

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Оренбургский государственный университет»

Кафедра медико-биологической техники

А.Д. СТРЕКАЛОВСКАЯ

ВИТАМИНЫ И ГОРМОНЫ

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

Рекомендовано к изданию Редакционно-издательским
советом государственного образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Оренбургский государственный университет»

Оренбург 2005

УДК 577.16+577.17 (07)

ББК 28. 02я7

С 84

Рецензент

зав.отделением терапии МНТК «Микрохирургия глаза» Т.Б. Краснова

С 84 **Стрекаловская, А.Д.**
Витамины и гормоны [Текст]: методические указания / А.Д.
Стрекаловская. – Оренбург: ГОУ ОГУ, 2005. – 43 с.

Методические указания предназначены для студентов специальности 190600 «Инженерное дело в медико-биологической практике» при изучении дисциплины «Биохимия».

УДК 577.16+577.17 (07)

©Стрекаловская А.Д., 2005
© ГОУ ОГУ, 2005

Содержание

Введение	4
1 Витамин	5
1.1 Витаминоподобные вещества	16
1.2 Антивитамины	18
2 Гормоны	19
2.1 Гормоны гипоталамо-гипофизарной системы	26
2.2 Шишковидная железа	29
2.3 Гормоны щитовидной железы	30
2.4 Паращитовидные железы	31
2.5 Гормоны надпочечников	32
2.6 Гормоны поджелудочной железы	35
2.7 Гормоны тимуса (вилочковой железы)	38
2.8 Гормоны половых желез	39
2.9 Антигормоны	42
Список использованных источников	43

Введение

Жизнь – это макромолекулярная система, для которой характерны определённая иерархическая организация, а также способность к воспроизведению, обмен веществ и тщательно регулируемый поток энергии – являет собой разрастающийся центр упорядоченности и менее упорядоченной Вселенной.

К. Гробстайн

Современную биологическую химию условно делят на три крупных раздела. Статистическая биохимия исследует химический состав организма. Под химическим составом понимается как качественный состав и структуры соединений, так и количественное их содержание в тех или иных биологических объектах.

Динамическая биохимия изучает превращения химических соединений и связанные с ними превращения энергии в организме. Функциональная биохимия вскрывает связи между структурой химических соединений и процессами их превращений, с одной стороны, и функции тканей или органов – с другой. Разумеется, такое деление биохимии в определенной степени условно, ибо все разделы тесно переплетаются и взаимно дополняют друг друга, а состав и строение веществ неотделимы от их преобразований, равно как и от функций тех органов и тканей, в которых эти вещества находятся. Однако при изучении биохимии такое деление весьма удобно, так как оно не только отражает историю развития этой науки, но и обеспечивает постепенность перехода от простых вопросов к сложным.

Биохимия развивается очень интенсивно и имеет не только познавательное но и большое практическое значение для животноводства, растениеводства, микробиологии, вирусологии, генетики, медицины, ветеринарии и ряда отраслей промышленности. В зависимости от объекта и направления исследований, биохимия распадается на несколько самостоятельных отраслей. Общая биохимия рассматривает закономерности состава и превращений химических соединений в процессах жизнедеятельности организма, являющихся общими для многих видов животных существ. Биохимия растений исследует химический состав и обмен веществ у растительных организмов.

Биохимия животных изучает особенности состава химических соединений в живых организмах, обмена веществ и энергии у них в зависимости от вида, породы, линии, факторов питания и содержания, а также особенности технологии производства продуктов животноводства. Ветеринарная биохимия исследует химический состав и особенности обмена веществ в организме животного на фоне его заболевания.

1 Витамины

К этой группе соединений относят низкомолекулярные органические вещества, характеризующиеся тем, что они не выполняют пластической функции, не синтезируются в организме вообще или в ограниченном количестве микрофлорой кишечника. Проявляют активность в малых количествах, влияют на многочисленные обменные процессы. Их дефицит ведет к появлению специфических нарушений обмена с характерными клиническими проявлениями. Близки к витаминам так называемые витаминоподобные вещества, не отвечающие всем перечисленным признакам.

Классификация витаминов по химической природе невозможна — по структуре они могут быть отнесены к разным классам химических соединений. Однако по отношению к растворителям витамины разделяют на водо- и жирорастворимые.

Номенклатура витаминов основана на использовании заглавных букв латинского алфавита с нижними индексами. Одновременно, согласно предложению Международного союза чистой и прикладной химии (IUPAC), используют наименования, отражающие химическую природу или функцию витаминов (таблица 1).

Витамин В₁ (тиамин) поступает в организм в составе хлеба из грубых сортов муки, с мясом (особенно свининой), молоком, дрожжами. Богаты им фасоль, горох. Разрушается при длительной варке.

Выводится из организма с мочой в неизменном виде, отчасти в виде пирамидина — продукта, образующегося под действием тиаминазы.

Коферментная форма тиамин — тиаминдифосфат (ТДФ) — синтезируется путем переаминирования с АТФ.

Коферментные функции:

1) в составе дегидрогеназ обеспечивает окислительное декарбоксилирование пирувата и ацетоглутарата;

2) в составе транскетолазы — ключевую реакцию ПФП.

Недостаточность проявляется заболеванием бери-бери, связанным, в первую очередь, с нарушением транскетолазной реакции. Это сопровождается недостаточным синтезом НАДФ • Н₂, служащей источником водорода для многочисленных синтезов, в первую очередь, для синтеза стероидных гормонов и липидов. В крови накапливается пируват, в эритроцитах падает активность транскетолазы.

В экономически развитых странах дефицит тиамин на уровне клинических проявлений не встречается.

Проявления бери-бери:

а) «влажная» форма — быстро развивающиеся отеки, атрофия мышц, сердечно-сосудистая недостаточность. Очень эффективна при этой форме витаминотерапия: быстро восстанавливается функция сердечно-сосудистой системы, нарастает диурез, исчезают отеки;

б) «сухая» форма — быстрая потеря веса, атрофия мышц, периферические полиневриты, чувство страха, нарушения интеллекта. На фоне

хронического алкоголизма может возникать при нормальном содержании тиамин в пище, из-за нарушения его всасывания.

Потребность — 0,5 мг/1 000 ккал диеты. Повышена при избытке углеводов в питании.

Витамин В₂ (рибофлавин) содержится в зеленых растениях, молоке, печени, злаках, курином яйце. Экскретируется у человека в основном в неизменном виде или в виде фосфорного эфира.

Коферментная форма — ФМН и ФАД. Коферментные функции — транспорт протонов и электронов (водорода) от НАД-дегидрогеназ на кофермент. Q, участие в дегидрировании аминокислот, кето- и оксикислот.

Недостаточность обычно выявляется на фоне комбинированного дефицита тиамин, никотиновой кислоты и белкового голодания. В чистом виде дефицит рибофлавина проявляется такими признаками: фуксиноподобный язык, трещины в углу рта и на губах (кейлозис), себорройный дерматит, особенно выраженный в области носогубной складки, васкуляризация роговицы.

Объективный признак — снижение содержания рибофлавина в эритроцитах.

Суточная потребность — 0,5 мг/ 1 000 ккал диеты.

Таблица 1 - Обозначения и наименования витаминов

Водорастворимые	Жирорастворимые
В ₁ (тиамин)	А ₁ (ретинол)
В ₂ (рибофлавин)	А ₂ (дегидроретинол)
В ₃ (пантотевая кислота)	Д ₂ (эрокальциферол)
В ₅ (никотиновая кислота)	Д ₃ (холекальциферол)
В ₆ (пиридоксаль, пиридоксамин)	Е (токотриенол)
Н (биотин)	К ₁ (филлохинон)
В _с , В ₉ (птероилглутаминовая кислота)	К ₂ (фарнохинон)
В ₁₂ (кобаломина, корриноид)	
Р (биофлавоноид)	
С (аскорбиновая кислота)	
Витаминоподобные вещества	
В ₄ (холин)	Н, (парабензойная кислота [ПАБК])
Н (липоевая кислота)	Q (убихинон)
В ₁₃ (оротовая кислота)	Ф (незаменимые жирные кислоты)
В ₁₅ (пангамовая кислота)	V (метионинсульфоний)
В ₈ (инозит)	

Витамин В₃ (пантотеновая кислота) содержится в дрожжах, печени, курином яйце, мясе и молоке.

Коферментная форма — КоА, функция которого заключается в дегидрировании и дегидратации ацильных остатков в составе ацил-КоА

(например дегидрирование и дегидратация ацил-КоА в процессах β -окисления), в переносе ацильных остатков в составе ацилпереносящего белка (например, синтез высших жирных кислот).

Недостаточность у человека не описана, у животных (крысы) проявляется обесцвечиванием шерсти (поседение), задержкой роста и размножения. Незадолго перед гибелью в 2 раза падает концентрация КоА, обнаруживаются некротические участки в корковом веществе надпочечников.

Потребность от 5 до 10 мг/сут.

Витамин В₅ (никотиновая кислота, ниацин или витамин РР, противопеллагрический фактор). Наиболее богатый источник ниацина — мясные продукты особенно печень, ткани растений. В молоке и яйцах почти не содержится, хотя эти продукты обладают антипеллагрическим действием за счет высокого содержания триптофана — предшественника никотиновой кислоты. В отличие от многих витаминов синтезируется в организме человека из триптофана. Одинаково активны никотиновая кислота и ее амид — никотинамид. В печени подвергается необратимому метилированию с образованием метилникотинамида, который экскретируется с мочой.

Коферментные формы — НАД и НАДФ, функционирующие в составе дегидрогеназ: транспорт водорода от окисляемых субстратов на второе звено дыхательной цепи, на флавопротеиды. В виде мононуклеотида входит в состав кобаламина.

Недостаточность, как правило, — результат дефицита не только никотиновой кислоты, но и других компонентов группы В. Проявляется симптомокомплексом, называемым пеллагрой. Наиболее существенные признаки пеллагры:

- дерматит при повышенной чувствительности кожных покровов к действию ультрафиолетовой части спектра (фотосенсибилизация);
- нарушения пищеварительного тракта (фукусиноподобный язык, диарея, геморрагии на протяжении всего пищеварительного тракта);
- деменция (слабоумие, связанное с поражением центральной нервной системы).

Потребность от 15 до 25 мг/сут.

Витамин В₆ (пиридоксаль) содержится в зародышевой части семян и зерен злаков, в дрожжах, мясе, особенно в печени и почках. Поступает в виде пиридоксина, который фосфорилируется в печени и затем окисляется до пиридоксальфосфата. Около 90 % пиридоксальфосфата окисляется до 4-пиридоксовой кислоты и в этом виде экскретируется с мочой.

Коферментная форма — фосфопиридоксаль, который функционирует как кофактор реакций переаминирования и декарбоксилирования аминокислот. Участвует в обезвреживании биогенных аминов (кофермент моноамино- и диаминооксидаз), синтезе δ -аминолевулиновой кислоты (кофермент соответствующей синтетазы), биосинтезе сфинголипидов и в гликогенолизе (кофактор фосфорилазы гликогена).

Недостаточность витамина В₆ у экспериментальных животных проявлялась остановкой роста и акродинией (дерматиты на кончике хвоста,

ушах, вокруг рта, лапках). Дерматит сопровождается отеком в отличие от дерматита при дефиците витамина F.

В условиях несбалансированного искусственного питания у младенцев могут проявляться признаки недостаточности витамина B₆ в виде повышенной возбудимости с периодическими судорогами, которые устраняются введением пиридоксина. У взрослых свидетельства недостаточности этого витамина возможны на фоне лечения изониазидом (при туберкулезе): тошнота, рвота, утрата аппетита, кейлозис, глоссит, полиневрит и пеллагроподобный дерматит. Все эти нарушения снимаются назначением витамина B₆.

Потребность установлена ориентировочно (от 2 до 3 мг/сут), увеличивается при обогащенном белковом питании, а также с возрастом.

Витамин H (биотин) синтезируется кишечной микрофлорой, поэтому недостаточность его не может быть вызвана отсутствием в рационе. Содержится в дрожжах, печени. Авидин яичного белка тормозит всасывание биотина, его введение в большом количестве может вызвать дефицит витамина H, то же можно спровоцировать назначением лекарственных средств, стерилизующих кишечный тракт (сульфаниламиды).

Выводится с мочой в количестве, превышающем его поступление с пищей (разница за счет синтеза микрофлорой пищеварительного тракта).

Биотин — простетическая группа ряда ферментов, которые катализируют включение CO₂ в органические соединения: ацетил-КоА-карбоксилазы, пропионил-КоА-карбоксилазы, метилмалонил-транскарбоксилазы и пируваткарбоксилаза. При дефиците биотина способность тканей включать CO₂ в оксалоацетат и синтезировать ВЖК падает.

Суточная потребность примерно 10 мкг.

Витамин B₉, или B₁₂ (фолацин, птероилглутаминовая кислота, фолиевая кислота) содержится в продуктах растительного (салаты, капуста, томаты, шпинат) и животного происхождения (печень, мясо).

Всасывается в тонком кишечнике в виде производных, образующихся в процессе пищеварения. В слизистой образуются тетрагидрофолевая кислота и ее продукт N-метилирования (N-метилтетрагидрофолевая кислота). Из организма выводится с мочой, калом и потом.

Коферментные формы фолацина представлены формилпроизводными и метенилпроизводными тетрагидрофолевой кислоты. Они способны к взаимопревращениям и передаче одноуглеродистого остатка (метила) от одной коферментной формы к другой, включая его в реакции синтеза пуринов, пиримидинов, глицина, метионина.

Недостаточность фолиевой кислоты — не столько следствие ограниченного его поступления с пищей, сколько результат нарушения всасывания. Сопровождается развитием мегалобластической анемии, обусловленной нарушением биосинтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, что вызывает угнетение синтеза ДНК и пролиферации кроветворных клеток.

Истинная суточная потребность — 25 мкг, однако в связи с ограниченным всасыванием желательнее, чтобы суточный рацион содержал до

50 мкг фолацина.

