмопатии с тиротоксикозом следует принять активные меры для ликвидации последнего. Некоторые исследователи предпочитают в таких случаях применять лечение радиоактивным йодом или оперативную терапию. Однако клиническая практика показывает, что в некоторых случаях офтальмопатия развивается или усиленно прогрессирует после проведения такой терапии. В большей степени это относится к терапии радиоактивным йодом, поэтому при сочетании диффузного токсического зоба с аутоиммунной офтальмопатией даже при минимальных клинических проявлениях последней проводить радиойодтерапию не следует.

Глазные симптомы диффузного токсического зоба (ретракция век и др.) по мере исчезновения симптомов тиротоксикоза также имеют тенденцию к регрессу. При значительно выраженном экзофтальме особое внимание необходимо уделять профилактике возможной инфекции (глазные капли с антибиотиками). Применение глазных капель, содержащих 5% раствор гуанетидина, уменьшает ретракцию век. Солнцезащитные очки уменьшают светобоязнь, а применение “искусственных слез” позволяет значительно уменьшить сухость глаз.

При офтальмопатии (экзофтальм, хемоз, периорбитальный отек) наряду с лечением тиротоксикоза рекомендуется прием кортикостероидов, например преднизолона, начиная с больших доз (60-100 мг в сутки) и по достижении положительного эффекта (обычно через 2-2,5 недели) постепенное снижение дозы (продолжительность лечения 1,5-3 мес). Результаты некоторых авторов и наш собственный опыт позволяют рекомендовать следующую схему приема преднизолона: 60-65 мг в течение первой недели; 50-55 мг – второй недели; 40-45 мг – третьей недели; 30-35 мг – четвертой недели; 20-25 мг – пятой недели; каждую последующую неделю доза уменьшается на 5 мг до 5 мг в день. Эту минимальную эффективную дозу рекомендуется принимать до окончания лечения (общая продолжительность лечения 2,5-3 мес). В случае если на одной из указанных доз отмечается ухудшение клинического течения офтальмопатии, необходимо дозу увеличить и затем снижать до минимально эффективной. Следует подчеркнуть, что при отмене глюкокортикоидов во избежание синдрома отмены необходимо в течение последней недели преднизолон оставить в дозе 2,5 мг в день или по 5 мг через день.

Если, несмотря на проводимое лечение, развиваются симптомы повышения давления в ретробульбарной области (резкая боль в глазных яблоках, чувство выталкивания глаз из орбит, ухудшение зрения вследствие сдавления глазного нерва), рекомендуется увеличить дозу глюкокортикоидов (иногда до 100 мг в сутки). Показано применение диуретиков и резерпина. Раньше считалось, что для терапии офтальмопатии глюкокортикоиды предпочтительнее вводить ретробульбарно. Приводились убедительные данные и аргументы в пользу ретробульбарного применения глюкокортикоидов. Исследованиями последних лет показано, что эффективность глюкокортикоидов при системном или ретробульбарном применении одинакова (L. DeGroot и соавт., 1995).

Некоторые авторы имеют удовлетворительные результаты при применении следующей схемы приема преднизолона: первые две недели по 100 мг ежедневно, а затем по 100 мг через день в течение до 12 недель и далее постепенное снижение дозы. Nagayama и соавт. (1987) рекомендуют так называемую “пульс-терапию” метилпреднизолоном. Ежедневно в течение трех дней проводится внутривенная медленная (в течение 60 мин) инфузия 1 г метилпреднизолона сукцината натрия. Повторные курсы в случае необходимости повторяются несколько раз с недельными интервалами.

Прием кортикостероидов можно сочетать с рентгенотерапией на область орбит в суммарной дозе 1000-2000 рад (грей-Гр). Рентгенотерапия проводится в течение до 2 недель и разовая доза облучения составляет 1,5-2 Гр. Передняя камера глаза, роговица и хрусталик должны быть защищены от воздействия радиации.

Как правило, под влиянием такой комплексной терапии уменьшаются инъекция сосудов склер, отечность век и протрузия глазных яблок на 1-3 мм. Если на фоне такой терапии офтальмопатия продолжает прогрессировать, рекомендуется декомпрессия глазниц с удалением отечной ретробульбарной клетчатки.

Хороший терапевтический эффект наблюдается при применении плазмафереза. Так, у наблюдаемых нами 4 больных прогрессирование офтальмопатии продолжалось, несмотря на проведенное лечение кортикостероидами, включая ретробульбарное введение дексаметазона и рентгенотерапию на область глазниц. После 3 сеансов плазмафереза (по 1800 мл) течение заболевания стабилизировалось, а затем отмечалась регрессия клинических признаков офтальмопатии. Очевидно, плазмаферез показан в тех случаях, когда терапия глюкокортикоидами и Т-активином не стабилизирует течение офтальмопатии. Плазмаферез должен предшествовать рентгенотерапии.

В.И. Мазуров с сотр. (1993) рекомендуют комплексное лечение в зависимости от степени тяжести аутоиммунной офтальмопатии. С целью профилактики офтальмопатии авторы применяли вольтарен (75 мг в день в течение 2-3 месяцев), дексаметазон по 4 мг ретробульбарно (10-15 инъекций), а при наличии нарушений иммунного статуса – плазмаферез (3 процедуры) с последующим приемом метатрексата по 0,0075 г в неделю в течение 3 мес. При офтальмопатии с вовлечением в процесс ретробульбарной клетчатки к приведенной выше схеме добавляли g-терапию на область орбиты. Положительные результаты получены во всех трех группах обследованных больных.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что лечение офтальмопатии следует начинать как можно раньше, так как воспалительные процессы в ретробульбарных мышцах уже через 6-8 месяцев от начала процесса сменяются образованием соединительной ткани и тогда обратное развитие офтальмопатии под влиянием консервативной терапии уже невозможно и остается возможность применения только хирургического лечения.

При претибиальной микседеме местно на пораженную поверхность кожи применяются кортикостероиды (триамцинолоновая, бетаметазоновая, преднизолоновая мази, оксикорт и др.). Отмечено улучшение и после ультрафиолетового облучения пораженного участка кожи.

