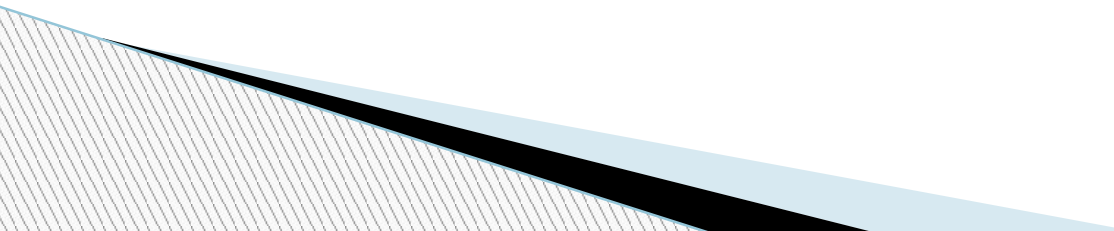


# **АЦЦП, АФП, инсулин, кортизол**

Абдуллаева Г

# Жоспар

- АЦЦП
  - АФПП
  - Инсулин
  - Кортизол
- 

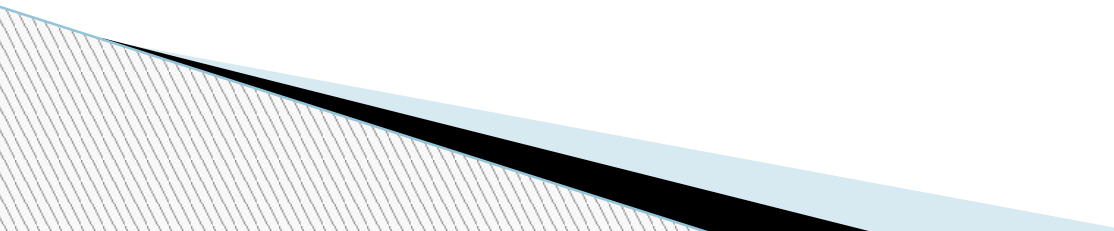
# Цитруллинированный пептид

- **Цитруллинированный пептид** – это белок организма. При нарушении работы иммунной системы этот белок начинает «атаковать» собственными защитными силами – антителами. То есть обнаружение этих антител к циклическому цитруллинированному пептиду свидетельствует о наличии у пациента аутоиммунных заболеваний – ревматоидного артрита или системной красной волчанки.
- Ревматоидный артрит – тяжелое аутоиммунное заболевание, которое проявляется симметричным воспалением суставов (как мелких, так и крупных). Характерным признаком является чувство скованности по утрам длительностью более одного часа. Суставы начинают болеть, деформироваться, становятся припухлыми.

Анализ имеет ряд преимуществ по сравнению с ревматоидным фактором (см. ревматоидный фактор), который также используется для диагностики данных заболеваний:

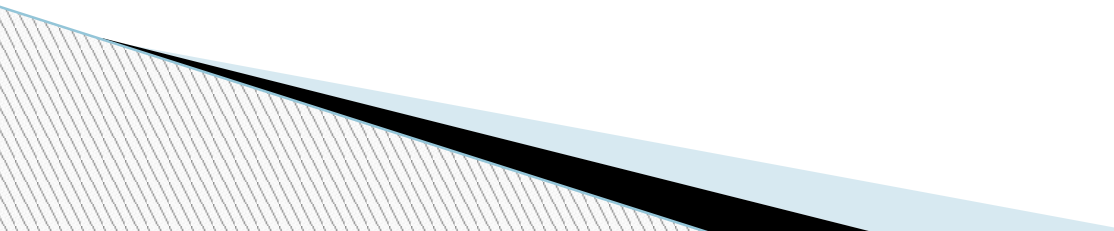
- высокая специфичность (нет прочих факторов, которые могут привести к появлению в крови АЦЦП);
- появление в самом начале заболевания до клинических проявлений;
- положительный результат даже при серонегативном варианте ревматоидного артрита (у таких пациентов отрицательный результат анализа на ревматоидный фактор);
- концентрация АЦЦП дает возможность оценить прогноз и тяжесть заболевания.