Витамин В₁₂ (кобаламин, цианкобаламин, антианемический фактор) содержится в дрожжах, молоке, печени, почках. Растительная пища бедна этим соединением. Синтезируется кишечными микроорганизмами.

Всасывание кобаламина обеспечивается внутренним фактором — белком, который синтезируют клетки слизистой желудка. По природе это мукопротеид (гастроукопротеид), моль которого связывает моль кобаламина. Комплекс гастроукопротеид-кобаламин всасывается клетками слизистой кишечника, проникает в порталный кровоток и отдает кобаламин другому белку — транскобаламину I (глобулин с м.м. 35 кДа). После выхода в общий кровоток кобаламин транспортируется другим белком — транскобаламином II (м.м. 121 кДа). Выводится кобаламин в основном с мочой.

В тканях кобаламин образует коферментные формы: метил-кобаламин (метил-В), дезоксиаденозилкобаламин (ДА-В₁₂), которые участвуют в двух реакциях:

1) метил-В₁₂ — кофермент гомоцистеинметилтрансферазы, которая катализирует перенос метильной группы с N-метилтетрагидрофолевой кислоты на гомоцистеин, что приводит к образованию метионина;

2) ДА-В₁₂ — кофермент метилмалонил-КоА-мутаза, катализирующей превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Эта реакция обеспечивает сгорание в ЦТК остатков пропионил-КоА, образующихся при р-окислении жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов.

Известно также, что кобаламин участвует в образовании коферментных форм фолацина и благодаря этому опосредованно — в синтезе ДНК, следовательно, и в пролиферации кроветворных клеток.

Недостаточность кобаламина возникает при дефиците в пище (строгое вегетарианское питание), при нарушении всасывания (после обширной резекции желудка, когда удаляется часть, продуцирующая гастроукопротеин (внутренний фактор) и по той же причине — при заболеваниях слизистой желудка.

Проявляется в виде мегалобластической анемии, в виде пернициозной анемии (болезнь Аддисон-Бирмера).

Потребность 50 мкг.

Витамин Р (биофлавоноид, фактор проницаемости) представлен биофлавоноидами — производными хромона и флавана, отличающимися между собой числом или положением гидроксильных групп в ароматических кольцах. Наибольшей активностью обладают представители флавононов (гесперитин, нарингин, эридиктол) и флавонов (хризин, лютеолин, кверцетин, рутин). Содержатся преимущественно в цитрусовых, в цветах и листьях гречихи, плодах шиповника, ягодах черноплодной рябины, красном перце, плодах облепихи, черной смородины и вишни.

С дефицитом витамина Р в питании связывают повышение проницаемости капилляров. Это подтверждается положительным эффектом при назначении витамина Р в условиях, когда повышенная проницаемость капилляров сопутствует какому-либо патологическому состоянию.

Механизм капилляроукрепляющего действия витамина Р окончательно не установлен, однако допускаются следующие возможности:

1) сосудоукрепляющий эффект витамина Р связан с его способностью сохранять катехоламины, стимулирующие через гипофиз продукцию кортикостероидов, которые поддерживают тонус прекапиллярных сфинктеров;

2) флавоноиды тормозят гиалуронидазу, расщепляющую гиалуроновую кислоту и повышающую проницаемость сосудистой стенки. Следовательно, недостаток флавоноидов вызовет активацию гиалуронидазы и рост сосудистой проницаемости, в присутствии флавоноидов гиалуронидаза заторможена, а сосудистая проницаемость снижена;

3) дефицит флавоноидов сопровождается снижением прочности лизосом, содержащих комплекс протеолитических ферментов, выход которых при недостаточности биофлавоноидов ведет к росту сосудистой проницаемости;

4) биофлавоноиды — синергисты витамина С в формировании коллагена — вещества, определяющего механические свойства соединительной ткани и, следовательно, сосудистую проницаемость.

Не установлено, являются ли описанные эффекты результатом действия флавоноидов или их метаболитов.

Потребность установлена приблизительно: от 10 до 20 мг/сут в Швейцарии, от 50 до 100 мг/сут в нашей стране.

Витамин С (аскорбиновая кислота). Основные источники — фрукты и овощи: грецкий орех зеленый — 1200, грейпфрут — 40, смородина черная — 300, красная — 30, шиповник сушеный — 100, клюква свежая — 10, капуста обыкновенная — 30, молоко коровье — 1 мг/100 г продукта.

Всасывается путем простой диффузии на протяжении желудочно-кишечного тракта, транспортируется кровью частично в связанном, частично в свободном состоянии. В тканях окисляется до дегидроаскорбиновой, дикетогулоновой, щавелевой и некоторых других кислот. Неизменная аскорбиновая кислота и ее метаболиты выводятся с мочей.

Основная функция аскорбиновой кислоты — донор водорода в окислительно-восстановительных реакциях. Отдавая 2 атома водорода, превращается в дегидроаскорбиновую кислоту. Обратный процесс катализирует дегидроаскорбинредуктаза за счет водорода глутатиона.

Участвует в следующих превращениях ароматических аминокислот, ведущих к образованию некоторых медиаторов, в синтезе кортикостероидов, в кроветворении и в формировании коллагена:

- 1) гидроксирование триптофана в положении 5 (синтез серотонина);
- 2) гидроксирование ДОФА (образование норадреналина);
- 3) гидроксирование гидроксифенилпирувата (синтез гомогентизиновой кислоты);
- 4) гидроксирование стероидов (биосинтез кортикостероидов);
- 5) гидроксирование β -бутиробетина (синтез карнитина);
- 6) гидроксирование остатков пролина и лизина в проколлагене (образование коллагена);

7) образование коферментных форм фолацина.

Кроме того, аскорбиновая кислота участвует в обмене железа:

- в кишечнике обеспечивает восстановление трехвалентного в двухвалентное — обязательное условие всасывания железа;

- высвобождает железо из связанной транспортной формы в крови (из комплекса с трансферрином), что ускоряет его поступление в ткани.

Недостаточность проявляется рыхлостью десен, расшатыванием зубов, подкожными кровоизлияниями, анорексией, анемией, замедленным заживлением ран. Этот симптомокомплекс при достаточной выраженности называют цингой (скорбут), отсюда еще одно название витамина С — антискорбутный фактор. У детей скорбут сопровождается неправильным формированием скелета, кровоизлияниями в суставы (чаще коленный) с развитием тугоподвижности (болезнь Барлова).

Все эти изменения обусловлены нарушением образования коллагена и хондроитинсульфата (заторможено образование оксипролина), вторичным ростом сосудистой проницаемости и снижением свертываемости крови.

Анемия, спутник скорбута, обусловлена нарушением образования коферментных форм фолацина, снижением синтеза ДНК в кроветворных клетках.

Дефицит витамина С сопровождается, как правило, дефицитом витамина Р, что усугубляет нарушения сосудистой проницаемости.

Потребность от 50 до 100 мг/сут.

Витамин А поступает в организм главным образом с пищей животного происхождения (печень рыб, свиная и говяжья печень, желток яиц, сметана, молоко). Растительные продукты содержат предшественник витамина А — каротин. Особенно богата каротином морковь, удовлетворительные источники каротина свекла, томаты. Содержание в некоторых продуктах: тресковая печень — 38; бычья печень — 30; горошек зеленый — 1,0; томатный сок — 0,5 мг на 100 г продукта.

Известны два соединения с активностью витамина А: ретинол (витамин А-спирт) и ретиналь (витамин А-альдегид), или витамин А₁ и витамин А₂ соответственно. В тканях ретинол превращается в сложные эфиры: ретинилпальмитат, ретинилацетат и ретинилфосфат. Витамин А и его производные находятся в организме в трансконфигурации и лишь в сетчатке глаза образуются цис-изомеры ретинола и ретиналя.

Каротины представлены тремя отличающимися по химическому строению и биологической активности формами — α-, β- и γ-каротины. Наиболее активен Р-каротин: при расщеплении его молекулы образуются 2 молекулы ретиналя (α - и γ -формы образуют по одной молекуле).

Всасывание витамина А и предшественников нуждается в присутствии липидов (это относится ко всем жирорастворимым витаминам).

Ретиналь, ретинол и их эфиры контролируют следующие два процесса:

1) рост и дифференцировку клеток эмбриона и развивающегося организма, деление и дифференцировку быстро пролиферирующих тканей (хрящ, костная ткань, эпителий кожных покровов и слизистых, сперматогенный

эпителий);

2) фотохимический акт зрения.

Ретиновая кислота, образующаяся при окислении ретиналя, участвует только в стимуляции роста костей и мягких тканей.

Предполагается, что влияние витамина А на деление и дифференцировку клеток обусловлено его действием на инициацию репликации, а на рост костной ткани — участием в синтезе хондроитинсульфата.

Детально изучено влияние витамина А на зрительный акт, в котором участвует 11-цис-ретиноаль — компонент светочувствительных пигментов сетчатки глаза.

Сетчатка человека имеет два типа клеток — палочки и колбочки. Палочки реагируют на освещение низкой интенсивности (сумеречное или ночное зрение), колбочки на достаточно сильное освещение. Кроме того, колбочки обеспечивают различение цветов.

В палочках содержится зрительный пигмент родопсин, в колбочках — йодопсин. Оба пигмента — белки с 11-цис-ретиналем в качестве простетической группы. Их белковая часть — опсин — неодинакова по структуре.

Как следует из схемы зрительного акта (рисунок 1), кванты света вызывают в родо- или в йодопсине изомеризацию 11-цис-ретиналя в трансретиноаль, после чего происходит распад пигмента на свободные опсин и трансретиноаль (пигмент обесцвечивается).

Пигменты встроены в мембраны светочувствительных клеток сетчатки, поэтому фотоизомеризация ретиналя вызывает местную деполяризацию мембраны. Это приводит к возникновению электрического импульса, который распространяется по нервному волокну. Затем происходит медленная регенерация исходного пигмента (родопсина или йодопсина) при участии ретиноаль-изомеразы. Этот процесс может осуществляться на свету. В темноте регенерация родопсина протекает быстро, через образования трансретинола, цисретинола и II-цис-ретинола. Цис-форма вновь образует комплекс с родопсином, и чувствительность к свету слабой интенсивности восстанавливается.

Недостаточность витамина А проявляется прежде всего нарушением темновой адаптации (увеличением промежутка времени, необходимого для адаптации после перехода из освещенного помещения в темное). В молодом возрасте возможна задержка роста. Позднее развивается ночная слепота (гемералопия — куриная слепота).

Нарушение эпителизации, в частности избыточное ороговение, приводит к появлению сухости кожи, а со стороны органа зрения — к сухости роговицы (ксерофтальмия) с последующим ее размягчением под действием микрофлоры (кератомалация). Исходом кератомалации может быть образование стойкого помутнения роговицы (бельма), ведущего к слепоте (амблиопии).

Нарушение роста клеток мозгового слоя почек (метаплазия), связанное с

недостаточностью витамина А, может привести к образованию почечных камней. По той же причине могут атрофироваться семенники, что ведет к стерильности самцов.

Суточная потребность в витамине А — от 0,5 до 2,0 мг, у кормящих женщин — до 4 мг (по каротину).

Токсичность витамина А выявляется при длительном неконтролируемом его назначении детям: припухлость вдоль длинных костей, спонтанные переломы, ограничение подвижности. У взрослых — кальциноз перикапсулярных связочных и поднадкостничных структур. Острое отравление (дозы выше 300 мг) проявляется головными болями, тошнотой, сильной слабостью, дерматитом.

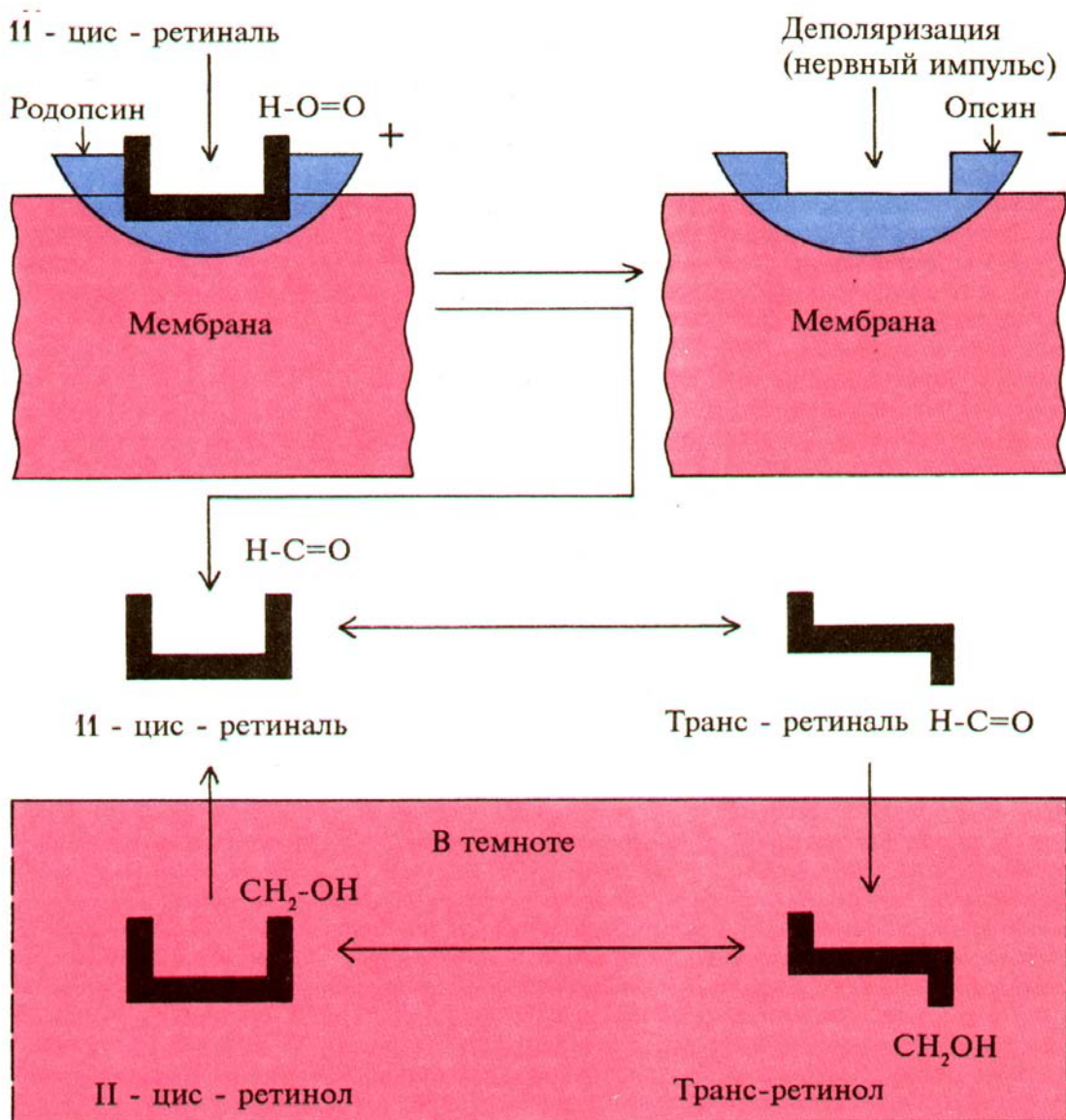


Рисунок 1 – Схема зрительного акта

Витамин Д (кальциферол, антирахитический фактор). С пищей (печень, сливочное масло, молоко, растительные масла, рыбий жир) поступает в виде

предшественников. Основной из них — 7-дегидрохолестерол, который после воздействия ультрафиолета в коже превращается в холекальциферол (витамин Д₃). Второй предшественник — эргостерин, после облучения превращается в витамин Д₂, или эргокальциферол (витамин Д₁ — смесь этих двух).