Прогноз. При диффузном токсическом зобе благоприятный. Более чем у 60-70% больных ремиссия наступает под влиянием тиростатической терапии, приема препаратов йода. Часто ремиссия наступает спонтанно или в результате неспецифической терапии. Многочисленные работы, опубликованные в 1920-40 гг., показывают, что под влиянием лечения, которое сейчас можно рассматривать как неспецифическое (санаторно-курортное лечение, физиотерапия, бальнеотерапия и др.), в 80-90% наступала ремиссия. Это можно объяснить опосредованным влиянием (иммуномодулирующее действие) перечисленных факторов на иммунную систему и восстановление иммуно-нейро-гормональных взаимоотношений. Приведенные данные подтверждают положение о возможности спонтанной ремиссии при диффузном токсическом зобе, как и при других аутоиммунных заболеваниях.

I. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Химическая структура гормонов щитовидной железы.
2. Биологическое действие гормонов щитовидной железы.
3. Гипертиреоз, биохимические основы развития.
4. Классификация.
5. Основные клинические проявления гипертиреоза.
6. Биохимические показатели при гипертиреозе.

II Самостоятельная работа обучающихся:

Составить ментальную карту по теме: «Химическая структура и биологическое действие гормонов щитовидной железы. Гипертиреоз: биохимические основы ведущих симптомов».

III Список используемой литературы:

Основная:

1. Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин «Биологическая химия», Москва, 2007
2. Е.С. Северин «Биохимия», Москва 2003
3. Е.С. Северин «Биохимия с упражнениями и задачами», Москва 2010, «ГЭОТАР - медиа»
4. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, С.Г.Дзугкоев «Биохимия основных процессов обмена веществ и гормональная регуляция» тестовые задания по курсу биологической химии, Владикавказ 2007
5. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, И.В. Можяева, С.Г. Дзугкоев, Е.А.Такоева «Руководство к практическим занятиям по биологической химии», в 4 т., Владикавказ 2008

Дополнительная:

1. Е.А.Строев. Биологическая химия, Москва 1986
2. Ленинджер Л. «Биохимия» Москва, 1976
3. Ленинджер Л. «Биохимия».1986
4. Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов «Биохимия», Москва 2000
5. Гринштейн Б., Гринштейн А. Наглядная биохимия, Москва 2000
6. Элиот В., Элиот Д., Биохимия и молекулярная биология, Москва 2000, стр. 23-36
7. под ред. Д.М. Зубаирова, «Биохимия» тестовые вопросы, «ГЭОТАР - медиа», 2008
8. У. Мак-Мюррей «Основы учения о взаимодействии биохимии с физиологией и патологией», 1980г.
9. Страйер Л. Биохимия. В 3-х томах. 1984 год
10. Досон и др. Справочник биохимика, 1991
11. Мусил Я., Новикова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах, 2-е изд. 1984 год
12. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека
13. Николаев А. Я. Биологическая химия.

Тема: Механизм клеточного действия стероидных гормонов

Научно-методическое обоснование темы:

Особенности протекания метаболических процессов в клетках различных органов и регуляция интенсивности химических реакций зависят не только от изменения активности ферментов, но и от их количества в клетках. Изменение количества ферментов в клетках осуществляется путем индукции и репрессии генов. Ферменты, количество которых резко изменяется в зависимости от метаболизма называются адаптивными или индуцибельными. К гормонам, регулирующим процессы синтеза «de novo» относятся стероидные гормоны. Они являются производными циклопентанперигидрофенантренового ядра и по биологическому действию делятся на III группы:

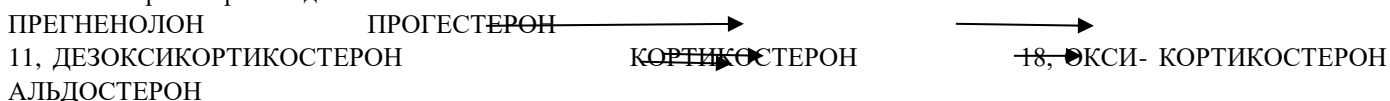
- глюко-, минерало-кортикоиды (C_{21})
- половые гормоны: мужские — тестостерон (C_{19}), 5 α - дегидротестостерон; женские (C_{18}) — эстрадиол, эстрон, эстриол

Для синтеза стероидных гормонов необходимо следующее:

- аэробные условия: митохондрии, микросомы
- наличие НАДФН⁺, необходимый для ферментов монооксигеназ (МОГ)
- наличие субстратов: свободный холестерин, который образуется из эстерифицированного холестерина холестеринэстеразой
- ферменты: МОГ, осуществляющие окисление холестерина (по C-20, 22, 21, 11, 17, 18)
- десмолазы (IV класс, лиазы, действующие на C-C связи), отщепляющие боковой радикал на начальном этапе синтеза от 20,22-дихолестерина или от 17-оксипрегненолона в виде ацетальдегида
- 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа, окисление у C-3
- изомеразы

Синтез происходит по следующей схеме: образование свободного холестерина, перенесенного из митохондрий, где из него образуется прегненолон, который попадает в ЭПС, где протекают дальнейшие реакции.

синтез минералокортикоидов



синтез глюкокортикоидов



Синтез стероидных гормонов стимулируется в коре надпочечников кортикотропином, который регулирует: транспорт эстерифицированного холестерина в клетки, активность холестеринэстеразы, митохондриальные ферменты превращающие холестерин в прегненолон, процессы катаболизма углеводов и липидов, обеспечивает стероидогенез пластическим материалом.

Глюкокортикоиды связываются в крови с транскортином и транспортируются к органам-мишеням: печень, почки, лимфатические клетки (селезенка, лимфоузлы, лимфатические бляшки кишечника, лимфоциты, тимус и др.). Глюкокортикоиды проникают в клетки и связываются с цитоплазматическими рецепторами, регуляция внутриклеточных процессов под влиянием кортикостероидных гормонов проявляется в изменении количества белка, путем регуляции транскрипции генов в клетках-мишенях. В соответствии с этим, эффекты глюкокортикоидов на синтез белка можно разделить на 2 группы. В печени и почках усиливается транскрипция специфических генов, например, кодирующих синтез ключевых ферментов глюконеогенеза — пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы, фруктозо-1,6-бис-фосфатазы, глюкозо-6-фосфатазы. В остальных тканях ингибируется синтез белка, а в лимфоидной ткани усиливается лимфоцитолит. Блокада синтеза белка в лимфоидной ткани и

активный протеолиз в ней увеличивает фонд аминокислот, которые поступают в кровь.

