**Занятие № 10**

**1. Тема:Гормоны.Строение, классификация гормонов по строению. Общие свойства гормонов. Механизмы действия гормонов. Гормоны щитовидной и околощитовидных желез. Биохимические основы гипер- и гипофункции щитовидной железы**

**2. Цель:**

1) сформировать знание о гормонах, об их общих свойствах и механизмах действия

2) сформировать знания о гормонах, регулирующих кальций-фосфорный обмен

3) сформировать знания о механизмах действия и физиологическом значении тиреоидных гормонов

4) формировать стремление к самосовершенствованию путем получения знаний из дополнительной литературы и интернета

**3.Задачи обучения:**

1. Рассмотреть классификацию гормонов и современные представления о механизмах действия гормонов.

2. Научить применять знания о механизмах действия гормонов в объяснении физиологического действия того или иного гормона.

3.Рассмотреть механизмы действия и влияние на органы-мишени гормонов, регулирующих кальций-фосфорный обмен.

4. Рассмотреть механизмы действия и влияние на органы-мишени тиреоидных гормонов.

5. Стимулировать студентов к изучению профессиональной литературы и поиску информации в интернете.

6.Ввести новые понятия и дать определение терминам: циклические нуклеотиды, аденилатциклаза, гуанилатциклаза, G-белок, кальмодулин, белок-аквапорин, тирозинкиназная-фосфатазная система, фосфолипаза С, инозитолтрифосфат, диацилглицерин.

**4.Основные вопросы темы:**

 1.Схема нейроэндокринной регуляции.

 2. Гормоны, понятие. Место выработки гормонов.

 3. Классификация гормонов по химической природе.

 4. Общие свойства гормонов.

 5. Рецепторы гормонов, клетки-мишени.

 6. Понятия о механизмах действия гормонов:

 а) понятие о первом механизме-изменение активности внутриклеточных ферментов за счет их модификации: через аденилатциклазную , гуанилатциклазную , Са-кальмодулиновую системы и через инозитолтрифосфат и диацилглицерин.

 б) понятие о втором механизме- изменение скорости синтеза белков.

 в) понятие о третьем механизме- изменение активности ферментов и проницаемости

 клеточных мембран.

 7. Гормоны, регулирующие кальций-фосфорный обмен. Место выработки. Механизмы действия. Влияние на органы-мишени. Регуляция секреции.

 8. Тиреоидные гормоны. Их синтез. Механизмы действия. Физиологическое действие. Регуляция секреции.

9. Биохимические основы гиперфункции и гипофункции щитовидной железы.

10. Эндемический зоб.

.

 **5.Методы обучения и преподавания:**

Метод-комбинированный:

1)Комбинированный опрос (устный опрос, письменный опрос)

***Средства обучения***: электронный вариант лекции по механизмам действия гормонов, тестовые задания, билеты для письменного опроса.

 **1*.Устный опрос по следующим вопросам темы:***

 1.Дать понятие о нейроэндокринной регуляции.

 2. Понятие о гормонах. Классификация гормонов по химической природе.

 3. Понятие о механизмах действия гормонов:

 А) понятие о первом механизме (через аденилатциклазную, гуанилатциклазную , Са-кальмодулиновую системы и через инозитолтрифосфат и диацилглицерин).

*При разборе первого механизма предлагается использовать метод «грозди».Всю информацию представить в виде древовидной схемы.*

 Б) понятие о втором механизме действия.

 В) понятие о третьем механизме действия.

 4.Гормоны, регулирующие кальций-фосфорный обмен (заполнить таблицу).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Гормон | Местовыработки | Хим.природа | Кровь | Кишечник | Кость | Почки |
| Кальцитонин | Щитовид.железа | 32АК | Са,Р | ВсасываниеСа | Резорбция кости | ЭкскрецияСа и Р  |
| Паратгормон | Паращит.железа | 84 АК | СаР |  | Резорбция кости  | Реабсорбция Са ,экскреция Р |
| Кальцитриол | Кожа | Произ-водноехолесте-рина | СаР | ВсасываниеСаР | Резорбция кости | Реабсорбция фосфата  |

1. **Ролевая игра «Гипертиреоз и гипотиреоз».** Игра способствует развитию коммуникативных навыков: умение корректно ставить вопросы, умению общаться «Врачу» с «Пациентом» и наоборот, умению общаться студентов друг с другом и с преподавателем.
	1. **Гипертиреоз.**

В игре участвуют 3 студента: 1-ый- «Пациент», 2-ой- «Врач», 3-ий – «Комментатор».