Витамин Д₃ (холекальциферол) транспортируется в печень, где происходит его гидроксилирование в позиции 25 — образуется 25-гидрооксихолекальциферол. Этот продукт транспортируется в почки и там гидроксилируется в позиции 1 — возникает 1,25 дигидрооксихолекальциферол. Появление активной формы холекальциферола в почке контролируется паратгормоном околощитовидных желез.

Поступая в слизистую кишечника с током крови, 1,25 дигидрооксихолекальциферол обуславливает превращение белка-предшественника в кальций связывающий белок, который ускоряет всасывание ионов кальция из просвета кишечника. Сходным образом ускоряется реабсорбция кальция в почечных канальцах.

Недостаточность может наблюдаться при дефиците витамина Д в пище (обычно при искусственном вскармливании), недостаточном солнечном облучении («болезнь подвалов»), заболеваниях почек и недостаточной продукции паратгормона (нарушение гидроксилирования в почках).

При дефиците витамина Д снижается содержание кальция и фосфора в костной ткани (матрикс кости растет, а отложение кальция задерживается).

Зона кальцификации в эпифизах нечеткая, прерывистая, деформирована. В итоге деформация скелета: рахитические четки, саблевидные, Х-образные или 0-образные голени, килевидная (птичья) грудная клетка. Эта совокупность симптомов характерна для дефицита витамина Д в раннем детском возрасте и известна под названием рахит. У взрослых может наблюдаться остеомаляция и кариес в период беременности. В крови повышена активность щелочной фосфатазы.

Отсутствие эффекта при назначении витамина Д указывает на связь рахита с нарушением функции паращитовидных желез или почек — витамин Д-толерантный рахит.

Потребность от 12 до 25 мкг холекальциферола в сутки.

Витамин Е (токоферол, антистерильный фактор) содержится в зародышевой части злаков (пшеница, овес), в зеленом горошке. Богатый источник — сардины, семена яблок и других плодов. Источник в питании человека — растительные масла. Известны четыре формы токоферолов: α-, β-, γ-, δ- токоферолы. Наиболее активная форма — α-токоферол.

Всасывание происходит в тонком кишечнике путем простой диффузии в присутствии желчных кислот (эмульгатор) и жиров (растворитель). Транспортируются через лимфатические пути в кровотоки и с кровью (в составе липопротеидов) к органам и тканям. В клетках включается в состав мембран. Продукты метаболизма выводятся в виде токофероновой кислоты и ее глюкуроноидов с мочой.

Основная функция токоферола — регуляция интенсивности свободно-радикальных реакций в клетках. Это проявляется ограничением скорости

процессов перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в липидах биологических мембран. Благодаря токоферолу обеспечивается стабильность клеточных мембран. Защищает ненасыщенную боковую цепь витамина А от пероксидного окисления, повышая таким путем биологическую активность этого витамина.

Является синергистом селена — токоферол тормозит пероксидное окисление липидов. Селен как кофактор глутатионпероксидазы участвует в инактивации гидропероксидов липидов.

Недостаточность токоферола, обуславливая повреждение мембран в связи с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, проявляется разнообразными симптомами. Они связаны со структурно-функциональными нарушениями мембран: гемолитическая анемия у недоношенных детей, атрофия семенников и бесплодие, рассасывание плода на ранних сроках беременности, мышечная дистрофия, сопровождающаяся выбросом креатина в кровоток и креатинурией. Непосредственная причина мышечной дистрофии — высвобождение лизосомальных гидролаз. С мембранной патологией, по-видимому, связаны наблюдающиеся при авитаминозе Е участки некроза в печени, ткани мозга, особенно мозжечка. Потребность — от 20 до 25 мг суммы всех токоферолов.

Витамин К (филлохиноны, антигеморрагический фактор) поступают в организм человека с растительной (капуста, шпинат, корнеплоды, фрукты) и животной (печень, дрожжи) пищей, а также синтезируются микрофлорой кишечника.

Существует два ряда витамина К — филлохиноны К₁-ряда и менахиноны — витамины К₂-ряда. Первые содержатся в растениях, вторые синтезируются кишечными бактериями или в процессе метаболизма в тканях. Синтетические препараты (менадион, викасол, синкавит) — производные 2-метил-4-нафтохи-нона. Из них в организме образуются витамины К₂-ряда.

Всасывание происходит в тонком кишечнике при участии желчных кислот и панкреатической липазы, транспортируются в составе хиломикронов, в плазме крови связываются с альбуминами, накапливаются в печени, селезенке и сердце. В тканях превращаются в витамин К₂-ряда — менахинон-4, который является основной активной формой витамина К. Продукты метаболизма витаминов К выделяются с мочой.

Витамин К функционирует в качестве кофактора карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в некоторых белках свертывания крови. Предположительно его роль сводится либо к транспорту HCO₃⁻ -ионов, включающихся в γ-положение остатка глутаминовой кислоты, или к активации водорода γ-углеродного атома глутаминовой кислоты, или к активации одного из энзимов реакции карбоксилирования. При участии витамина К карбоксилированию в γ-положении подвергаются остатки глутаминовой кислоты в некоторых других белках. Существенно, что белки свертывания, не подвергшиеся карбоксилированию, неактивны, не могут выполнять свойственных им ферментативных функций.

Недостаточность витамина К чаще развивается как эндогенная, вызванная нарушением образования его в кишечнике (стерилизация кишечника сульфа-ниламидными препаратами или антибиотиками), или нарушением

всасывания (недостаточная продукция желчи или препятствия на пути движения желчи в кишечник). К недостаточности может приводить и назначение препаратов со свойствами антивитаминов К. Основные признаки недостаточности — кровоточивость при небольших повреждениях, геморрагии у новорожденных (до появления микрофлоры в кишечнике). Важнейшие лабораторные признаки – снижение активности факторов свертывания крови II, VII, X, удлинение времени свертывания крови.

1.1 Витаминоподобные вещества

Соединения, которые отвечают основным свойствам витаминов, отличающиеся тем, что их дефицит не вызывает специфического симптомокомплекса, и тем, что они не строго обязательные пищевые факторы (нутриенты), называют витаминоподобными веществами.

Холин содержится в достаточном количестве в мясе, продуктах из злаков, частично образуется кишечной микрофлорой. Всасывается в тонком кишечнике путем простой диффузии, уже в стенке кишечника фосфорилируется, образуя фосфохолин, который участвует в образовании фосфатидилхолинов.

Биологическая роль холина: участие в синтезе фосфатидов и ацетилхолина, а также в реакциях переметилирования в качестве донатора метильных групп.

Недостаточность у человека не описана, у экспериментальных животных проявляется в виде жировой дегенерации печени. Потребность может возрастать при дефиците метионина, когда использование холина как донатора метильных групп увеличивается.

Применяется для лечения поражений печени при заболеваниях и интоксикациях, которые могут привести к ее жировому перерождению.

Липоевая кислота содержится в растительных и животных тканях, не вырабатывается некоторыми микроорганизмами, т.е. является для них фактором роста. На этом основании, а также в связи с тем, что она, как и все витамины группы В, играет роль кофермента, отнесена к витаминам.

Выполняет роль кофермента окислительного декарбоксилирования пировиноградной и α-кетоглутаровой кислот и как сильный восстановитель снижает потребность в витаминах Е и С, предотвращая их быстрое окисление.

Оротовая кислота — исходный продукт для синтеза уридинфосфата — компонента молекулы нуклеиновых кислот. Синтезируется в организме, поступает извне в составе молока, где содержится в большом количестве.

Недостаточность или какие-либо явления, сопряженные с дефицитом оротовой кислоты, не описаны. Как опосредованный участник синтеза белка (через влияние на синтез нуклеиновых кислот) используется в виде оротата калия в качестве лечебного средства при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями белкового обмена.

Пангамовая кислота широко распространена в продуктах питания, следовательно, недостатка в ней при удовлетворительном рационе организм не испытывает. Однако накопленный экспериментаторами и клиницистами мате-

риал, указывающий на многостороннюю биологическую активность пангамовой кислоты, позволил отнести ее к витаминоподобным соединениям.

Установлено, что пангамовая кислота участвует в процессах переметилирования как донатор метильных групп, активирует окислительно-восстановительные процессы, способствует накоплению макроэргических соединений, обезвреживанию токсикантов и повышает толерантность к кислородной недостаточности.

В медицинской практике препараты пангамовой кислоты используют в соответствии с этими данными, которые не всегда имеют объяснение на уровне молекулярных взаимодействий: при угрозе жирового перерождения печени, атеросклерозе, при состояниях, сопровождающихся кислородным голоданием.

Инозит в больших количествах содержится в мясных продуктах, печени, яичном желтке, картофеле, хлебе, горохе и др. Потребность равна ориентировочно от 1 до 1,5 г/сут. По химическому строению — шестиатомный циклический спирт, лишь одна из оптических форм которого биологически активна — миоинозит.

Является компонентом инозитфосфатидов, содержащихся во всех тканях. Обладает липотропной активностью, как компонент фосфолипидов, конкурирующий за высшие жирные кислоты. Его недостаток в эксперименте ведет к накоплению триацилглицеридов и к развитию жировой дегенерации печени. Как липотропный фактор слабее холина.

У человека дефицит инозита не описан. В практической медицине используется в качестве липотропного фактора в лечении мышечной дистрофии.

Входит в состав питательных жидкостей для волос.

Пара-Аминобензойная кислота (ПАБК) содержится в пищевых продуктах, богатых витаминами группы В (дрожжи, печень, семена растений). Может быть легко получена синтетическим путем. Не является витамином для человека, но для большинства микроорганизмов — обязательный ростковый фактор, так как входит в структуру фолатина. Применение одной из важных групп антимикробных препаратов — сульфаниламидов — основано на их свойстве включаться вместо ПАБК (из-за сходства структуры) в структуру фолиевой кислоты. Это ведет к блокаде синтеза ДНК и, следовательно, к блокаде репликации, а значит, и способности клеток микроорганизмов к делению.

Убихинон (коэнзим Q) синтезируется в тканях человека с использованием мевалоновой кислоты, а также продуктов метаболизма фенилаланина и тирозина. Недостаточность у человека не описана, но может наблюдаться повышение потребности в нем (это и послужило поводом отнести убихинон к витаминам).

Коферментная функция — транспорт водорода через липидный слой мембран.

Положительный эффект от применения убихинона при мышечной дистрофии, некоторых заболеваниях миокарда и анемиях указывает на еще

неизвестные функции этого соединения.

Витамин U (метилметионинсульфоний, противоязвенный фактор) содержится в овощах, особенно в капусте. Разрушается при варке.

Это активный донор метильных групп, близкий по такому свойству к метионину, производным которого является. В связи с указанными свойствами может быть отнесен к липотропным факторам, используемым в лечении и профилактике жирового перерождения печени.

Обладает антигистаминными свойствами, что определяет, по-видимому, его противоязвенную активность (напомним, что гистамин — активатор желудочной секреции).

Несмотря на ограниченность сведений о механизмах действия, применяется при лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, гастритов.

Витамин F (эссенциальные жирные кислоты) содержится в пищевых маслах, по химической природе представляет собой сумму ненасыщенных жирных кислот из числа незаменимых.

Всасываются полиеновые жирные кислоты как и насыщенные при участии желчных кислот, транспортируются в составе хиломикронов. Используются в тканях для образования липидов, которые входят в состав клеточных мембран. Особенно важно то, что полиеновые кислоты используются в биосинтезе простагландинов, в чем и усматривают их ведущую функцию. Полиеновые кислоты способствуют сбережению витамина А (защита от окисления), а витамин Е защищает от пероксидного окисления двойные связи в полиеновых кислотах.

Недостаточность у человека не встречается, хотя и известно, что фолликулярный гиперкератоз у него излечивается витамином F.

В клинике витамин F используется для профилактики отложений холестерина в стенках сосудов при атеросклерозе, местно — при кожных заболеваниях. В состав лечебных препаратов входят линетол и линол.

1.2 Антивитамины

Антивитамины, вещества, затрудняющие использование витаминов клеткой путем их разрушения, связывания в неактивные формы, замещения соединениями, близкими по структуре, но не обладающими их свойствами.

Согласно этому определению можно выделить две группы антивитаминов:

1) неспецифические, препятствующие проникновению в клетку тем или иным путем (связывание, разрушение);

2) специфические, препятствующие осуществлению метаболических функций (сходные по структуре и занимающие в связи с этим место витаминов в биологически активных молекулах).