В печени и почках эти аминокислоты, т.е. их углеводородные скелеты используются в синтезе белка и для глюконеогенеза, глюкоза хуже проникает в клетки, поэтому развивается гипергликемия. Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное действие, принимают участие во II-ой стадии стресса, усиливают липолиз, образующиеся глицерин (используется в глюконеогенезе) и жирные кислоты (в печени из ацетил-КоА синтезируются кетоновые тела). Таким образом в крови повышается содержание глюкозы, аминокислот, жирных кислот, кетоновых тел, в моче — глюкозурия, кетонурия, аминоацидурия.

Минералокортикоиды: Альдостерон транспортируется со стероидсвязывающим белком (α-глобулином) и транспортируется к клеткам органов-мишеней: канальцы почек, эпителий мочевого пузыря. Этот гормон обладает цитоплазматически-ядерным механизмом действия, индуцируя процессы транскрипции специфических генов, синтез иРНК и на рибосомах синтез белка (трансляция). Синтезируются II типа белка:

> белки, увеличивающие проницаемость мембраны эпителиальных клеток почечных канальцев для ионов

^ вторая разновидность—это белки-ферменты, — в частности $\text{N}^{\wedge}\text{K}$ — АТФ-аза.

В результате усиливается реабсорбция N^+ и секреция K^+ а также H^+ в мочу. Задержка натрия, вызывает увеличение осмотического давления крови и секрецию АДГ. Это приводит к задержке воды, а также пассивному движению воды за натрием, что и восстанавливает объем крови. Во-вторых, повышенная концентрация ионов натрия придает мышечным клеткам артериол большую чувствительность к вазоактивным веществам. Это приводит в сочетании с прямым действием ангиотензина II на сосуды к восстановлению АД. Альдостерон восстанавливает объем крови, АД и тормозит секрецию ренина.

Итак, можно выделить 4 основных эффекта альдостерона:

- 1) повышает реабсорбцию натрия в почечных канальцах
- 2) повышает секрецию ионов калия и водородных в мочу
- 3) регулирует объем циркулирующей крови
- 4) регулирует величину кровяного артериального давления.

Регуляция синтеза и секреции альдостерона осуществляется под действием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При снижении АД и объема крови в почках возбуждаются барорецепторы ЮГА, идет выделение ренина. Ренин расщепляет α₂-глобулин-ангиотензиноген с образованием ангиотензина I, от ангиотензина I отщепляется дипептид, под действием фермента карбопептидазы и образуется ангиотензин II, который стимулирует клетки клубочковой зоны коры надпочечников, повышает тонус сосудов — вазоконстрикция, повышает внутриклеточную концентрацию кальция.

К мужским половым гормонам относятся: тестостерон, 5α- дегидротестостерон. Они синтезируются из холестерина в семенниках, в клетках Лейдига, а в клетках Сертоли создаются условия для дифференцировки и созревания половых клеток. Лимитирующей стадией синтеза является освобождение холестерина из эстерифицированного холестерина и отщепление боковой цепи с образованием прегненолона. В превращении прегненолона в тестостерон в микросомах участвует 5 ферментных систем:

- 1) 3-Р-гидроксистероиддегидрогеназа
- 2) 5,4 — изомераза
- 3) 17_α — гидроксилаза
- 4) C₁₇₋₂₀ — лиаза
- 5) 17 Р-гидроксистероиддегидрогеназа

Лимитирующей стадией синтеза тестостерона является 3-Р- гидроксистероиддегидрогеназа. Ежедневно синтезируется

5мг тестостерона, содержание в крови в пределах 14-21 нмоль/л. В крови связывается с α -глобулином (андрогенсвязывающий белок) и транспортируется к месту сперматогенеза. Классификация органов-мишеней: простата, семенные пузырьки, внешние гениталии. Активный фермент 5 α -редуктаза катализирует образование активной формы — 5 α -дегидротестостерона (до 400 мкг). Меняя активность этого фермента, 5 α -редуктаза может регулировать действие гормона. После проникновения в цитоплазму, он связывается с рецептором и в таком виде проникает в ядро, где связывается с определенными структурами хроматина. При этом снижаются процессы транскрипции и трансляции, что сопровождается синтезом новых типов белков. Таким образом стимулируются анаболические процессы, процессы сперматогенеза, половой дифференцировки, процессы развития половых признаков и психосоматического статуса мужчины

Тестостерон и 5 α -дегидротестостерон стимулируют окисление глюкозы, липолиз ТАГ и синтез фосфолипидов. Метаболизм данных гормонов осуществляется окислением в 17-ом положении и образованием 17- кетостероидов. Сам тестостерон и 5 α -дегидротестостерон по механизму отрицательной обратной связи тормозят продукцию и секрецию гонадолиберина.

У самок образуется 2 типа гормонов: эстрогены и гестагены. Представителями первой группы являются — эстрадиол, эстрон, эстриол. Они образуются в фолликулах яичников из холестерина \rightarrow тестостерон \rightarrow ароматизация 1 кольца, 19 CH_3 \rightarrow 19 CH_2OH \rightarrow 19 CHO \rightarrow эстрадиол, при действии фермента дегидрогеназы образуется эстрон, а при действии фермента 16-гидроксилазы

— эстриол. В крови транспортируется со стероидсвязывающим белком и доставляется к органам-мишеням. Механизм действия этих гормонов связан с усилением матричного синтеза белка: в печени усиливается синтез белков переносчиков стероидных и тиреоидных гормонов, факторов свертывания крови II, VII, IX,

X, ангиотензиногена, ЛПВП, ЛПОНП. Для них характерны анаболические эффекты на белковый обмен. Усиливают гликолиз, пентозофосфатный цикл, ускоряют высвобождение холестерина, тормозят активность Na^+ , K-АТФ-азы, обеспечивают развитие половых органов, вторичных половых признаков, протекание беременности, лактацию, роды. Прогестерон действует только в период функционирования желтого тела, он тормозит сократительную функцию матки, оплодотворение яйцеклетки, лактацию.

Нарушения: аденогенитальный синдром (дефицит 21- гидроксилазы) — вирилизующая форма и сольтеряющая (компенсированная и декомпенсированная)

Дефицит 11-гидроксилазы: гипертензионный синдром, нарушение синтеза тестостерона — гипогонадизм, нарушение гормональной функции яичников-инфантилизм.