* 1. **Гипотиреоз.**

В игре участвуют 3 студента: 1-ый- «Пациент», 2-ой- «Врач», 3-ий – «Комментатор».

 І-ый механизм действия гормонов

 Гормон-рецепторный комплекс

 Фосфолипаза С

Аденилатциклаза Гуанилатциклаза Са2+  ИТФ и ДАГ

 цАМФ цГМФ 1) Са-Mg-кальмодулин ЭПР

 2) 4Са-кальмодулин

Протеинкиназа А Протеинкиназа G 1)аденилатциклаза Са Протеинкиназа С

 2)гуанилатциклаза,

 Са-кальмодулинзависимая

 протеинкиназа

 протеинкиназа

 Белок +АТФ Фосфопротеин + АДФ

Активация **аденилатциклазной системы** вызывает фосфорилирование ядерных, рибосомальных и мембранных белков, а также ферментов фосфорилазы и липазы. Поэтому усиливаются синтез белков, транспорт в клетку ионов, распад гликогена путем фосфоролиза и распад липидов.

В клетках слизистой кишечника связывание холерного токсина и последующая активация аденилатциклазы ведут к стимуляции секреции ионов (в первую очередь ионов хлора) и воды через щеточную каемку кишечника, вызывая массированную диарею.

Активация **мембраносвязанной гуанилатциклазной системы** натрийуретическим пептидом вызывает вазодилятацию, натрийурез и диурез; термостабильный бактериальный эндотоксин вызывает уменьшение всасывания воды в кишечнике, приводит к диарее .

Активацию **растворимой формы гуанилатциклазной системы** вызывают оксид азота NO, радикалы перекисного окисления липидов и нитровазодилятаторы (нитроглицерин и нитропруссид) , которые оказывают сосудорасширяющее действие.

Комплекс **Са-кальмодулин** активирует киназу фосфорилазы и фосфодиэстеразу цАМФ. Кальмодулин является аналогом тропонина С в скелетных мышцах. Таким образом, при повышении уровня Са в цитоплазме изменяется клеточная подвижность, сократимость мышечных клеток, рост высвобождения секретируемых белков и происходит активация ряда регуляторных ферментов.

**ДАГ** остается в плазматической мембране и облегчает активацию **протеинкиназы С** ионами Са и фосфолипидом (фосфатидилинозитолом). Протеинкиназа С вызывает фосфорилирование остатков серина и треонина некоторых белков-ферментов и способна изменять экспрессию ряда отдельных генов через активацию транскрипционных факторов.

 II –ой механизм

Гормон-рецепторный комплекс связывается с гормончувствительными элементами ДНК, способствуя транскрипции структурных генов, индукции синтеза белка.

 III-ий механизм

 Рецепторы гормонов расположены в плазматической мембране и влияют на активность тирозинкиназной-фосфатазной системы. **СТГ и пролактин**, связавшись со своими рецепторами, активируют **цитозольную тирозинкиназу**. Тирозинкиназа активирует другие ферменты (митоген активирующую протеинкиназу, факторы транскрипции), которые усиливают пролиферацию клеток. Кроме того, эти гормоны активируют фосфолипазу С и протеинкиназу С. Если **инсулин** связался с 2 α-субъединицами рецептора, 2β-субъединицы приобретают тирозинкиназную активность. Тирозинкиназная-фосфатазная система вызывает фосфорилирование -дефосфорилирование мембранных и цитозольных протеинкиназ. Это приводит к изменению активности ферментов, транспорту в клетки глюкозы (гипогликемическое действие), ионов, к повышению синтеза нуклеиновых кислот, белков, усилению пролиферации клеток.

 Ролевая игра «Гипертиреоз»

Данные взяты из В.Дж.Маршалл (2000) и Джеймс Е.Гриффин (2008)

«Пациент»

 Жалобы на повышенную влажность кожи, нервозность, возбудимость, эмоциональную нестабильность. Ощущение сердцебиения: утомляемость, непереносимость тепла. Беспокойство по поводу появившейся выпуклости глаз и снижения массы тела, хотя аппетит не изменился.