К первой группе антивитаминов относятся энзимы, разрушающие витамины (тиаминаза, аскорбиназа и др.), и вещества, образующие с витаминами комплексы, что препятствует их всасыванию (например, авидин).

Антивитамины второй группы имеют важное значение в теории и практике медицины, они действуют как антикоферменты и могут быть отнесены к числу антиметаболитов.

Наиболее важные из них представлены в таблице 2.

Таблица 2 -Механизм действия и применение антивитаминов

Витамины	Антивитамины	Механизм действия	Область применения
В1	Гидрокситамин	Замещение коферментов	Экспериментальные гиповитаминозы
В2	Дихлоррибофлавин	То же	То же
В3	Изониазид	То же	Туберкулостатик
В5	Гомопантотеновая кислота	То же	Экспериментальные гиповитаминозы
В6	Дезоксипиридоксин	То же	То же
Вс	Птеридин	То же	Лечение лейкозов
ПАБК	Сульфаниламиды и их производные	Включаются вместо ПАКБ в молекулу фолатина при синтезе у микроорганизмов, блокируют фолатзависимые реакции	Лечение инфекционных заболеваний, вызванных ПАБК-зависимыми микроорганизмами

2 Гормоны

Гормоны (от греческого *hormaino* — побуждаю) — биологически активные соединения, выделяемые железами внутренней секреции в кровь или лимфу и оказывающие регуляторные влияния на метаболизм клетки. Для них характерны следующие общие свойства:

- 1) действие на расстоянии от места продукции (дистантность действия);
- 2) специфичность, заключающаяся в том, что эффект каждого из них не адекватен эффекту других гормонов;
- 3) высокая скорость образования и инактивации, обусловленная этим кратковременность действия;
- 4) высокая биологическая активность (эффект проявляется в присутствии минимальных концентраций гормона);
- 5) роль посредника в передаче информации от нервной системы к клетке. Подобные вещества выделяют также клетки некоторых органов, не относящихся к железам внутренней секреции (клетки желудочно-кишечного тракта, тучные клетки соединительной ткани, клетки почек, клетки эндотелия и др.). В отличие от гормонов эти биологически активные вещества действуют в местах образования и обозначаются как гормоноиды (гормоноподобные вещества).

Номенклатура гормонов построена таким образом, что названия отражают источник (орган-производитель) или функцию гормона (например, гормон роста, липотропный гормон).

Классификация гормонов основана на химическом строении.

- 1) белково-пептидной природы:
 - а) сложные белки (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, тиреотропный);
 - б) простые белки (пролактин, гормон роста, инсулин и др.);
 - в) пептиды (АКТГ, глюкагон, кальцитонин, вазопрессин, окситоцин);
- 2) производные аминокислот (тироксин, меланотонин, катехоламины);
- 3) стероидной природы (кортикостероиды и половые гормоны).

Анатомическая классификация неудачна, так как некоторые гормоны образуются в двух-трех железах или депонируются вне места продукции. Однако эта классификация удобна при обсуждении регуляторных связей, химическая — при обсуждении механизмов действия.

В управлении метаболизмом гормоны участвуют следующим образом. Поток информации о состоянии внутренней среды организма и об изменениях, связанных с внешними воздействиями, поступает в нервную систему, там перерабатывается и формируется ответный сигнал. Он поступает к органам-эффекторам в виде нервных импульсов по центробежным нервам и опосредованно через эндокринную систему.

Пунктом, где сливаются потоки нервной и эндокринной информации, является гипоталамус: сюда поступают нервные импульсы из разных отделов

головного мозга. Они определяют продукцию и секрецию гипоталамических гормонов, влияющих в свою очередь через гипофиз на продукцию гормонов периферическими эндокринными железами. Гормоны периферических желез, в частности мозгового вещества надпочечников (биогенные амины), контролируют секрецию гипоталамических. В конечном счете, содержание гормона в кровотоке поддерживается по принципу саморегуляции. Высокий уровень гормона выключает или ослабляет по механизму отрицательной обратной связи его образование, низкий уровень усиливает продукцию. Эти взаимосвязи представлены на рисунке 2.

Механизм действия гормонов. Гормоны действуют на ткани избирательно, что обусловлено неодинаковой чувствительностью тканей к ним. Органы и клетки, наиболее чувствительные к влиянию определенного гормона, принято называть мишенью гормона (орган-мишень или клетка-мишень). Специфичность гормонов по отношению к клеткам-мишеням обусловлена наличием у клеток специфических рецепторов, которые входят в состав плазматических мембран. Рецепторы являются гликопротеинами, их специфичность обусловлена углеводным компонентом белка, а также углеводными компонентами ганглиозидов липидного бислоя мембран.

Для некоторых гормонов описаны специфические участки связывания в ядре клетки.

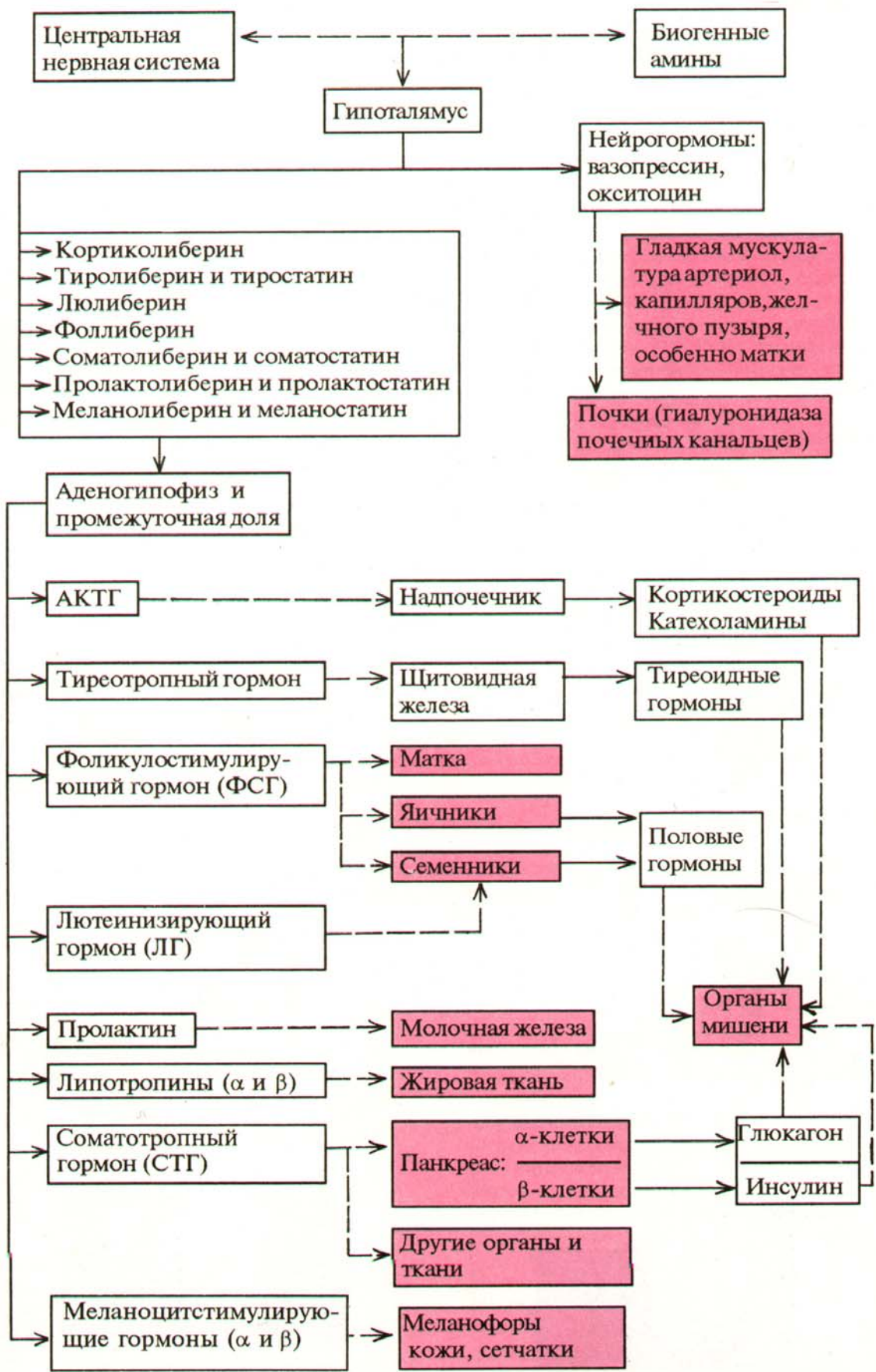


Рисунок 2 – Схема соподчиненности эндокринных желез. Прерывистая линия – влияние, непрерывная – выделение гормона

В зависимости от того, где в клетке происходит передача информации, можно выделить такие варианты действия гормонов:

- 1) мембранный (локальный);
- 2) мембранно-внутриклеточный или опосредованный;
- 3) цитозольный (прямой).

Мембранный тип действия реализуется в месте связывания гормона с плазматической мембраной, заключается в избирательном изменении ее проницаемости. По механизму действия гормон в данном случае выступает как аллостерический эффектор транспортных систем мембраны. Так, например, обеспечивается трансмембранный перенос глюкозы под действием инсулина, аминокислот и некоторых ионов. Обычно мембранный тип действия сочетается с мембранно-внутриклеточным.

Мембранно-внутриклеточное действие гормонов характеризуется тем, что гормон, не проникая в клетку, влияет на обмен в ней через посредник, который является как бы представителем гормона в клетке — вторичным посредником (первичный посредник — сам гормон). Описаны три группы вторичных посредников: циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ), ионы кальция и 2,5-олиго-адениловый нуклеотид.

Первая группа. Регуляция через цАМФ или цГМФ (рисунок 3). В цитоплазматическую мембрану клетки встроен фермент аденилатциклаза, состоящий из трех частей — узнающей (набор мембранных рецепторов, располагающихся на поверхности мембраны), сопрягающей (N-белок, занимающий в липидном бислое мембраны промежуточное" положение между рецептором и каталитической частью) и каталитической (собственно ферментный белок, активный центр которого обращен внутрь клетки). В каталитическом белке имеются отдельные участки для связывания цАМФ и цГМФ.

Передача информации, источник которой гормон, происходит следующим образом:

- гормон связывается с рецептором;
- комплекс гормон-рецептор взаимодействует с N-белком, изменяя его конфигурацию;
- изменение конфигурации приводит к тому, что ГДФ, присутствующая в неактивном белке, превращается в ГТФ;
- комплекс белок-ГТФ активирует собственно аденилатциклазу;
- активная аденилатциклаза «нарабатывает» цАМФ внутри клетки.

Аденилатциклаза работает до тех пор, пока сохраняется комплекс гормон-рецептор, поэтому одна молекула комплекса успевает образовывать от 10 до 100 молекул цАМФ.

Синтез цГМФ запускается таким же путем, с той разницей, что комплекс гормон-рецептор активирует гуанилатциклазу, продуцирующую цГМФ из ГТФ. Рецепторы аденилатциклазы глубже погружены в мембрану в отличие от вышеописанных, располагающихся на поверхности.

Далее события развиваются следующим образом:

- циклические нуклеотиды активируют киназы (цАМФ-зависимые или

цГМФ-зависимые);

- активированные протеинкиназы фосфорилируют за счет АТФ разные белки;

- фосфорилирование сопровождается изменением функциональной активности белка (угнетением или активацией).

Как отмечено, цАМФ и цГМФ действуют на разные белки, поэтому эффект зависит от мембранного рецептора, связывающего гормон. Характер рецептора определяет, будет изменена активность цАМФ или цГМФ-зависимых белков-ферментов. Нередко эти нуклеотиды вызывают противоположные эффекты. Поэтому биохимические процессы в клетке под влиянием одного гормона могут активироваться или угнетаться в зависимости от того, какими рецепторами располагает клетка. Например, адреналин может связываться р- и а-рецепторами. Первые включают аденилатциклазу и образование цАМФ, вторые — гуанилатциклазу и образование цГМФ. цАМФ и цГМФ активируют разные белки. Следовательно, характер изменений метаболизма в клетке зависит не от гормона, а от рецепторов, какими клетка располагает.

Влияние циклических нуклеотидов на метаболизм прекращается с помощью фосфодиэстераз, которые разрушают циклические нуклеотиды и фосфопротеиды.

Таким образом, процесс, управляемый через аденилатциклазную систему, зависит от соотношения между скоростью продукции цАМФ или цГМФ и скоростью их распада.

Вторая группа. 2,5-олиго-адениловый нуклеотид как внутриклеточный посредник эффекта гормонов мало изучен. Его образование катализируется олигоаденилсинтетазой. Известно, что активация эндонуклеазы, фермента, участвующего в числе трех других энзимов в повышении устойчивости к вирусу саркомы, осуществляется этим нуклеотидом.

Третья группа. Ионы кальция как посредник эффекта гормонов в клетке. Внутриклеточное содержание кальция незначительно (на четыре порядка ниже, чем вне клетки). Ионы кальция поступают из внешней среды по двум кальциевым каналам в мембране. Откачивание кальция из клетки осуществляет Ca^{2+} - АТФаза (за счет энергии АТФ) в обмен на ионы натрия, поступающие извне. В клетку кальций поступает под действием различных внешних стимулов и взаимодействует с Ca^{2+} -связывающими белками цитоплазмы. Эти белки выполняют роль регуляторов. Один из них — кальмодулин. Связываясь с ним, кальций образует комплекс Са-кальмодулин, который регулирует активность разных ферментов, изменяя биохимические функции клетки.

Гормон как внеклеточный регулятор опосредует свой внутриклеточный эффект через кальций примерно следующим образом:

- гормон связывается с мембранным рецептором, что ведет к изменению активности Ca^{2+} — АТФазы;

- ионы кальция поступают в цитоплазму и образуют регуляторный комплекс с кальмодулином;

- комплекс Ca^{2+} -кальмодулин изменяет активность ферментов;

- изменение активности ферментов ведет к изменению функций клетки.