I. Цель деятельности обучающихся на занятии:

Обучающийся должен знать:

1. Строение, синтез и механизм действия глюкокортикоидов на органы-мишени и их метаболические эффекты.
2. Регуляцию глюкокортикоидов, роль АКТГ.
3. Строение, синтез и механизм действия на ткани-мишени минералокортикоидов.
4. Роль РААС в регуляции минералокортикоидной функции надпочечников.
5. Проявления гипо- и гиперфункции коры надпочечников.
6. Синтез, секрецию и механизм действия мужских половых гормонов.
7. Синтез, секрецию и механизм действия женских половых гормонов.

Обучающийся должен уметь:

1. Определять стероидные гормоны в биологических жидкостях и их метаболиты — 17КС.
2. Анализировать полученные данные и делать выводы.
3. Определять половые гормоны в биологических жидкостях.
4. Интерпретировать полученные результаты и делать выводы.

II. Содержание обучения

Основные вопросы:

1. Химическая структура, синтез и биологическое действие глюкокортикоидов.
2. Представители минералокортикоидов, их синтез и участие в регуляции функций почек и водно-солевого обмена.

3. Механизм действия кортикостероидов на уровне органов- мишеней.
4. Регуляция глюкокортикоидов, роль АКТГ.
5. Участие РААС в минералокортикоидной функции надпочечников.
6. Представители женских и мужских половых гормонов.
7. Лимитирующая стадия в синтезе мужских и женских половых гормонов.
8. Синтез мужских половых гормонов.
9. Синтез женских половых гормонов.
10. Механизм действия половых гормонов на уровне органов- мишеней.
11. Влияние половых гормонов на обмен веществ в мужском и женском организмах.
12. Нарушения обмена веществ при гипо- и гиперфункции этих эндокринных желез.

Наглядные пособия:

Таблицы

1. Регуляция секреции альдостерона.
2. Регуляторная роль почек в секреции альдостерона.
3. Механизм действия гормонов на жировой обмен.
4. Биосинтез стероидных гормонов.
5. Схема биосинтеза стероидных гормонов.
6. Половые гормоны

III. Перечень вопросов для проверки исходного уровня знаний:

1. Условия, необходимые для синтеза кортикостероидных гормонов.
2. Источники холестерина — как субстрата синтеза стероидных гормонов.
3. Классификация стероидных гормонов.
4. Представители глюкокортикоидов.
5. Начальные этапы синтеза, образование ключевого соединения — прегненолона.
6. Реакции превращения прегненолона в глюкокортикоиды, характеристика ферментов, локализация.
7. Реакции превращения прегненолона в минералокортикоиды, характеристика ферментов, локализация процесса.
8. Транспортные механизмы кортикостероидных гормонов.
9. Органы-мишени глюкокортикоидных гормонов.
10. Биологическое действие глюкокортикоидов — метаболические влияния.
11. Органы-мишени минералокортикоидных гормонов.
12. Метаболические влияния минералокортикоидов на функцию почек и водно-солевой обмен.
13. Регуляция глюкокортикоидов, роль АКТГ.
14. Участие РААС в минералокортикоидной функции надпочечников.
15. Причины гиперфункции коры надпочечников — болезнь Иценко-Кушинга.
16. Причины гипофункции коры надпочечников — болезнь Аддисона.
17. Гиперпродукция альдостерона — болезнь Кона.
18. Вторичный гиперальдостеронизм.
19. Представители мужских половых гормонов.
20. Синтез тестостерона и дегидротестостерона.
21. Лимитирующая стадия в синтезе мужских и женских половых гормонов.
22. Транспорт гормонов.
23. Органы-мишени для мужских половых гормонов.
24. Органы-мишени для женских половых гормонов.
25. Механизм действия тестостерона и дегидротестостерона.
26. Анаболическое действие мужских половых гормонов.
27. Эффекты мужских половых гормонов.
28. Механизм действия эстрогенов и прогестерона.

29. Регуляция синтеза мужских половых гормонов.
30. Регуляция синтеза женских половых гормонов.
31. Представители женских половых гормонов.
32. Синтез эстрогенов.
33. Синтез прогестерона.
34. Гипогонадизм.
35. Инфантилизм.
36. Патологические состояния, вызванные изменением соотношения различных групп стероидов.
37. Клиническое значение определения содержания гормонов надпочечников или их метаболитов в моче.

IV. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Написать реакции синтеза глюкокортикоидных гормонов.
2. Объяснить механизм действия гормонов на уровне клеток- мишеней.
3. Влияние глюкокортикоидных гормонов на водно-солевой, белковый, липидный, углеводный обмен.
4. Отличия во влиянии глюкокортикоидных гормонов на белковый обмен в гепатоцитах и в других периферических органах.
5. Использование глюкокортикоидных гормонов как противовоспалительных средств при патологии соединительной ткани. Последствия терапии.
6. Участие инсулина в механизме действия глюкокортикоидных гормонов на липидный обмен на фоне гипергликемии.
7. Биохимические проявления, характеристика для гиперпродукции глюкокортикоидных гормонов.
8. Гипо- и гиперфункция коры надпочечников: болезнь Иценко-Кушинга и Аддисона-Бирмера. Регуляция глюкокортикоидов, роль АКТГ.
9. Написать реакции синтеза минералокортикоидов.
10. Метаболические влияния минералокортикоидов на функцию почек и водно-солевой обмен.
11. Участие РААС в минералокортикоидной функции надпочечников.
12. Нарушение минералокортикоидной функции надпочечников — болезнь Кона.
13. Вторичный гиперальдостеронизм и его последствия.

Дополнительные вопросы для педиатрического факультета

1. Формирование половых желез в онтогенезе.
2. Активные формы витамина D₃ и их роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена в растущем организме.
3. Причины нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей. Рахит.
4. Роль коры надпочечников в формировании первичных половых признаков.
5. Адреногенитальный синдром.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Вопрос 1. Указать процессы, осуществляемые глюкокортикоидами.