«Врач»

При осмотре обращали на себя внимание пульс (92 удара в мин в состоянии покоя) и несколько увеличенная щитовидная железа. При раздвигании пальцев вытянутой руки наблюдается сильный тремор.

Лабораторные данные:

Сыворотка: ТТГ < 0,1 мЕ/л (норма 0,3-5,0 мЕ/л)

 свободная Т4  34пмоль/л (норма 9-26пмоль/л)

 свободная Т3  12пмоль/л (норма3-9пмоль/л)

Высокий титр аутоантител к пероксидазе щитовидной железы и тиреоглобулину.

Изотопное сканирование показало увеличение щитовидной железы с равномерно повышенным захватом.

«Комментатор»

Высокие концентрации свободных Т4 и Т3 при низком содержании ТТГ являются диагностическим признаком тиреотоксикоза, а наличие аутоантител и результаты сканирования характерны для болезни Грейвса (базедова болезнь). Секреция ТТГ гипофиза регулируется гормонами щитовидной железы (преимущественно Т4 ) по механизму отрицательной обратной связи.

Наиболее частой причиной гипертиреоза является болезнь Грейвса –аутоиммунное заболевание, которое характеризуется присутствием в крови тиреоидстимулирующих антител (IgG) . Эти аутоантитела связываются с рецепторами ТТГ в щитовидной железе и стимулируют их также, как и ТТГ, посредством активации аденилатциклазы и образования цАМФ.

 Т3, действуя по II-му механизму, повышает синтез оксидоредуктаз. Т4 (по III-му механизму) повышает проницаемость митохондриальной мембраны для энергетических субстратов.

При гипертиреозе БО усиливается, но происходит разобщение БО с ОФ. Это приводит к образованию больших количеств эндогенной воды (влажность кожи), повышению температуры тела (непереносимость жары), утомляемости. Увеличен распад веществ, поэтому наблюдается снижение массы тела при нормальном аппетите. Усиление БО требует большого количества О2 , о чем свидетельствует сердцебиение и учащение пульса. Периорбитальный отек связан с инфильтрацией периорбитальных тканей мукополисахаридами, из-за этого глаза становятся выпученными. Заключение экстраокулярных (периорбитальных) мышц в ограниченное пространство орбиты может вести к параличу движений глаз и удвоению видимых изображений. Тремор рук может быть связан с проникновением тиреоидных гормонов в нервные окончания и их раздражение.

 Ролевая игра «Гипотиреоз»

Данные взяты из В.Дж.Маршалл (2000) и Джеймс Е.Гриффин (2008)

«Пациент»

Жалобы на утомляемость, вялость, нарушение памяти, замедленную речь. Непереносимость холода. Ощущение холода в комнате, в которой другие чувствуют себя комфортно.

«Врач»

Небольшая прибавка в весе, хотя аппетит снижен. Врач выяснил, что в последнее время пациент страдал запорами. Гипотермия. При физикальном обследовании брадикардия. Зоба у пациента не обнаружено. Сердце увеличено, развился экссудативный перикардит. Огрубление черт лица. Отеки рук и ног. Кожа землистого цвета. Волосы грубые, потерявшие блеск.

Лабораторные данные:

Сыворотка: ТТГ> 100 мЕ/л (норма 0,3-5,0 мЕ/л)

«Комментатор»

 При недостатке тиреоидных гормонов нарушаются процессы БО и ОФ, т.е. понижается обеспечение организма энергией. Вследствие этого возникают утомляемость, вялость, нарушение памяти, замедленная речь, гипотермия, прибавка в весе, понижение объема выбросов и частоты сердечных сокращений. При длительной недостаточности тиреоидных гормонов возникает аккумуляция мукополисахаридов в подкожных тканях и других органах, обозначаемая *микседемой.* Инфильтрация дермы ведет к огрублению черт лица, отеку рук, ног, не связанному с давлением.Накапливается плевральная и перитонеальная жидкость, богатая белком и мукополисахаридами.

У детей тяжелая недостаточность тиреоидных гормонов называется *кретинизмом.* Характеризуется задержкой роста и умственного развития.