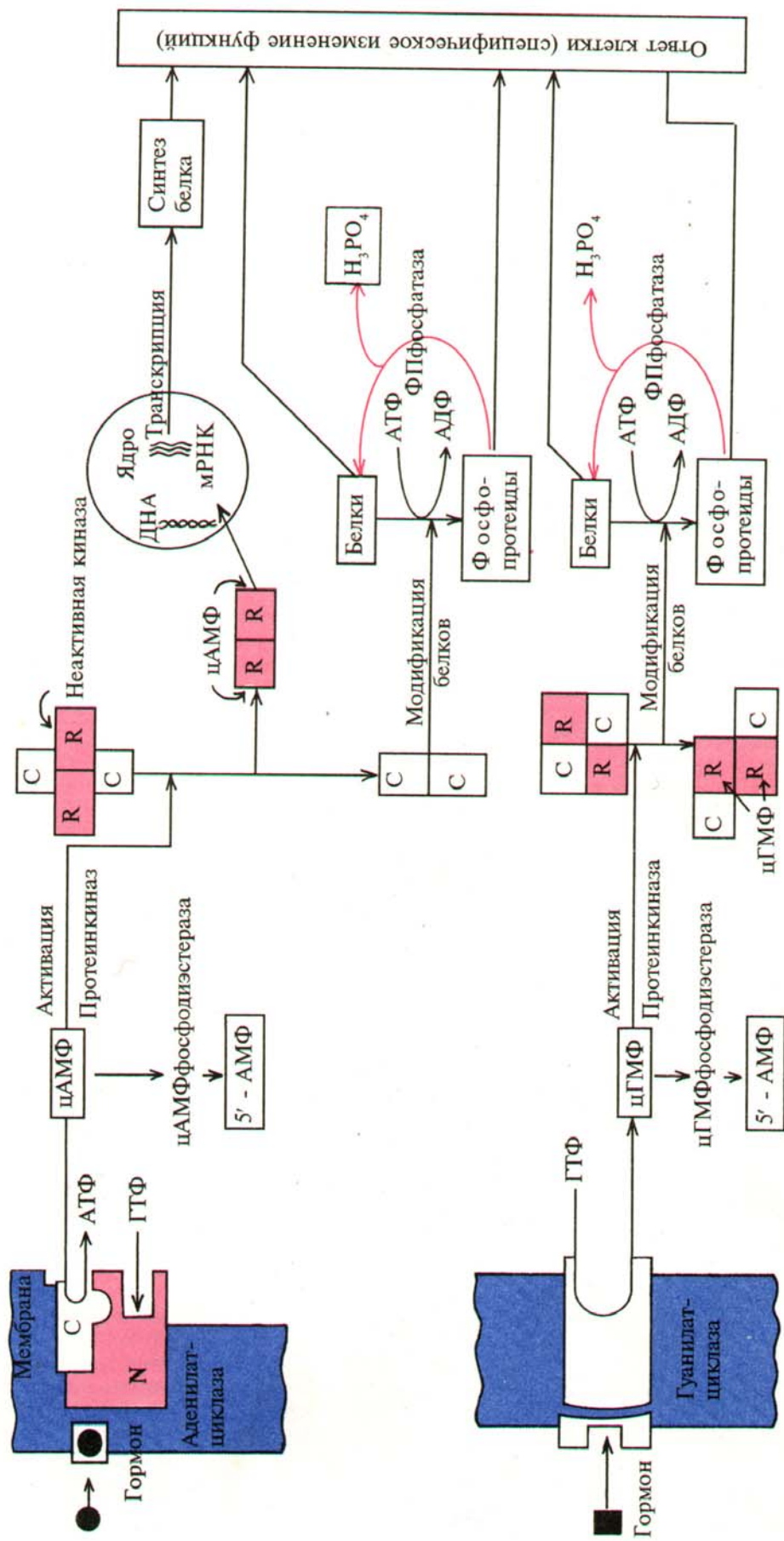
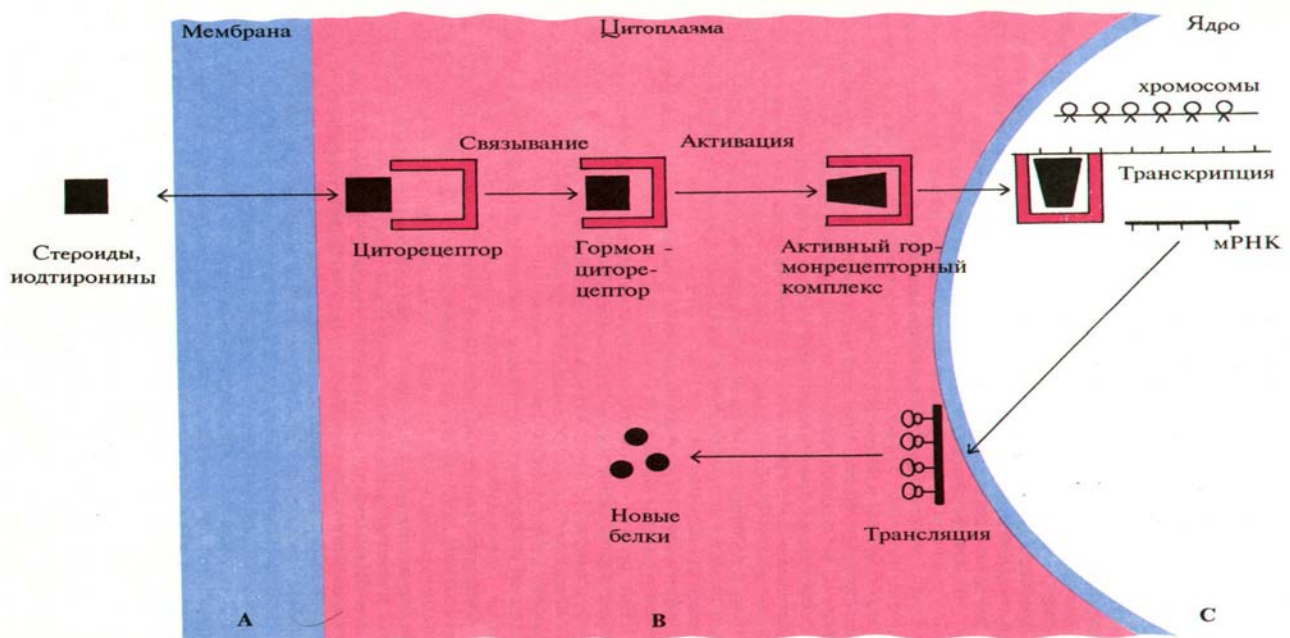


Рисунок 3 – Схема мембранно-внутриклеточного действия гормонов в клетке, опосредованный циклическими нуклеотидами

Цитозольный механизм действия. Гормоны с липофильными свойствами (стероиды) способны проникать через мембрану в клетку и вступать в контакт с рецепторами, находящимися в цитозоле. В виде комплекса гормон-рецептор они перемещаются в ядро клетки, где избирательно влияют на активность геномов, изменяя доступность для транскрипции определенных матриц ДНК. Следовательно, гормоны влияют на синтез мРНК и скорость синтеза специфических белков-ферментов. Это, естественно, влечет за собой изменение скорости и направленности метаболических процессов в клетке.

Смешанный тип передачи информации свойственен йодтиронидам (гормонам щитовидной железы), которые по липофильным свойствам занимают промежуточное положение между водорастворимыми и липофильными (стероидными) гормонами. Эта группа гормонов реализует свой эффект и мембранно-внутриклеточным, и цитозольным механизмами.

Передача информации гормоном в клетку с помощью цитозольного механизма иллюстрирует рисунок 4.



А – гормон проник в цитозоль и встретился с рецептором; В – образовавшийся комплекс гормон-цитозольный рецептор перемещается в ядро; С- комплекс гормон-рецептор связывается с ДНК и, изменяя доступность генома для транскрипции, изменяет скорость трансляции и «наработку» специфического белка.

Рисунок 4 – Схема цитозольного механизма действия гормона

Модуляция действия гормонов может обеспечиваться как эндогенными, так и экзогенными факторами. К эндогенным модуляторам гормонального эффекта относятся простагландины. Так, простагландин ПГЕ ингибирует аденилатциклазу клеток жировой ткани. Это ограничивает рост концентрации цАМФ, вызываемый адреналином, глюкагоном и кортикотропином. В других клетках эффект простагландинов на

аденилатциклазу может быть противоположным.

Из экзогенных модуляторов гормонального эффекта в экспериментальной и практической медицине используют соединения, изменяющие активность фосфодиэстераз, скорость разрушения циклических нуклеотидов. Так, производные ксантинов (кофеин, теofilлин, теобромин и эуфиллин) ингибируют фосфодиэстеразу, способствуя накоплению цАМФ, а трентал — накоплению цГМФ. Следовательно, введение этих препаратов потенцирует эффект гормонов, реализующих свое влияние на метаболизм через циклические нуклеотиды.

2.1 Гормоны гипоталамо-гипофизарной системы

Гипоталамические гормоны. В гипоталамических ядрах в области срединного возвышения в ответ на нервные или химические импульсы секретируются и транспортируются в аденогипофиз (по гипоталамо-аденогипофизарной портальной системе) биологически активные пептиды, которые называют регуляторными гормонами. Название определено их функцией: эти пептиды регулируют продукцию гипофизарных гормонов. Новые рабочие названия регуляторных гормонов отражают биологическое значение каждого из них (см. таблицу 4)

Таблица 4 – Регуляторные гормоны. Названия отражающие их значение

Название регуляторного гормона	Название гормона, продукция которого регулируется
Кортиколиберин	Адренкортикотропный
Тиролиберин	Тиреотропный
Люлиберин	Лютеинизирующий
Фоллиберин	Фолликулостимулирующий
Соматолиберин	Гормон роста (соматотропин)
Самотостатин	Ингибитор секреции гормона роста
Пролактилиберин	Пролактин
Пролактостатин	Ингибитор секреции пролактина
Меланолиберин	Меланоцитстимулирующий
Меланостатин	Ингибитор продукции меланоцит-стимулирующего гормона

Все Гипоталамические гормоны — олигопептиды, структура некоторых из них изучена детально. Функция либеринов — активация, статинов — торможение продукции соответствующих гормонов в аденогипофизе — основной их орган-мишень. Исключение составляет соматостатин: его мишень также и панкреас, где этот гормон продуцируется и тормозит секрецию инсулина и глюкагона.

Гипофизарные гормоны. В аденогипофизе образуются тропные

гормоны, контролирующие функцию периферических желез внутренней секреции.

Тиреотропный гормон (тиреотропин) — гликопротеид, состоящий из двух субъединиц. Продукцию гормона активирует тиролиберин, тормозят гормоны щитовидной железы по принципу обратной связи.

Тиреотропин контролирует функцию щитовидной железы:

- ускоряет поглощение йода из крови;
- убыстряет включение йода в тиреоглобулин;
- ускоряет протеолиз тиреоглобулина, т.е. высвобождение тиреоидных гормонов и их секрецию.

Эффект гормона опосредуется по мембранно-внутриклеточному типу. Вторичный посредник — цАМФ — активирует совокупность ферментов, участвующих в образовании и секреции тиреоидных гормонов.

Наряду с клетками тиреоидного эпителия мишень гормона-клетки жировой ткани, где по такому же механизму гормон ускоряет липолиз.

Адренкортикотропный гормон (АКТГ) — полипептид из 39 аминокислотных остатков. Продукция активируется кортиколиберином, ограничивается кортикостероидными гормонами (отрицательная обратная связь).

Орган-мишень АКТГ — надпочечники, в корковом слое которых гормон через аденилатциклазную систему ускоряет синтез и секрецию кортикостероидов, стимулируя лимитирующую реакцию синтеза кортикостероидов — гидроксигирование холестерина. Это превращает его в предшественник кортикостероидов. Кроме того, АКТГ тормозит связывание кортизола в кровотоке с белком, обеспечивающим его выведение. Таким образом, АКТГ не только стимулирует продукцию, но и «удлиняет жизнь» одного из важных кортикостероидов.

Мишень АКТГ — также клетки жировой ткани (активация липолиза) и клетки нейрогипофиза (активация образования меланоцитстимулирующего гормона).

Гонадотропные гормоны. Из четырех таких гормонов три синтезируются в аденогипофизе.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — гликопротеид, состоящий из двух субъединиц. Продукция активируется фоллиберином. Ингибитор образования фоллиберина — эстрогены (обратная отрицательная связь).

Орган-мишень у самок — яичники, где ФСГ инициирует развитие фолликулов, клетки внутреннего слоя которых начинают продуцировать эстрогены. Последние, как уже сказано, по принципу обратной связи тормозят продукцию фоллиберина, а следовательно, и ФСГ.

У самцов орган-мишень — семенники, где ФСГ стимулирует развитие эпителия семявыносящих протоков, появление большого числа сперматозоидов на всех стадиях развития, включая стадию зрелых.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) — также гликопротеид, состоит из двух субъединиц. Его продукция контролируется люлиберином (активация) и

прогестероном (торможение по принципу обратной связи).

Мишень ЛГ у самок — зрелый фолликул (граафов пузырек). Гормон обеспечивает его окончательное созревание, овуляцию и образование желтого тела.

Мишень ЛГ у самцов — клетки Лейдига, где гормон стимулирует образование тестостерона, и семенники, где гормон стимулирует рост интерстициальных клеток.

Пролактин — простой белок, синтез которого ускоряется пролактолиберином, ограничивается пролактостатином и прогестероном (обратная отрицательная связь).

Мишень пролактина — молочная железа. Здесь гормон в синергизме с эстрогенами стимулирует пролиферацию функциональной ткани и секрецию молока. Кроме того, пролактин тормозит эффект лютеинизирующего гормона — овуляцию и лютеинизацию. В жировой ткани пролактин активирует липогенез.

Хорионический гонадотропин не является гормоном гипофиза. Рассматривается здесь в связи со сходством по эффекту с гонадотропными гормонами.