1. Повышают проницаемость мембран клеток мышц и адипоцитов для глюкозы.
2. Сильно тормозят синтез белка в мышцах.
3. Стимулируют катаболизм АМК в мышцах и в печени.
4. Повышают образование мочевины.
5. Усиливают глюконеогенез.
6. Повышают содержание глюкозы в крови.
7. Снижают поступление АМК в клетки мышц.
8. Стимулируют синтез гликогена в печени.
9. Верно 1,2,3,4.
10. Верно 5,6,7,8
11. Верно 2,3,4,5,6,7.

Ответ: 11.

Вопрос 2. Указать последовательность (1 ^ 5) образования кальцитриола.

1. ... А. 7 — дегидрохолестерол.
2. ... Б. Холекальциферол.
3. . В. Кальциферол.
4. . Г. Холестерол.
5. . Д. 25-(ОН)-холекальциферол.

Ответ: 1-Г, 2-А, 3-Б, 4-Д, 5-В.

Вопрос 3. Кальцитриол оказывает действие:

1. Стимулирует мобилизацию Ca^{2+} из костей.
2. Активирует всасывание Ca^{2+} в кишечнике.
3. Усиливает реабсорбцию Ca^{2+} в почках.
4. Повышает концентрацию Ca^{2+} в крови.
5. Верно 1,2,3.
6. Верно 2,3,4.
7. Все верно.

Ответ: 7.

Вопрос 4. Изменения метаболизма отнести к действию кортизола и глюкагона.

1. Ативация мобилизации гликогена в печени
2. Активация глюконеогенеза
3. Стимуляция катаболизма
4. Стимуляция синтеза ТАГ
5. Активация распада гликогена в мышцах
6. Ингибирование синтеза белка в мышцах
7. Активация липолиза ТАГ в жировой ткани

А. характерно для кортизола

Б. характерно для глюкагона

В. Характерно для обоих

Г. Характерно ни для одного

Ответ: 1 – Б, 2 – В, 3 – А, 4 – Г, 5 – Г, 6 – В, 7 – Б.

Вопрос 5: Указанные изменения соотносить с избытком или недостатком секреции кортизола.

1. Гиперглюкоземия
2. Остеопороз
3. Гиперпигментация кожи
4. Увеличение в моче 17 – кетостероидов
5. Гипертензия
6. Гипоглюкоземия
7. Гипокалиемия
8. Мышечная слабость
9. Гиперкальциемия
10. Кетонемия
11. Нарушение обмена АМК
12. Обезвоживание.

А. Характерно для гиперкортицизма (болезнь Иценко - Кушинга)

Б. Характерно для гипокортицизма (болезнь Адиссона)

В. Характерно для обоих

Г. Ни для одного не характерно.

Ответ: 1 – А, 2 – А, 3 – Б, 4 – А, 5 – А, 6 – Б, 7 – А, 8 – Б, 9 – А, 10– Г, 11 – В, 12 – Б.

Вопрос 6. Указать изменения, характерные для гипокортицизма и гипoadлостеронизма.

1. Гипогликоземия. А. Характерно для
2. Гипертензия. гиперкортицизма.
3. Усиленная пигментация кожи. Б. Характерно для
4. Повышенная концентрация Cl^- гиперальдостеронизма.
в плазме.
5. Увеличение в моче 17- кетостероидов. В. Характерно для
обоих
6. Увеличение в моче K^+ . Г. Ни для одного
не характерно.

5. Азотемия.

Ответ: 1-А, 2-Б, 3-А, 4-Б, 5-Г, 6-Б, 7-Г

Вопрос №7: Указать изменения, характерные для гиперкортицизма и гиперальдостеронизма:

1. Повышение концентрации Na в плазме А. Характерно для
2. Остеопороз гиперкортицизма
3. Гипертензия Б. Характерно для
4. Усиленное выведение Na с мочой гиперальдостеронизма
5. Изменение водно – электролитного обмена В. Ни для одного
6. Гиперволемия не характерно
7. Обезвоживание
8. Гипокалиемия
9. Азотемия

Ответ: 1 – Б, 2 – А, 3 – Б, 4 – Г, 5 – Б, 6 – Б, 7 – Г, 8 – Б, 9 – А.

Вопрос №8: Указать изменения, характерные для сахарного и стероидного диабета:

1. Гипергликоземия А. характерно для
2. Кетонемия сахарного диабета
3. Кетонурия Б. характерно для
4. Гипертензия стероидного диабета
5. Глюкозурия В. Характерно для
6. Увеличение 17 – кетостероидов обоих
7. Остеопороз Г. Ни для одного
8. Потеря Na с мочой не характерно

Ответ: 1 – В, 2 – А, 3 – А, 4 – Б, 5 – В, 6 – Б, 7 – Б, 8 – Г.

V. Хронокарта учебного занятия

1. Общий бюджет времени — 3 часа (135 минут)
2. Устный разбор материала — 60 мин
3. Проверка конечного уровня знаний — 20 мин
4. Лабораторная работа — 45 мин
5. Оформление протоколов — 10 мин

VI. Самостоятельная работа обучающихся:

1. Калликреин-кининовая система и ее связь с РААС.
2. Механизм рецепции стероидных гормонов, транскрипция специфических генов, иРНК.
3. Простагландины и их роль в регуляции метаболических процессов.

VII. Список используемой литературы

Основная:

1. Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин «Биологическая химия», Москва, 2007
2. Е.С. Северин «Биохимия», Москва 2003
3. Е.С. Северин «Биохимия с упражнениями и задачами», Москва 2010, «ГЭОТАР - медиа»

4. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, С.Г.Дзугкоев «Биохимия основных процессов обмена веществ и гормональная регуляция» тестовые задания по курсу биологической химии, Владикавказ 2007
5. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, И.В. Можаяева, С.Г. Дзугкоев, Е.А.Такоева «Руководство к практическим занятиям по биологической химии», в 4 т., Владикавказ 2008

Дополнительная:

1. Е.А.Строев. Биологическая химия, Москва 1986
2. Ленинджер Л. «Биохимия» Москва, 1976
3. Ленинджер Л. «Биохимия».1986
4. Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов «Биохимия», Москва 2000
5. Гринштейн Б., Гринштейн А. Наглядная биохимия, Москва 2000
6. Элиот В., Элиот Д., Биохимия и молекулярная биология, Москва 2000, стр. 23-36
7. под ред. Д.М. Зубаирова, «Биохимия» тестовые вопросы, «ГЭОТАР - медиа», 2008
8. У. Мак-Мюррей «Основы учения о взаимодействии биохимии с физиологией и патологией», 1980
9. Страйер Л. Биохимия. В 3-х томах. 1984 год
10. Досон и др. Справочник биохимика, 1991
11. Музил Я., Новикова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах, 2-е изд. 1984 год
12. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека
13. Николаев А. Я. Биологическая химия