# Показания

- Ранняя и достоверная диагностика ревматоидного артрита;
  - Наличие суставного синдрома – боли в суставах, не связанные с травмой;
  - Диагностика серонегативной формы ревматоидного артрита.
- 

# Интерпретация результатов

## Повышение уровня АЦЦП:

- Ревматоидный артрит;
  - Системная красная волчанка;
  - Ювенильный идиопатический артрит;
  - Склеродермия;
  - Аутоиммунный тиреоидит;
  - Синдром Шегрена;
  - Гранулематоз Вегенера.
- 

# АФП

- Альфа-фетопротейн (АФП,  $\alpha$ -фетопротейн, Alpha-fetoprotein, AFP ) - гликопротеин с молекулярной массой 69 кДа, состоит из одной полипептидной цепи. По структуре и физико-химическим свойствам АФП очень близок к главному сывороточному белку - альбумину, эти белки являются двумя основными белками в кровообращении плода. Основные места синтеза АФП это печень и желточный мешок плода. Через 30 дней после зачатия в крови плода уже можно оперделить некоторую концентрацию АФП. Пик выработки АФП приходится на 13 неделю беременности и постепенно снижается до рождения. У детей второго года жизни АФП присутствует в незначительных следовых количествах. У взрослых увеличение уровня АФП наблюдается при беременности и при некоторых злокачественных заболеваниях.

- Определение альфа-фетопротеина как опухолевого маркера было впервые сделано Татариновым в 1964 году. В результате дальнейших исследований повышение концентрации АФП в анализе крови на альфа-фетопротеин было подтверждено при таких злокачественных новообразованиях как гепатокарцинома и опухоли яичка у мужчин, особенно, при несеминозной карциноме яичка. Анализ альфа-фетопротеина и выявление повышенных уровней АФП при несеминозной карциноме яичка облегчает дифференциальный диагноз с другими опухолями половых клеток, например, при чистой семиноме уровень АФП остается в норме.

Определение уровня АФП в сыворотке крови необходимо для диагностики, прогнозирования течения заболевания и наблюдения пациентов с несеминозной карциномой яичка. В частности, АФП в сочетании с хорионическим гонадотропином (ХГЧ) являются важными тестами при прогнозировании срока жизни у пациентов с несеминозной карциномой яичка. Об успешности лечения таких больных свидетельствует снижение уровня АФП, тогда как повышение уровня после терапии говорит о наличии рецидива.



- ▣ Повышенные уровни АФП также наблюдаются при наследственной тирозинемии, атаксии-телеангиэкстазии, остром и хроническом гепатите, циррозе, гипербилирубинемии новорожденных, некоторых других злокачественных заболеваниях. Поэтому в качестве скринингового метода при исследовании рака в общей популяции определять только уровень АФП не рекомендуется.

Для оценки состояния плода, наряду с другими маркерами, используют АФП. Такие нарушения развития плода, как открытый дефект нервной трубки, часто сопровождаются повышенным выходом плазмы плода в амниотическую жидкость и соответственно увеличением уровня АФП в крови матери. Снижение уровня АФП наблюдается при хромосомных нарушениях (синдром Дауна). Наличие акушерской патологии у матери часто также сопровождается изменениями уровней АФП. Поэтому для оценки состояния фетоплацентарной системы во второй половине беременности должен проводиться комплекс гормональных исследований, в состав которого входит определение АФП в крови матери, с проведением УЗИ. Этот комплекс позволяет во многих случаях помогает исключить неправильное определение срока беременности, выявить наличие или отсутствие многоплодной беременности, явных пороков развития (например, энцефалии).

## Показания к проведению

- Пренатальная диагностика врожденных аномалий плода (дефект нервной трубки, синдром Дауна).
- Диагностика первичного рака печени.
- Мониторинг течения гепатоцеллюлярной карциномы (доклиническая диагностика метастазирования и оценка эффективности проводимой терапии).
- Злокачественные опухоли яичек.
- Трофобластические опухоли.
- Хориоэпителиомы.
- Выявление метастазов в печень.
- Скрининговые обследования групп риска (пациентов с циррозом печени хроническим HBs - положительным гепатитом).

## **Подготовка к анализу**

- Кровь на исследования рекомендуется сдавать натощак, пить можно только воду.
- После последнего приёма пищи должно пройти не менее 8 часов.
- Взятие крови на исследование необходимо проводить до начала приема лекарственных препаратов (если это возможно) или не ранее чем через 1-2 недели после их отмены. При невозможности отмены лекарственных препаратов в направлении на исследование должно быть указано какие лекарственные препараты получает больной и в каких дозах.
- За день до взятия крови ограничить жирную и жареную пищу, не принимать алкоголь, исключить тяжёлые физические нагрузки.

## **Факторы, влияющие на результаты анализа**

Гемолиз, хилёз пробы.

## **Врач, назначающий исследование**

Онколог, терапевт.