Образуется в плаценте в ранние сроки беременности (первая неделя после срока наступления очередной несостоявшейся менструации). Действует подобно ЛГ, стимулируя рост желтого тела во время беременности.

Гормон роста (соматотропин) — простой белок, продукция которого контролируется соматолиберином (активация) и соматостатином (торможение секреции). Ростстимулирующее действие гормона проявляется с неодинаковой интенсивностью в разных тканях и реализуется за счет:

- стимулирования синтеза РНК и белков (анаболическое действие);
- повышения уровня глюкозы в крови (диабетогенный эффект);
- увеличения содержания гликогена в мышцах и миокарде (глюкостатический эффект);
- повышения уровня высших жирных кислот (липидмобилизующий эффект);
- роста почечного клиренса и канальцевой экскреции (ренотропный эффект);
- стимуляции ретикулоцитоза (эритропоэтический эффект);
- стимуляции хондро- и остеогенеза.

По отношению к одним тканям эффект соматотропного гормона прямой (островки Лангерганса, костная ткань). По отношению к другим тканям (хрящ, жировая, мышечная) эффект гормона опосредуется полипептидами, которые, по-видимому, специфичны для данной ткани. Эти посредники эффекта соматотропного гормона (выделено шесть типов) называют соматомедины. Эффект соматомединов реализуется через аденилатциклазную систему.

Липотропины представлены двумя близкими по аминокислотному набору и последовательности белками — α - и β -липотропины. Единственная известная мишень — жировая ткань, в клетках которой гормоны активируют липолиз. (3-Липотропин, по-видимому, предшественник эндорфинов (при

инкубации гормона в водном экстракте мозга высвобождаются продукты с опиатоподобной активностью).

Нейрогипофиз секретирует вазопрессин и окситоцин, меланоцитстимулирующие гормоны и когерин.

Вазопрессин — нонапептид, образуется в супраоптических и паравентри-кулярных ядрах гипоталамуса из полипептидов-предшественников (нейрофизинов), мигрирует по аксонам гипоталамо-гипофизарного тракта в нейрогипофиз, накапливаясь в нем. Секреция контролируется меланоцитрегуляторными гормонами (меланолиберин и меланостатин).

Мишени вазопрессина — артериолы и капилляры легочных и коронарных сосудов. Гормон вызывает их сужение, что сопровождается повышением артериального давления и связанным с этим расширением мозговых и почечных сосудов (вторичное расширение). Еще одна мишень — дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки нефрона. Эффект реализуется через аденилатциклазную систему. Это проявляется активацией гиалуронидазы, усиленным расщеплением гиалуроновой кислоты и связанным с этим ростом проницаемости канальцевого эпителия. В результате увеличения проницаемости ускоряется реабсорбция воды, что ведет к уменьшению объема конечной мочи. При введении вазопрессина извне его эффект четко проявляется снижением диуреза. Это определило второе название гормона — антидиуретический. Дефицит гормона проявляется увеличением диуреза (полиурия), сопровождающимся повышенной жаждой (полидипсия).

Окситоцин, как и вазопрессин, нонапептид. По месту образования не отличается от вазопрессина, тем же путем поступает в нейрогипофиз, где и депонируется. Секреция контролируется меланолиберином и меланостатином.

Органы мишени — гладкая мускулатура кишечника, желчного пузыря и мочеточников, а также миометрий. Вызывает отделение молока.

Действует через аденилатциклазную систему, как и вазопрессин.

Меланоцитстимулирующие гормоны (МСТГ) существуют в двух вариантах — α - и β -МСТГ (короткоцепочечные полипептиды), продукция контролируется меланолиберином и меланостатином. Мишень — меланофорные клетки, эффект — рассредоточение черного пигмента (меланина). У людей при введении может усиливаться пигментация уже пигментированной кожи, депигментированные участки на введение не реагируют.

Когерин — малоизученный гормон нейрогипофиза, введение которого вызывает ритмичные гармоничные сокращения тощей кишки, длящиеся до 5 часов.

2.2 Шишковидная железа

В эпифизе синтезируется производное триптофана: триптофан — 5-гидрокситриптамин — К-ацетил-5-метокситриптамин или меланотонин. Продукцию меланотонина активирует адреналин, который, действуя через аденилатциклазу, стимулирует превращение триптофана. Лимитирующая

реакция синтеза меланотонина (ацетилирование серотонина) катализируется серотонин-М-ацетилазой, активатор ее образования — норадреналин.

Содержание меланотонина периодически изменяется в течение суток, увеличиваясь в темноте. Свет через зрительный тракт тормозит синтез меланотонина. Снижение синтеза меланотонина сопровождается активацией образования гонадотропинов, ускорением продукции половых гормонов и повышением половой активности. Уменьшение светового дня вызывает противоположно направленные сдвиги. Биологическая роль гормона, видимо, заключается в сдерживании полового созревания у молодых животных.

2.3 Гормоны щитовидной железы

Клетки фолликулярного эпителия щитовидной железы синтезируют тиреоглобулин, накапливающийся в полости фолликулов. На посттранскрипционной стадии происходят йодирование остатков тирозина, а затем протеолиз йодированного тиреоглобулина с высвобождением гормонально активных веществ — трийодтиронина и тетрайодтиронина (тироксина).

Синтез тиреоглобулина контролируется по цепочке: тиролиберин — тиреотропин — активация репликации и синтеза мРНК в секреторных клетках щитовидной железы — синтез тиреоглобулина. Синтез тиреоглобулина тормозят тиреоидные гормоны, которые подавляют секрецию тиролиберина и, следовательно, всю цепочку. Кроме того, синтез тиреоглобулина ограничивается протеиназами плазмы, которые расщепляют тиролиберин во время его транспорта кровью.

Трийодтиронин и тироксин, поступая в кровь, транспортируются тироксин-связывающим белком, преальбуминами и альбуминами. Свободный гормон составляет лишь около 0,3 % от его количества в крови.

Тиреоидные гормоны устраниаются конъюгированием с глюкуроновой и серной кислотами и одновременным дейодированием в печени. Конъюгаты экскретируются с желчью.

Эффекты тиреоидных гормонов реализуются по мембранно-внутриклеточному и цитозольному типам и проявляются в виде ряда специфических изменений в клетке-мишени:

- калоригенный эффект, проявляется повышением потребления кислорода с повышенным теплообразованием (обусловлено разобщением тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, а также активацией АТФ-зависимых процессов, в частности процесса выкачивания натрия из клетки, на которое расходуется до 25-40 % всей энергии, накапливающейся в виде АТФ в процессе тканевого дыхания);

- стимуляция синтеза белка, а следовательно, и дифференцировки тканей реализуется через ускорение некоторых этапов трансляции (связывание аминокислот с полирибосомами, образование пептидных связей и транслокация).

Антитиреоидные агенты — вещества, ингибирующие функцию

щитовидной железы. К ним относят соединения, которые тормозят секрецию тиреоидных гормонов по принципу обратной связи (тиреоидные гормоны), агенты, задерживающие синтез гормонов (тиоцианат и некоторые другие анионы, препятствующие поступлению йода в щитовидную железу — йодид, тиокарбамиды, сульфамиды, ионы кобальта), и вещества — структурные аналоги тиреоидных гормонов, они тормозят действие гормонов.

2.4 Паращитовидные железы

Паращитовидные железы секретируют два гормона, которые вместе с витамином Д обеспечивают регуляцию кальциевого обмена.

Паратгормон — одиночная полипептидная цепь, аминокислотная последовательность которой у человека частично установлена. Синтезируется в виде прогормона, который активируется после удаления N-концевого пептида. Секреция паратгормона зависит от концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови: повышение концентрации снижает секрецию, снижение — повышает. Уровень ионизированного кальция отражается и на общем содержании гормона в паращитовидных железах: при низком содержании кальция скорость разрушения гормона в железах уменьшается.

Мишени паратгормона — почки, костная ткань, желудочно-кишечный тракт. Эффект гормона реализуется через мембранно-связанную аденилатциклазу и характеризуется преимущественно изменением обмена кальция.

Действие на почки проявляется увеличением канальцевой реабсорбции кальция и магния, снижением реабсорбции калия, неорганического фосфата и HCO_3^- . Уменьшается экскреция протонов и ионов аммония. Кроме того, гормон повышает способность почечной ткани образовывать активную форму витамина Д — 1,25-дигидрооксихолекальциферол.

Действие на костную ткань характеризуется тремя основными эффектами:

- торможение синтеза коллагена в активных остеобластах;
- активация остеолиза остеокластами;
- ускорение созревания клеток — предшественников остеобластов и остеокластов.

Следствие этих эффектов — мобилизация кальция кости (выход в кровь), обеднение матрикса протеогликанами и коллагеном.

Действие на желудочно-кишечный тракт ведет к увеличению всасывания кальция. Этот эффект зависит от обеспеченности организма витамином Д и связан со стимулирующим действием паратгормона на образование активной формы витамина Д.

Кальцитонин синтезируется в С-клетках паращитовидной и щитовидной желез, а также в тимусе. По структуре — одноцепочный полипептид (32 аминокислотных остатка), последовательность аминокислот установлена и подтверждена синтезом.

Секреция кальцитонина зависит от концентрации кальция в крови:

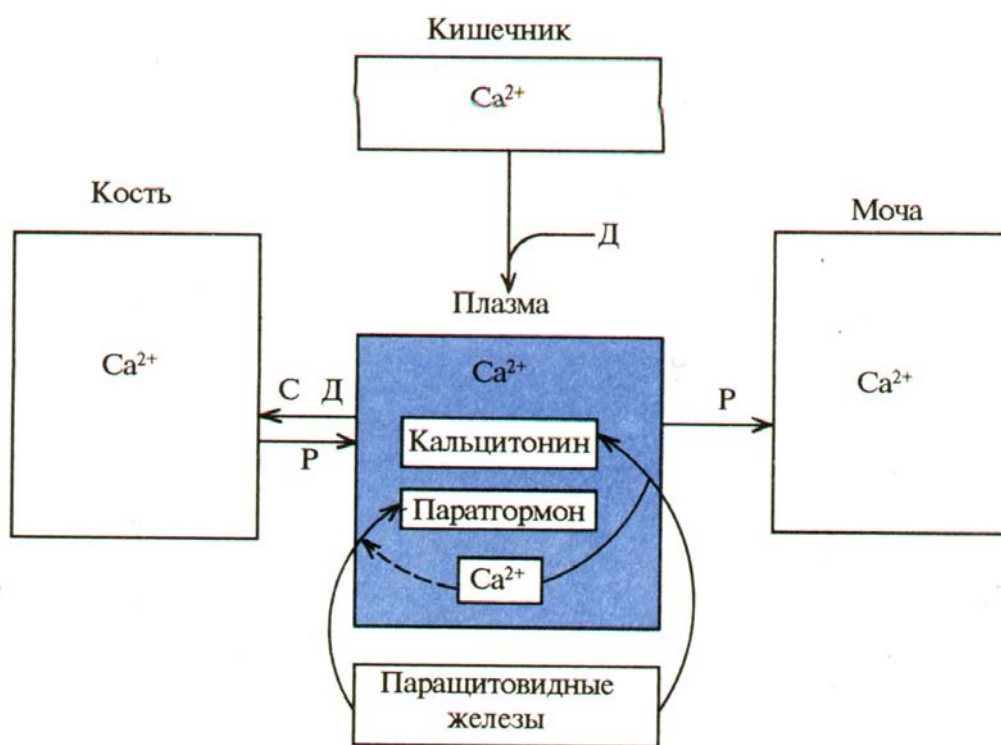
увеличивается в ответ на его повышение и снижается при понижении. Кроме того, повышение содержания кальция в диете ведет к повышенной секреции кальцитонина. Этот эффект опосредуется глюкагоном, продукция которого повышается при высоком содержании кальция в диете. Глюкагон же — активатор секреции кальцитонина.

Мишень кальцитонина — костная ткань, посредник действия — кальцийзависимая АТФаза. Через нее гормон изменяет работу кальциевого насоса. Эффект проявляется уменьшением рассасывания кости, гипокальциемией и гипофосфатемией, уменьшением экскреции кальция с мочой. Это связано с торможением активности остеоцитов и остеокластов.

По результатам действия паратгормон и Кальцитонин — антагонисты, хотя и действуют через разные клетки.

Не исключается ингибиторное влияние кальцитонина на образование активной формы витамина Д в почках.

Взаимодействие паратгормона, кальцитонина и витамина Д представлено на рисунке 5.



Р — паратгормон; С- кальцитонин, Д — витамин Д (1,25-дигидрооксихолекальциферол); непрерывная линия — стимуляция секреции Ca^{2+} , прерывистая — торможение секреции Ca^{2+} .

Рисунок 5 – Схема регуляции обмена кальция

2.5 Гормоны надпочечников

Мозговое вещество надпочечников продуцирует два катехоламина — адреналин и норадреналин. Их образование проходит через следующие этапы: тирозин — диоксифенилаланин (ДОФА) — диоксифенилэтиламин

(дофамин) — норадреналин — адреналин. У человека в мозговом веществе и плазме адреналина примерно в 3-10 раз больше, чем норадреналина. Главное место превращения гормонов — печень. Главный путь катаболизма: о-метилирование, затем окислительное дезаминирование и конъюгация. Метаболиты выводятся с мочой. Главные из них — 3-метокси-4-оксиминдальная кислота и метанефрин.

Мишени катехоламинов — мышцы, печень, жировая ткань. Эффекты реализуются через аденилатциклазную систему и проявляются сдвигами в углеводном и липидном обменах.

Влияние адреналина на углеводный обмен — активация гликогенолиза в мышцах и печени. Это приводит к повышению гликемии и накоплению молочной кислоты в мышцах, к ускоренному потреблению кислорода.

Влияние норадреналина такое же по направленности, но менее выраженное.

Влияние адреналина и норадреналина на липидный обмен: стимуляция липолиза и как следствие — высвобождение жирных кислот из жировой ткани в кровоток. Адреналин повышает также уровень холестерина и фосфолипидов в крови.