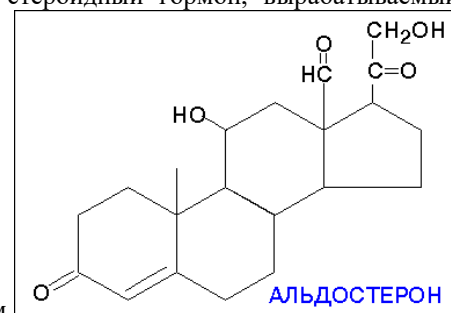
**Тема: Минералокортикоиды: синтез, транспорт кровью, механизм клеточного действия, биологическая роль.
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.**

Минералокортикоиды, или минералокортикостероиды — общее собирательное название подкласса кортикостероидных гормонов коры надпочечников и их синтетических аналогов, общим свойством которых является более сильное и избирательное действие на водно-солевой, чем на углеводный обмен.

К естественным минералокортикоидам относят альдостерон и дезоксикортикостерон. Они почти не обладают глюкокортикоидной активностью. У человека альдостерон является основным, наиболее физиологически важным и наиболее активным (обеспечивает почти 90% всей минералокортикоидной активности). А вот у некоторых видов животных роль основного минералокортикоида играет дезоксикортикостерон, для человека он относительно малоактивен.

Альдостерон

1.Название. Альдостерон получил свое название на основании наличия в его молекуле альдегидной группы у 13-го углеродного атома вместо метильной группы, как у всех остальных кортикостероидов(Рис.1). Название по ИЮПАК **11 β ,21-Dihydroxy-3,20-dioxopregn-4-en-18-al** **2.По химической природе** альдостерон – это стероидный гормон, вырабатываемый



корой надпочечников позвоночных. Т.е. альдостерон является кортикостероидом.

3.Биосинтез. Альдостерон синтезируется клубочковой зоной надпочечников из холестерина.

Альдостерон в норме - единственный секретируемый (т.е. поступающий в кровь) минералокортикоид человека.

Синтез и секреция альдостерона клетками клубочковой зоны непосредственно стимулируются низкой концентрацией Na⁺ и высокой концентрацией K⁺ в плазме крови. На секрецию альдостерона влияют также простагландины, АКТГ(адренокортикотропный гормон). Однако наиболее важное влияние на секрецию альдостерона оказывает ренин-ангиотензиновая система.

Альдостерон не имеет специфических транспортных белков, но за счёт слабых взаимодействий может образовывать комплексы с альбумином. Гормон очень быстро захватывается печенью, где превращается в тетрагидроальдостерон-3-глюкуронид и экскретируется с мочой.

Клетки-мишени альдостерона выявлены в дистальных извитых канальцах и собирательных трубках нефрона. Связывание гормона осуществляется белками-рецепторами цитоплазмы.

4.Биологическая роль.

Альдостерон обладает двумя важными биологическими функциями:

- поддерживает активное поглощение натрия и выведение ионов калия и водорода с мочой в дистальных почечных канальцах;

действует на внеклеточный обмен и метаболизм воды.
Механизм действия альдостерона

Механизм действия альдостерона, как и всех стероидных гормонов, состоит в прямом влиянии на генетический аппарат ядра клеток со стимуляцией синтеза соответствующих РНК, активации синтеза транспортирующих катионы белков и

ферментов, а также повышении проницаемости мембран для аминокислот. Основные физиологические эффекты альдостерона заключаются в поддержании водно-солевого обмена между внешней и внутренней средой организма. Одними из главных органов-мишеней гормона являются почки, где альдостерон вызывает усиленную реабсорбцию натрия в дистальных канальцах с его задержкой в организме и повышении экскреции калия с мочой. Под влиянием альдостерона происходит задержка в организме хлоридов и воды, усиленное выделение H-ионов и аммония, увеличивается объем циркулирующей крови, формируется сдвиг кислотно-щелочного состояния в сторону алкалоза. Действуя на клетки сосудов и тканей, гормон способствует транспорту Na⁺ и воды во внутриклеточное пространство.

Конечным результатом действия минералокортикоидов является увеличение объёма циркулирующей крови и повышение системного артериального давления.

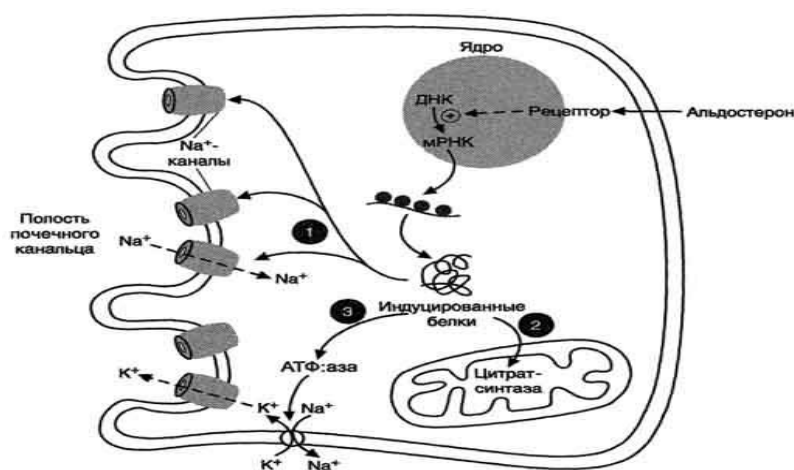


Рис.2. Механизм действия альдостерона. Альдостерон, взаимодействуя с внутриклеточными рецепторами и стимулируя синтез белков: 1 - увеличивает реабсорбцию Na⁺ из мочи; 2 - индуцирует синтез ферментов ЦТК, активность которых обеспечивает продукцию АТФ; 3 - активнрует Na⁺,K⁺-АТФ-азу, которая поддерживает низкую внутриклеточную концентрацию ионов натрия и высокую концентрацию ионов калия.