## Интерпретация результатов исследования "АФП"

При злокачественных опухолях других органов с метастазами в печень повышается не только уровень АФП, но и значительно повышается уровень РЭА, поэтому сочетанное определение этих двух онкомаркёров помогает дифференцировать первичный рак печени с метастатическим её поражением.

— Единица измерения:

МЕ/мл

— Референсные значения:

Возраст, пол	АФП, МЕ/мл
Мужчины	0,5 – 5,5
Женщины не беременные:	0,5 – 5,5
Беременные:	
1 – 13 недель	0,5 – 15,0
14 – 16 недель	15 – 60
17 – 20 недель	15 – 95
21 – 24 недели	27 – 125
25 – 28 недель	52 – 140
29 – 30 недель	67 – 150
31 – 32 недели	100 – 250

— Повышение:

- Первичная гепатоцеллюлярная карцинома (при наличии метастазов чувствительность теста приближается к 100%).
- Тератобластома яичек и яичников (чувствительность 70 – 75%).
- Злокачественные опухоли другой локализации (поджелудочной железы, желудка, толстой кишки, легких).
- Хронический гепатит, цирроз печени.
- Патология развития плода (открытые дефекты развития нервной трубки, пупочная грыжа, атрезия пищевода или 12-ти перстной кишки, синдром Меккеля, некроз печени плода вследствие вирусной инфекции).

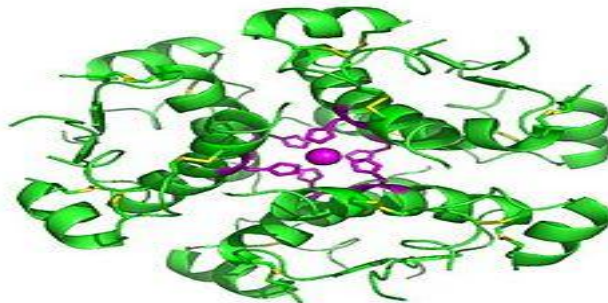
— Снижение:

- Синдром Дауна у плода (на сроке после 10 недель беременности).
- Смерть плода.
- Самопроизвольный выкидыш.
- Пузырный занос.
- Трисомия 18 у плода.

- **Инсулин** (от лат. insula — остров) — гормон пептидной природы, образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Оказывает многогранное влияние на обмен практически во всех тканях. Основное действие инсулина заключается в снижении концентрации глюкозы в крови.
- Инсулин увеличивает проницаемость плазматических мембран для глюкозы, активирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков. Кроме того, инсулин подавляет активность ферментов, расщепляющих гликоген и жиры. То есть, помимо анаболического действия, инсулин обладает также и антикатаболическим эффектом.
- Нарушение секреции инсулина вследствие деструкции бета-клеток — абсолютная недостаточность инсулина — является ключевым звеном патогенеза сахарного диабета 1-го типа. Нарушение действия инсулина на ткани — относительная инсулиновая недостаточность — имеет важное место в развитии сахарного диабета 2-го типа.

## □ Строение

- Молекула инсулина образована двумя полипептидными цепями, содержащими 51 аминокислотный остаток: А-цепь состоит из 21 аминокислотного остатка, В-цепь образована 30 аминокислотными остатками. Полипептидные цепи соединяются двумя дисульфидными мостиками через остатки цистеина, третья дисульфидная связь расположена в А-цепи.
- Первичная структура инсулина у разных биологических видов несколько различается, как различается и его важность в регуляции обмена углеводов. Наиболее близким к человеческому является инсулин свиньи, который различается с ним всего одним аминокислотным остатком: в 30 положении В-цепи свиного инсулина расположен аланин, а в инсулине человека — треонин; бычий инсулин отличается тремя аминокислотным



## Синтез в клетке

Посттрансляционные модификации инсулина. 1) Препроинсулин (L — лидерный пептид, В — участок 1, С — участок 2, А — участок 3) 2) Спонтанный фолдинг 3) Образование дисульфидного мостика между А и В 4) Лидерный пептид и С отрезаются 5) Конечная молекула

Синтез и выделение инсулина представляют собой сложный процесс, включающий несколько этапов. Первоначально образуется неактивный предшественник гормона, который после ряда химических превращений в процессе созревания превращается в активную форму. Инсулин вырабатывается в течение всего дня, а не только в ночные часы.

**Ген**, кодирующий первичную структуру предшественника инсулина, локализуется в коротком плече 11 **хромосомы**.

На **рибосомах** шероховатой эндоплазматической сети синтезируется пептид-предшественник — т. н. *препроинсулин*. Он представляет собой полипептидную цепь, построенную из 110 аминокислотных остатков и включает в себя расположенные последовательно: *L-пептид*, *В-пептид*, *С-пептид* и *А-пептид*.