Метаболические эффекты катехоламинов на уровне органов и систем проявляются неодинаково (таблица 5).

Таблица 5 -Эффекты адреналина и норадреналина при внутривенном введении человеку

Учитываемый показатель	Адренолин	Норадреналин
Частота сердечных сокращений	+	-
минутный объем сердца	+++	0
Систолическое кровяное давление	+++	+++
Диастолическое кровяное давление	+,0,-	++
Потребление кислорода	++	0,+
Содержание глюкозы в крови	+++	0,+
Содержание лактата в крови	+++	0,+
Содержание жирных кислот	+++	+++

Корковый слой надпочечников продуцирует около 30 стероидов (кортикостероиды), содержащих либо 19, либо 21 атом углерода (исключение — эстрон). По преимущественному эффекту на уровне систем различают три группы кортикостероидов: глюкокортикоиды с преимущественным влиянием на углеводный обмен, минералокортикоиды — на минерально-водный обмен и

половые гормоны (андрогены и эстрогены), которые будут рассмотрены ниже.

Важнейшие кортикостероиды — кортизол, кортикостерон (глюкокортикоиды) и альдостерон (минералокортикоид).

Кортикостероиды синтезируются на основе холестерина. Важнейший этап процесса — гидроксирование — катализируют монооксигеназы, использующие молекулярный кислород и цитохром P₄₅₀. Источник водорода для реакций гидроксирования НАДФ•Н₂. Активатор процесса — АКТГ, который через аденилатциклазную систему активирует гликогенфосфоорилазу. Продуцируемый при ее участии глюкозо-6-фосфат — субстрат ПФП. В результате активации ПФП образуется НАДФ•Н₂. Кофактором синтеза кортикостероидов служит аскорбиновая кислота, содержание которой в корковом веществе составляет от 400 до 500 мг/100 г.

Секрецию кортикостерона и кортизола стимулирует АКТГ. Секреция альдостерона в меньшей степени зависит от этого гормона. Главные регуляторы продукции альдостерона — концентрация ионов натрия в сыворотке (обратная зависимость) и ренин-ангиотензиновая система (раздел «Почки»).

Кортизол, в меньшей степени кортикостерон, транспортируется специфическим α-глобулином (транскортин). Альдостерон связывается главным образом с альбумином. Экскретируются кортикостероиды с мочой в виде урোকорти-зона и других метаболитов, от 5 до 10 % — в виде 17-кетостероидов. В целом с мочой выделяется около 70 % гормонов в виде восстановленных продуктов, остальное количество — через кишечник в виде конъюгантов с глюкуроновой и серной кислотой.

Эффект кортикостероидов реализуется по цитозольному типу через изменение скорости продукции специфических белков в тканях-мишенях (мышцы, жировая и лимфоидная ткани, печень).

Метаболизм углеводов под влиянием кортизола и кортикостерона в печени изменяется следующим образом: увеличиваются гликогенез и глюконеогенез из аминокислот в связи с повышением активности печеночных аминотрансфераз, пируваткарбоксилазы, гликогенсинтетазы и глюкозо-6-фосфатазы.

Интенсификация синтеза белков в печени, лежащая в основе этих изменений углеводного обмена, сопровождается торможением синтеза белка в других тканях (мышечной, соединительной) и активацией протеолиза в лимфоидной ткани. Это при длительном воздействии кортикостероидами может приводить к атрофии мягких тканей. В связи с замедлением синтеза белка в них уровень свободных аминокислот и потеря белкового азота возрастают, увеличивается синтез мочевины, наблюдается отрицательный азотистый баланс.

В метаболизме липидов кортикостероиды проявляют себя как активаторы липогенеза в печени, что, видимо, опосредовано усиленным высвобождением инсулина. В периферических тканях, в частности, в жировой, кортикостероиды оказывают липидмобилизующее действие, что может приводить к гипертриглицеридемии. Отдельного упоминания заслуживает

десенсибилизирующая способность кортикостероидов. Сенсibilизация — повышенная чувствительность к какому-либо чужеродному агенту, возникающая после первичного контакта с ним. Повторный контакт может сопровождаться чрезмерным ответом, называемым аллергической реакцией. В развитии аллергической реакции участвует лимфоидная ткань (образование антител). Глюкокортикоиды, подавляя синтез белка в лимфоидной ткани, ограничивают и образование антител — веществ белковой природы. В связи с этим глюкокортикоиды оказывают десенсибилизирующее действие, уменьшают интенсивность развития аллергических реакций.

Альдостерон — минералокортикоид, его мишени — клетки эпителия дистальных канальцев нефрона. Как липофильное соединение альдостерон проникает в ядра этих клеток и активирует транскрипцию генов, содержащих информацию о структуре Na^+ транспортных белков эпителия канальцев. Это приводит к усилению переноса ионов натрия из первичной мочи в межклеточную жидкость с последующим переходом его в кровь, к усилению реабсорбции натрия. Задержка натрия сопровождается задержкой воды и компенсаторной потерей ионов калия с мочой.

Представление о регуляторной роли глюкокортикоидов можно закрепить с помощью схемы (рисунок 7).

2.6 Гормоны поджелудочной железы

Островковый аппарат поджелудочной железы синтезирует и секретирует инсулин (β -клетки), глюкагон (α -клетки) и соматостатин (ингибитор секреции гормона роста), а также так называемый птичий панкреатический полипептид (APP, а — сокращение от avian, т.е. птичий).

Инсулин — глобулярный белок с установленной последовательностью аминокислот и изученной пространственной структурой. Синтезируется в виде предшественника, который после отщепления С-пептида образует двуцепотчатую структуру инсулина (51 аминокислотный остаток).

Секрецию инсулина усиливают глюкоза и ионы кальция, аргинин и лейцин. Контролируют секрецию инсулина соматотропин и соматостатин.

В кровоток инсулин поступает в свободной и связанной формах. Мишени свободного инсулина — мышечная и соединительная ткани (исключая жировую), связанного — только жировая. В меньшей степени чувствительна к инсулину ткань печени и совсем нечувствительна нервная ткань (чувствительность к инсулину определяется числом специфических мембранных рецепторов).

Эффект гормона реализуется по мембранному типу — комплекс инсулин-рецептор повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы, аминокислот, ионов кальция, калия и натрия.

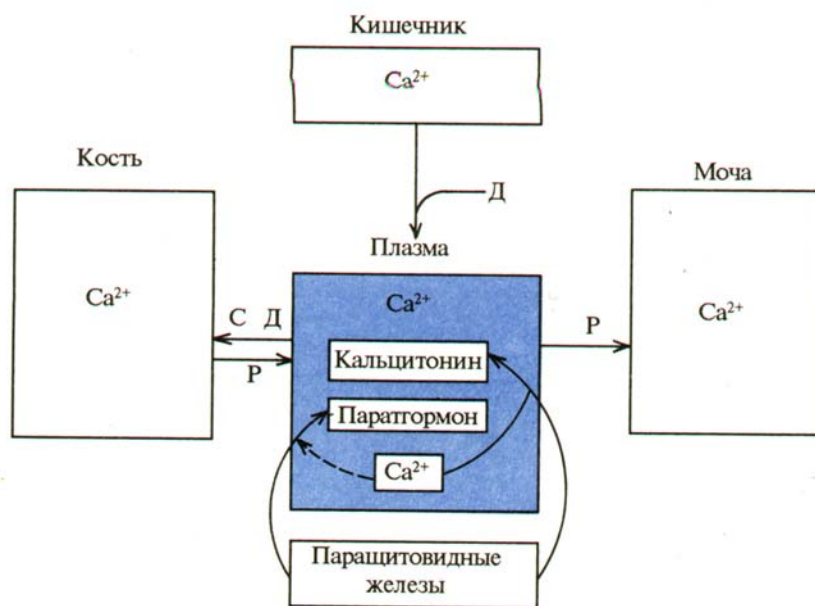
Особенно сильно под влиянием инсулина ускоряется транспорт глюкозы. Допускаются две возможности объяснить эффект:

- 1) инсулин взаимодействует с белками, формирующими глюкозные каналы, и вызывает такое изменение их конфигурации, которое обеспечивает

прохождение глюкозы;

2) инсулин осуществляет тот же эффект через аденилатциклазную систему.

Активация натрий-калиевого насоса обеспечивается взаимодействием инсулина с АТФазой по мембранному типу. Активация АТФазы приводит к росту натрий-калиевого градиента, что облегчает вторичный активный транспорт аминокислот в клетку. В жировой ткани, видимо, таким путем облегчается и транспорт глюкозы.



Р — паратгормон; С — кальцитонин, Д — витамин Д (1,25-дигидрооксихолекальциферол); непрерывная линия — стимуляция секреции Ca^{2+} ; прерывистая — торможение секреции Ca^{2+} .

Рисунок 6 - Схема регуляции обмена кальция

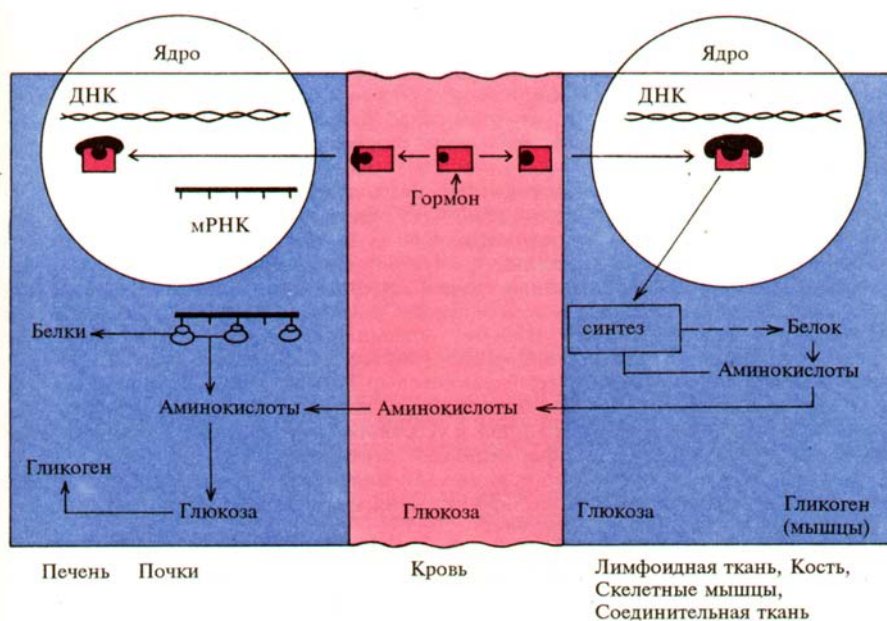


Рисунок 7 - Схема регуляции метаболизма глюкокортикоидами:

гормон взаимодействует с рецептором в цитозоле и, поступая в ядро печеночной или почечной клетки, активирует репликацию. Ускоряется синтез мРНК и синтез белков, усиленно продуцируются ферменты глюконеогенеза, аминокислоты интенсивнее используются в этом процессе (левый квадрат). Гормон взаимодействует по такому же механизму с ДНК клеток лимфоидной ткани, скелетных мышц, соединительной ткани, блокирует синтез белка, активирует липолиз. Это ведет к высвобождению аминокислот, которые, поступая в печень, используются в глюконеогенезе (правый квадрат). Вновь образующаяся в печени глюкоза используется для синтеза гликогена в мышцах.

Внутриклеточные эффекты инсулина реализуются по мембранно-внутриклеточному механизму — инсулин облегчает проникновение ионов кальция. Это увеличивает активность гуанилатциклазы и ведет к ускоренному синтезу цГМФ. Одновременно ионы кальция активируют фосфодиэстеразу, расщепляющую цАМФ. Снижение концентрации цАМФ сопровождается торможением гликогенолиза, глюконеогенеза и также липолиза, вторично уменьшается образование кетоновых тел. Низкое соотношение цАМФ/цГМФ облегчает синтез гликогена и триацилглицеридов (липогенез), а также белков, так как синтез белка на стадии индукции является цГМФ-зависимым процессом.

Через накопление цГМФ и ионов кальция инсулин влияет на репликацию, ускоряя синтез ДНК и РНК, что ведет к усилению синтеза белка, а следовательно, к ускорению роста и дифференциации клеток.

Метаболическое значение инсулина становится особенно ясным при схематизированном рассмотрении его эффектов на метаболизм:

1) инсулин в тканях активирует:

- а) транспорт в клетку глюкозы, аминокислот, ионов калия и кальция;
- б) превращения глюкозы по основному пути на стадии фосфорилирования и на этапе ЦТК;
- в) синтез гликогена и триацилглицеридов {липогенез}, а также протеиногенез.

2) инсулин в тканях тормозит:

- а) гликогенолиз и глюконеогенез;
- б) липолиз, синтез кетоновых тел и синтез холестерина;
- в) протеолиз и обмен аминокислот, соответственно и образование мочевины.

Обращаем внимание на три следующих момента:

1) инсулин активирует процессы, ведущие к снижению содержания свободной глюкозы (ускоряется ее переход из крови в клетки, ее сгорание в клетке, использование глюкозы в синтезе гликогена);

2) инсулин тормозит процессы, повышающие содержание глюкозы, замедляет фосфоролитический распад гликогена и образование глюкозы из продуктов распада аминокислот (глюконеогенез). В связи с этими свойствами при дефиците инсулина наблюдается повышение содержания глюкозы в крови

— гипергликемия, а при введении извне или избыточном образовании — гипогликемия;

3) инсулин активирует синтез белка и липидов и тормозит их распад. Следовательно, при дефиците инсулина протеолиз повышается. Что сопровождается избыточным высвобождением аминокислот, продукты превращения которых используются в глюконеогенезе и служат дополнительным источником глюкозы. Их ускоренное дезаминирование ведет к увеличению образования аммиака и мочевины. Одновременное усиление липолиза и, следовательно, повышение содержания свободных жирных кислот способствует усиленному образованию кетонных тел и холестерина (то и другое из ацетил-КоА, накапливающегося в избытке за счет β -окисления жирных кислот).