5. Гиперальдостеронизм.

Гиперальдостеронизм - заболевание, вызванное гиперсекрецией альдостерона надпочечниками. Причиной первичного гиперальдостеронизма (синдром Кона) примерно у 80% больных является аденома надпочечников, в остальных случаях - диффузная гипертрофия клеток клубочковой зоны, вырабатывающих альдостерон. При первичном гиперальдостеронизме избыток альдостерона усиливает реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Увеличение концентрации Na⁺ в плазме служит стимулом к секреции АДГ и задержке воды почками. Кроме того, усиливается выведение ионов калия, магния и протонов. В результате развиваются гипернатриемия, вызывающая, в частности, гипертонию, гиперволемию и отёки, а также гипокалиемия, ведущая к мышечной слабости, возникают дефицит магния и лёгкий метаболический алкалоз.

Вторичный гиперальдостеронизм встречается гораздо чаще и может быть связан с рядом состояний (например, сердечная недостаточность, хронические заболевания почек, а также сопровождающиеся нарушением кровоснабжения опухоли, секреторирующие ренин). При вторичном гиперальдостеронизме у больных наблюдают повышенный уровень ренина и ангиотензина II, что стимулирует кору надпочечников продуцировать и секретировать избыточное количество альдостерона. Клинические симптомы менее выражены, чем при первичном альдостеронизме.

6. Гипоальдостеронизм.

Гипоальдостеронизм - это состояние, при котором кора надпочечников секретирует меньше альдостерона, чем требуется в норме.

Как и гиперальдостеронизм, может быть первичным и вторичным. Дефицит альдостерона, связанный с гиподисфункцией

надпочечников, наблюдается при аддисоновой болезни, синдроме Уотерхауза-Фридериксена и врожденной недостаточности ферментов, участвующих в биосинтезе стероидов.

Вторичный гипoadостеронизм может быть следствием угнетения системы ренин-ангиотензин, дефицита АКГГ, злоупотребления минералокортикоидными препаратами или лакрицей.

При недостатке альдостерона организм непрерывно теряет натрий, в связи с чем уменьшается объём внеклеточной жидкости, а это приводит к утомляемости, головным болям, гипотонии и тахикардии. Одновременная задержка K^+ и H^+ вызывает гиперкалиемию и ацидоз, проявляющиеся в виде соответственно сердечной аритмии и мышечных спазмов, гипервентиляции и помутнения сознания.

7. Также к минералокортикоидам относятся:

- **Дезоксикортикостерон** (активность соответствует 1/30 активности альдостерона, секретируется в очень малом количестве).
- **9-флюорокортизол** (синтетический, немного более активен, чем альдостерон).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет чрезвычайно важную роль в регуляции кровяного давления и электролитного обмена у человека и высших животных. Вместе с тем, за последние годы выявлены новые функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что вновь привлекло внимание исследователей к изучению её физиологической роли в организме. В состав этой регуляторной системы входят **ренин**, ангиотензиноген и его производные формы – **ангиотензин I** и **ангиотензин II**, а также гормон корковой зоны надпочечников – минералокортикоид **альдостерон**.

Ренин – фермент, синтезируемый юкстагломерулярными клетками почечных афферентных артериол, имеющий ММ около 40 кДа. Особенно интенсивно образование ренина происходит при ишемии почек. Локализация юкстагломерулярных клеток делает их особенно чувствительными к изменениям кровяного давления, а также концентрации ионов Na^+ и K^+ в жидкости, протекающей через почечные канальцы. Благодаря указанным свойствам любая комбинация факторов, вызывающая снижение объема жидкости (обезвоживание, падение кровяного давления, кровопотеря и др.) или снижение концентрации $NaCl$, стимулирует высвобождение ренина.

В то же время большинство регуляторов синтеза ренина действуют через **почечные барорецепторы**. На освобождение ренина оказывает влияние состояние ЦНС, а также изменение положения тела в пространстве. В частности, при переходе из положения лёжа в положение сидя или стоя (клиностагическая проба) секреция ренина увеличивается. Эта рефлекторная реакция обусловлена повышением тонуса симпатической части автономной нервной системы, передающей импульсы к β -адренорецепторам юкстагломерулярных клеток.

Основным субстратом, на который воздействует ренин, является **ангиотензиноген** – белок, входящий во фракцию α_2 -глобулинов и образуемый печенью. Под воздействием глюкокортикоидов и эстрогенов синтез ангиотензиногена значительно возрастает. В результате действия ренина ангиотензиноген превращается в декапептид **ангиотензин I**. Это соединение обладает чрезвычайно слабым действием и существенного влияния на уровень кровяного давления не оказывает.

Между тем **ангиотензин I** под воздействием так называемого **ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)** переходит в мощный сосудосуживающий фактор – **ангиотензин II**.

АПФ(дипептидкарбооксипептидаза) является интегральным белком, расположенным преимущественно на мембране эндотелиальных клеток, эпителии, мононуклеарах, нервных окончаниях, клетках репродуктивных органов и др. Растворимая форма АПФ присутствует практически во всех жидкостях организма.

Принято выделять две изоформы АПФ. Первая из них получила условное наименование «соматической». Эта изоформа имеет ММ 170 кДа и включает гомологичные С- и N-домены. Вторая форма АПФ («репродуктивная») найдена в семенной жидкости, имеет ММ около 100 кДа и соответствует С-домену первой изоформы АПФ. Каждый из 2 указанных доменов содержит аминокислотные остатки, которые могут принимать участие в образовании связи с атомом цинка. Такие Zn^{2+} -структуры являются типичными для многих металлопротеиназ и оказываются основными участками взаимодействия фермента как с субстратом, так и с ингибиторами АПФ.

Следует заметить, что АПФ не только приводит к образованию **ангиотензина II**, но и разрушает **брадикинин** –соединение, расширяющее кровеносные сосуды. Следовательно, увеличение кровяного давления при воздействии АПФ связано как с образованием ангиотензина II, так и с распадом брадикинина (рис. 32).

Важную роль для действия АПФ играет ионный состав и, в частности, содержание ионов хлора. Так, при высокой концентрации Cl^- С-домен АПФ гидролизует и брадикинин, и ангиотензин-I быстрее, чем N-домен. Во внеклеточных регионах, где концентрация анионов хлора высока, за превращение ангиотензина-I отвечает преимущественно N-домен. Однако внутриклеточно, где концентрация Cl^- низкая, N-домен может участвовать в гидролизе других пептидных субстанций.