Почти сразу после синтеза в **ЭПР** от этой молекулы отщепляется *сигнальный (L) пептид* — последовательность из 24 аминокислот, которые необходимы для прохождения синтезируемой молекулы через гидрофобную **липидную мембрану** ЭПР.

Образуется **проинсулин**, который транспортируется в **комплекс Гольджи**, далее в цистернах которого происходит так называемое *созревание* инсулина.

Созревание является наиболее длительным этапом образования инсулина. В процессе созревания из молекулы проинсулина с помощью специфических эндопептидаз вырезается **С-пептид** — фрагмент из 31 аминокислоты, соединяющий В-цепь и А-цепь. То есть молекула проинсулина разделяется на инсулин и биологически инертный пептидный остаток.

В секреторных гранулах инсулин, соединяясь с ионами **цинка**, образует кристаллические гексамерные агрегаты.



## Секреция

Бета-клетки островков Лангерганса чувствительны к изменению уровня глюкозы в крови; выделение ими инсулина в ответ на повышение концентрации глюкозы реализуется по следующему механизму:

Глюкоза свободно транспортируется в бета-клетки специальным белком-переносчиком GluT 2.

В клетке глюкоза подвергается гликолизу и далее окисляется в дыхательном цикле с образованием АТФ; интенсивность синтеза АТФ зависит от уровня глюкозы в крови.

АТФ регулирует закрытие ионных калиевых каналов, приводя к деполяризации мембраны.

Деполяризация вызывает открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов, это приводит к току кальция в клетку.

Повышение уровня кальция в клетке активирует фосфолипазу С, которая расщепляет один из мембранных фосфолипидов — фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат — на инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерат.

Инозитолтрифосфат связывается с рецепторными белками ЭПР. Это приводит к высвобождению связанного внутриклеточного кальция и резкому повышению его концентрации.

Значительное увеличение концентрации в клетке ионов кальция приводит к высвобождению заранее синтезированного инсулина, хранящегося в секреторных гранулах.

В зрелых секреторных гранулах кроме инсулина и С-пептида находятся ионы цинка, амилин и небольшие количества проинсулина и промежуточных форм.

Выделение инсулина из клетки происходит путём экзоцитоза — зрелая секреторная гранула приближается к плазматической мембране и сливается с ней, и содержимое гранулы выдавливается из клетки. Изменение физических свойств среды приводит к отщеплению цинка и распаду кристаллического неактивного инсулина на отдельные молекулы, которые и обладают биологической активностью.

## Регуляция

Главным стимулятором освобождения инсулина является повышение уровня глюкозы в крови. Дополнительно образование инсулина и его выделение стимулируется во время приёма пищи, причём не только глюкозы или углеводов. Секрецию инсулина усиливают аминокислоты, особенно лейцин и аргинин, некоторые гормоныгастроэнтеропанкреатической системы: холецистокинин, ГИП, ГПП-1, АКТГ, эстрогены, препараты сульфонилмочевины. Также секрецию инсулина усиливает повышение уровня калия или кальция, свободных жирных кислот в плазме крови.

Понижается секреция инсулина под влиянием глюкагона.

Бета-клетки также находятся под влиянием автономной нервной системы:

Парасимпатическая часть (холинергические окончания блуждающего нерва) стимулирует выделение инсулина;

Симпатическая часть (активация  $\alpha 2$ -адренорецепторов) подавляет выделение инсулина.

Причём синтез инсулина заново стимулируется глюкозой и холинергическими нервными сигналами.

## Физиологические эффекты

Инсулин оказывает на обмен веществ и энергии сложное и многогранное действие. Многие из эффектов инсулина реализуются через его способность действовать на активность ряда ферментов.,

Инсулин — основной гормон, **снижающий содержание глюкозы в крови** (уровень глюкозы так же снижается и **андрогенами**, которые выделяются сетчатой зоной коры надпочечников), это реализуется через:

усиление поглощения клетками глюкозы и других веществ;

активацию ключевых ферментов гликолиза;

увеличение интенсивности синтеза **гликогена** — инсулин форсирует запасание глюкозы клетками печени и мышц путём полимеризации её в гликоген;

уменьшение интенсивности **глюконеогенеза** — снижается образование в печени глюкозы из различных веществ

## Анаболические эффекты

усиливает поглощение клетками аминокислот (особенно **лейцина** и **валина**);

усиливает транспорт в клетку ионов калия, а также магния и фосфата;

усиливает репликацию ДНК и биосинтез белка;

усиливает синтез **жирных кислот** и последующую их **этерификацию** — в **жировой ткани** и в печени инсулин способствует превращению глюкозы в **триглицериды**; при недостатке инсулина происходит обратное — мобилизация жиров.