Эти изменения лежат в основе биохимических сдвигов, характерных для заболеваний, связанных с дефицитом инсулина или недостаточностью инсулинчувствительных рецепторов в тканях, т.е. в основе сахарного диабета.

Глюкагон образуется в виде предшественника (проглюкагона), который активируется протеиназами, отщепляющими 8 аминокислотных остатков из 37, имеющихся в проглюкагоне.

Секреция глюкагона ускоряется при повышении содержания ионов кальция и аргинина в крови. Ингибирует секрецию глюкоза. Продукцию и секрецию глюкагона контролирует соматостатин.

Мишени глюкагона — печень, жировая ткань и мышцы (последние менее чувствительны к гормону). Эффекты гормона реализуются через аденилатциклазную систему и проявляются ускорением мобилизации гликогена в печени и отчасти в скелетных мышцах, угнетением синтеза белка на уровне трансляции, активацией катаболизма белка (печень), а также ускорением липолиза в жировой ткани.

Ускоренное сгорание высших жирных кислот в печени, куда они доставляются током крови из депо, ведет к образованию большого количества ацетил-КоА и затем кетонных тел.

Высвобождающиеся вследствие ускоренного протеолиза аминокислоты обеспечивают ускоренный глюконеогенез, что в совокупности с активным расщеплением гликогена способствует гипергликемии.

Конечный эффект глюкагона — поддержание высокого уровня глюкозы в крови, умеренной кетонемии, а при избытке — и кетонурии. В этом смысле глюкагон может рассматриваться как непрямой антагонист инсулина.

Панкреатический полипептид (АПП) Тормозится секреция соматостатином, активирует гликогенолиз в печени.

2.7 Гормоны тимуса (вилочковой железы)

Образование и секреция гормонов, которые влияют на скорость развития и созревания определенных популяций лимфоидных клеток, — одна из функций тимуса. Выделены и охарактеризованы пять гормонально-активных факторов, полипептидов:

- тимозин (полипептид, состоящий из двух одинаковых субъединиц) стимулирует синтез ДНК и пролиферацию лимфоидных клеток, восстанавливает утраченную способность Т-лимфоидных клеток к ответным реакциям;

- гомеостатический тимусный гормон (гликопептид, агрегат из двух неидентичных субъединиц), антагонист АКТГ, тиреотропного и гонадотропного гормонов, синергист гормона роста;

- тимопоэтины I и II (полипептиды с установленным аминокислотным составом, отличающиеся между собой по трем остаткам), индукторы маркеров поверхности Т-клеток;

- тимусный гуморальный фактор (полипептид с установленным аминокислотным составом), как и тимозин, восстанавливает утраченную способность Т-клеток к ответным реакциям.

Наряду с образованием гормонов тимус выполняет роль продуцента лимфоидных клеток, которые переносятся в лимфоидные ткани и обеспечивают появление в них популяций клеток, участвующих в иммунологических реакциях. Поэтому при врожденном отсутствии тимуса наблюдается комбинированная иммунная недостаточность. Она вызывается отсутствием лимфоидных клеток и тимусных гормонов, обеспечивающих способность этих клеток к адекватному ответу, синтезу гуморальных антител. При аплазии или дисплазии тимуса может нарушаться синтез гуморальных антител при нормальном функционировании клеточного иммунитета (агаммаглобулинемия) или отсутствовать клеточный иммунитет при нормальном синтезе антител (синдром Ди Георга).

Наряду с полипептидными гормонами тимус продуцирует стероидоподобное вещество — тимостерин, способный восстанавливать до нормального уровня пониженную ответную реакцию на антиген, пониженную скорость роста и содержания лимфоцитов в крови (в опытах на новорожденных крысах с удаленным тимусом).

2.8 Гормоны половых желез

Эстрогены — женские половые гормоны, продуцируемые яичниками и в ограниченном количестве надпочечниками, С18-стероиды. Секреция регулируется гонадотропными гормонами гипофиза и опосредованно — фоллиберинном и люлиберинном гипоталамуса, а также по принципу обратной связи эстрадиолом (один из эстрогенов). Транспортируются кровью к органам-мишеням и в печень — главное место метаболических превращений. Выводятся из организма мочой в виде метаболитов (продукты гидроксирования и о-метилирования) в свободном и конъюгированном состояниях.

Основные мишени — тело матки, яичники, маточные трубы, влагалище и грудные железы.

Функция эстрогенов — стимуляция образования актомиозина и миометрии, пролиферация эндометрия — реализуется за счет активации

пролиферативных процессов по цитозольному механизму.

Гестогены — гормоны, образующиеся преимущественно в желтом теле. Важнейший из них — прогестерон, который синтезируется также плацентой и надпочечниками. Продукция активируется лютеинизирующим гормоном (ЛГ) и пролактином, а ограничивается по принципу обратной связи. Прогестерон тормозит образование лютеинизирующего гормона, чем задерживает собственное образование. Главный метаболит прогестерона — прегнандиол — выделяется с мочой в виде эфиров глюкуроновой и серной кислот.

Мишени прогестерона — эндометрий, плацента и грудные железы, механизм их действия — цитозольный. Эффект рассмотрен ниже.

Релаксин — гормон желтого тела полипептидной природы (две неидентичные цепи, связанные дисульфидными мостиками). По строению сходен с инсулином. Механизм действия неизвестен. Эффект гормона проявляется в расширении и размягчении шейки матки, релаксации лонного и других тазовых сочленений — в подготовке родовых путей к продвижению плода.

Половой цикл у самок. С наступлением половой зрелости уменьшается продукция гормона эпифиза — меланотонина, который сдерживает образование фоллиберина и люлиберина. Снижение уровня меланотонина вызывает усиленную продукцию этих двух гормонов. Они активируют секрецию фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов гипофиза.

Под воздействием ФСГ начинается развитие одного, реже двух фолликулов яичника и клетки внутреннего слоя начинают продуцировать эстрогены.

Эстрогены индуцируют секрецию гранулярных клеток, которые выделяют гранулярную жидкость, повышающую чувствительность фолликулов к ФСГ (своего рода самоусиление эффекта ФСГ). Кроме того, эстрогены угнетают продукцию фоллиберина, что ослабляет секрецию ФСГ, в то время как продукция ЛГ и пролактина усиливается.

Лютеинизирующий гормон появляется в достаточном количестве под воздействием эстрогенов, когда фолликул созревает. Действуя на зрелый фолликул, ЛГ завершает его созревание, вызывает овуляцию — выход яйцеклетки из граафова пузырька. Для этого необходимо разрушить стенку пузырька. Стенку лизирует фермент плазмин, который активируется из предшественника при участии ФСГ, ЛГ, простагландинов E. На месте разорванного фолликула развивается желтое тело.

Пролактин гипофиза стимулирует секрецию прогестерона желтым телом. Прогестерон тормозит продукцию люлиберина в гипоталамусе, а следовательно, и продукцию ЛГ в гипофизе.

Эстрогены, выделяющиеся в процессе созревания фолликула, действуют на эндометрий, вызывая пролиферацию эндотелия. Подготовленный эстрогенами эндометрий под влиянием прогестерона продуцирует слизь. Это необходимо для имплантации яйцеклетки.

Дальнейшее течение полового цикла осуществляется по одному из

альтернативных путей:

1) яйцеклетка не оплодотворена или не имплантировалась по каким-либо причинам. В этом случае продолжается продукция прогестерона, который угнетает продукцию ЛГ (см. выше). Снижение продукции ЛГ вызывает отторжение эндометрия или завершение цикла;

2) яйцеклетка оплодотворена и имплантирована — наступила беременность. Прогестерон снижает чувствительность клеток миометрия, что обеспечивает сохранение плодного яйца. Кроме того, прогестерон стимулирует развитие молочных желез.

Во время беременности формируется плацента, представляющая собой эндокринный орган, продуцирующий хорионический гонадотропин, сходный по активности с лютеинизирующим гормоном. Это обеспечивает сохранение желтого тела. Здесь же продуцируются плацентарный лактоген, которому свойственны лактотропное, лютеотропное действие и соматотропная активность (подобно гормону роста), а также тиреотропин — гормон, повышающий функцию щитовидной железы.

Периодичность функционирования женских половых гормонов определяет трехфазность овариального цикла:

1) фолликулиновая фаза. ФСГ вызывает созревание фолликулов и образование эстрогенов. Выделение эстрогенов в кровоток угнетает секрецию ФСГ (обратная отрицательная связь) и стимулирует секрецию ЛГ (положительная обратная связь), который обеспечивает овуляцию и продукцию прогестерона, переход к следующей фазе;

2) лютеиновая фаза. Образовавшееся желтое тело продуцирует прогестерон, который, поступая в кровь, тормозит секрецию ЛГ и стимулирует выделение пролактина. Пролактин поддерживает продукцию прогестерона и стимулирует развитие молочных ходов в молочных железах. Если яйцеклетка не оплодотворилась или не имплантировалась, начинается переход к третьей фазе;

3) инволюция желтого тела. Желтое тело подвергается обратному развитию, продукция прогестерона прогрессивно снижается. Низкий уровень эстрогенов и прогестерона в крови приводят к тому, что вновь активизируется продукция фоллиберина и ФСГ, а следовательно, начинается фолликулиновая фаза.

Фазам овариального цикла соответствуют определенные изменения в матке, обусловленные половыми гормонами, — маточные фазы, которые представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Периодичность функционирования женских половых гормонов

Овариальный цикл	Маточный цикл
Фолликулиновая фаза: развитие фолликулов, секреция эстрогенов, овуляция	Пролиферативная фаза: пролиферация эпителия матки (эстрогены), повышение сократительной активности миометрия (эстрогены)
Лютеиновая фаза: функционирует желтое тело, секретируется прогестерон	Секреторная фаза: секреция слизи, набухание эндометрия — прегравидарные из- менения (прогестерон)
Фаза инволюции желтого тела: прекращается секреция эстрогенов и прогестерона	Менструальная фаза: отторжение слизистой, кровотечение (ФСГ, эстрогены)

Андрогены — мужские половые гормоны — образуются клетками Лейдига. Главные из них — тестостерон и дигидротестостерон (продукт восстановления тестостерона). Вещества с андрогенной активностью образуются и в надпочечниках (андростерон и производные). Их предшественник — холестерол. Транспортируются при участии тестостерон-эстрадиол-связывающего глобулина. При метаболизме гидроксигируются (в печени), выводятся с мочой и желчью в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов.

Мишени андрогенов — предстательная железа, семенные пузырьки и мышцы. Тестостерон более специфичен для мышечной ткани. Эффект эти гормоны реализуют по цитозольному типу, активируя биосинтез белка в тканях более заметно, чем эстрогены.

Ускоряя биосинтез белка и связанные с этим процессы, андрогены стимулируют развитие скелетной мускулатуры, рост и минерализацию костной ткани, в период полового созревания — развитие половых органов, вторичных половых признаков, формирование характерного тембра голоса, а совместно с ФСГ — созревание сперматозоидов.

Поведенческие реакции и развитие полового влечения, психофизиологические особенности также определяются андрогенами.

Анаболический эффект андрогенов привлек к ним внимание. Созданы синтетические андрогены, сохраняющие анаболические свойства при минимальных маскулинизирующих — анаболические стероиды. По структуре — это норстероиды, деметилированные в положении С-19. Отношение анаболической активности к андрогенной у лучших из них благоприятнее, чем у тестостерона в 5-12 раз.

2.9 Антигормоны

К этой группе соединений относят вещества, способные образовывать комплексы с цитозольными гормональными рецепторами, препятствуя связыванию гормона. Некоторые антигормоны обладают собственной активностью, проявляющейся при связывании с рецептором. Сродство антигормонов к рецепторам обычно ниже по сравнению с родством гормон-рецептор, поэтому их эффект проявляется лишь при достаточно высокой концентрации.

Если комплекс антигормон-рецептор не способен транспортироваться в ядро и взаимодействовать там с хроматином, говорят об истинном антигормональном эффекте. При сохранении комплексом способности связываться с хроматином антигормон может обнаруживать гормональную активность, точнее — имитировать ее. По отношению к рецепторам антигормон может вести себя в одном органе как истинный, в другом — как имитатор.

В качестве примера можно назвать эстрогены и андрогены, конкурирующие за связывание с рецепторами и блокирующие неспецифические для них рецепторы: эстрогены блокируют рецепторы андрогенов, андрогены — рецепторы эстрогенов. В связи с этими свойствами тестостерон и эстрадиол применяют при лечении опухолей половой сферы: у женщин — тестостерон, у мужчин — эстрадиол. Их же применяют при гиперсексуальности с тем, чтобы исключить эффект «своих» гормонов у пациента.

Список использованных источников

- 1 **Биохимия** / под ред. Северина Е.С. – [Б.м.]: Изд-во «ГЭОТАР-МЕД», 2003. – 779 с.
- 2 **Досон, Р.** Справочник биохимия: пер. с англ / Р. Досон [и др.]. - [Б.м.]: Изд-во «Мир», 1991. – 543 с.
- 3 **Кнорре, Д.Г.** Биологическая химия: учеб. для хим., биол. и мед. спец. Вузов / Д.Г. Кнорре, С.Д. Мызина. - 3-е изд., испр. – М.: Высшая школа, 2003. – 479 с.
- 4 **Кольман, Я.** Наглядная биохимия: пер. с нем / Я. Кольман, К.Г. Рем. – [Б.м.]: Изд-во «Мир», 2004. – 269 с.
- 5 **Мари, Р.** Биохимия человека: пер. с англ / Р. Мари [и др.]. - [Б.м.]: Изд-во «Мир», 2004.- 381 с.
- 6 **Спиричев, В.Б.** Что могут и чего не могут витамины / В.Б. Спиричев. – М.: Изд-во «Миклош», 2003. - 300 с.
- 7 **Щербаков, В.Г.** Биохимия / В.Г. Щербаков [и др.]. – [Б.м.]: Изд-во «Гиорд», 2003. – 438 с.