За последние годы установлено, что АПФ играет важную роль в гемопоэзе, ибо под его воздействием ингибируется образование **гематопоэтического пептида**, тормозящего образование гематопоэтических клеток костного мозга.

Роль АПФ в организме была выявлена на мышах, лишенных гена АПФ. У таких животных отмечалось низкое кровяное давление, различные сосудистые дисфункции, нарушение структуры и функции почек и бесплодие у самцов.

Ангиотензин Пувеличивает кровяное давление, вызывая сужение артериол, и является самым сильнодействующим из известных вазоактивных агентов. Кроме того, он по механизму обратной связи тормозит образование и высвобождение ренина юктагломерулярными клетками почки, что в конечном итоге должно восстанавливать нормальный уровень кровяного давления. Под воздействием **ангиотензина II** резко возрастает продукция основного минералокортикоида – **альдостерона**. Несмотря на то, что это действие является прямым, ангиотензин II не влияет на продукцию кортизола. Основное назначение альдостерона сводится к задержке Na^+ (за счет усиления его реабсорбции в почечных канальцах) и выделению K^+ и H^+ (главным образом через почки). Эти реакции осуществляются следующим образом.

Альдостерон проникает из внеклеточной жидкости в цитоплазму клетки и там соединяется со специфическим рецептором, после чего образовавшийся комплекс (альдостерон+рецептор) проникает в ядро. Альдостерон также стимулирует открытие Na^+ каналов, благодаря чему ионы Na^+ входят в клетку через апикальную мембрану из просвета канальца.

Увеличение секреции K^+ под воздействием альдостерона обусловлено возрастанием проницаемости апикальной мембраны по отношению к этим ионам, благодаря чему K^+ поступает из клетки в просвет канала.

Задержка Na^+ в организме, как и ангиотензин II, способствует повышению кровяного давления.

Ангиотензин II способен связываться со специфическими рецепторами клубочковых клеток надпочечника. Содержание этих рецепторов во многом зависит от концентрации ионов K^+ . Так, если уровень K^+ повышается, то возрастает число рецепторов к ангиотензину II в клубочковых клетках. При уменьшении концентрации ионов K^+ отмечается прямо противоположный эффект. Следовательно, ионы K^+ играют основную роль в действии ангиотензина II на надпочечники.

За последнее время установлено, что **ангиотензин II** способен активировать макрофаги, благодаря чему усиливается агрегация тромбоцитов и ускоряется свёртывание крови. Одновременно при этом высвобождается **ингибитор активатора плазминогена-I (ИАП-1)**, что может сопровождаться депрессией фибринолиза. **Ангиотензин II** является одним из факторов, способствующих развитию атерогенеза, торможению апоптоза и усилению оксидативного стресса в тканях, тем самым провоцируя агрегацию тромбоцитов и тромбообразование.

Ангиотензин II способен усиливать функцию миокарда, участвует в биосинтезе норадреналина и других физиологически активных веществ. Одновременно он может действовать как ростовой фактор, приводя к сосудистой и сердечной гипертрофии.

У некоторых животных и у человека **ангиотензин II** под воздействием фермента **аминопептидазы** превращается в гептапептид **ангиотензин III**. У человека уровень ангиотензина II приблизительно в 4 раза выше, чем ангиотензина III. Оба эти соединения оказывают влияние на уровень кровяного давления и продукцию альдостерона и довольно быстро разрушаются под воздействием ферментов **ангиотенгиназ**.

При тяжелых заболеваниях почек, сопровождающихся их ишемией, благодаря повышенному образованию и секреции ренина наблюдается стойкое повышение кровяного давления (почечная гипертензия). Применение ингибиторов АПФ в этих условиях приводит к быстрой нормализации кровяного давления.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что ангиотензин-ренино-альдостероновая система теснейшим образом связана с функцией калликреин-кининовой системы, ибо образование ангиотензина II и разрушение брадикинина осуществляется под воздействием одного и того же фермента – АПФ.

I. Перечень вопросов для проверки конечного уровня знаний:

1. Минералокортикоиды, определение.
2. Классификация минералокортикоидов.
3. Характеристика минералокортикоидов: альдостерон, дезоксикортикостерон.
4. Биосинтез альдостерона.
5. Биологическая роль альдостерона.

II Самостоятельная работа обучающихся:

Составить ментальную карту по теме: «Минералокортикоиды: синтез, транспорт кровью, механизм клеточного действия, биологическая роль. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система».

III Список используемой литературы:

Основная:

1. Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин «Биологическая химия», Москва, 2007
2. Е.С. Северин «Биохимия», Москва 2003
3. Е.С. Северин «Биохимия с упражнениями и задачами», Москва 2010, «ГЭОТАР - медиа»
4. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, С.Г.Дзугкоев «Биохимия основных процессов обмена веществ и гормональная регуляция» тестовые задания по курсу биологической химии, Владикавказ 2007
5. Ф.С. Дзугкоева, Э.А. Каряева, А.Е. Гурина, Н.М. Амбарцумянц, И.В. Можаяева, С.Г. Дзугкоев, Е.А.Такоева «Руководство к практическим занятиям по биологической химии», в 4 т., Владикавказ 2008

Дополнительная:

1. Е.А.Строев. Биологическая химия, Москва 1986
2. Ленинджер Л. «Биохимия» Москва, 1976
3. Ленинджер Л. «Биохимия».1986
4. Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов «Биохимия», Москва 2000
5. Гринштейн Б., Гринштейн А. Наглядная биохимия, Москва 2000
6. Элиот В., Элиот Д., Биохимия и молекулярная биология, Москва 2000, стр. 23-36
7. под ред. Д.М. Зубаирова, «Биохимия» тестовые вопросы, «ГЭОТАР - медиа», 2008
8. У. Мак-Мюррей «Основы учения о взаимодействии биохимии с физиологией и патологией», 1980
9. Страйер Л. Биохимия. В 3-х томах. 1984 год
10. Досон и др. Справочник биохимика, 1991
11. Мусил Я., Новикова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах, 2-е изд. 1984г.
12. Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека
13. Николаев А. Я. Биологическая химия.