## Антикатаболические эффекты

подавляет **гидролиз белков** — уменьшает деградацию белков;

уменьшает **липолиз** — снижает поступление жирных кислот в кровь.

## Регуляция уровня глюкозы в крови

Поддержание оптимальной концентрации глюкозы в крови — результат действия множества факторов, сочетание слаженной работы многих систем организма. Ведущая роль в поддержании динамического равновесия между процессами образования и утилизации глюкозы принадлежит гормональной регуляции.

В среднем уровень глюкозы в крови здорового человека, в зависимости от давности употребления пищи, колеблется от 2,7 до 8,3 (норма натощак 3,3 — 5,5) ммоль/л, однако сразу после приёма пищи концентрация резко возрастает на короткое время.

Две группы гормонов противоположно влияют на концентрацию глюкозы в крови:

единственный *гипогликемический* гормон — инсулин

и *гипергликемические* гормоны (такие как глюкагон, гормон роста и гормоны надпочечников), которые повышают содержание глюкозы в крови

Когда уровень глюкозы снижается ниже нормального физиологического значения, секреция инсулина бета-клетками снижается, но в норме **никогда** не прекращается. Если же уровень глюкозы падает до опасного уровня, высвобождаются так называемые контринсулиновые (гипергликемические) гормоны (наиболее известны глюкокортикоиды и глюкагон — продукт секреции альфа-клеток панкреатических островков), которые вызывают высвобождение глюкозы в кровь. Адреналин и другие гормоны стресса сильно подавляют выделение инсулина в кровь.

Точность и эффективность работы этого сложного механизма является непременным условием нормальной работы всего организма, здоровья. Длительное повышенное содержание глюкозы в крови (*гипергликемия*) является главным симптомом и патогенетической сущностью сахарного диабета. *Гипогликемия* — понижение содержания глюкозы в крови — часто имеет ещё более серьёзные последствия. Так, экстремальное падение уровня глюкозы может быть чревато развитием гипогликемической комы и смертью.

**Кортизо́л** (*гидрокортизон*, **соединение F**) — биологически активный **глюкокортикоидный гормон** стероидной природы, то есть в своей структуре имеет **стерановое** ядро. Кортизол секретируется наружным слоем (корой) **надпочечников** под воздействием **адренокортикотропного гормона** (АКТГ). Секреция АКТГ, в свою очередь, стимулируется соответствующим **рилизинг-фактором гипоталамуса**.

Кортизол является регулятором **углеводного обмена** организма, а также принимает участие в развитии стрессовых реакций. Для кортизола характерен суточный ритм секреции: максимальная концентрация отмечается в утренние, а минимальная концентрация в вечерние часы. Выделившийся в **кровь** кортизол достигает клеток-мишеней (в частности, клеток печени). Благодаря своей **липофильной** природе легко проникает через клеточную мембрану в цитоплазму и ядро, где связывается со специфическими рецепторами. Гормон-рецепторный комплекс является **фактором транскрипции**, — активирует **транскрипцию** определённых участков **ДНК**. В результате синтез глюкозы в **гепатоцитах** усиливается, тогда как в мышцах снижается распад глюкозы. В клетках печени глюкоза запасается в виде **гликогена**. Таким образом, эффект кортизола состоит в сохранении **энергетических ресурсов организма**.

По принципу негативной обратной регуляции повышение уровня кортизола в крови снижает секрецию **кортиколиберина** (а значит, и **АКТГ**).

- **Энергетическая функция.** Благодаря своей молекулярной структуре кортизол легко проникает внутрь клеток. Где связываясь с определенными рецепторами он ускоряет синтез глюкозы. В итоге глюкоза откладывается в печени в виде гликогена. Одновременно кортизол замедляет процессы распада глюкозы, что так же повышает ее уровень в организме. Таким образом, под действием кортизола повышается уровень энергетических запасов организма, мышцы получают прилив энергии для физической активности.
- **Сердечнососудистая функция.** Под действием кортизола активизируется работа сердечной мышцы. Улучшается работа головного мозга, мышление и координация человека. Как следствие – резко повышается работоспособность и активность. Кроме того - кортизол способен регулировать кровяное давление, сужая или расширяя сосуды. Именно кортизол не позволяет «зашкалить» кровяному давлению в периоды эмоциональных и иных стрессов, оперативно реагируя и снижая давление.
- **Биологическая функция.** Кортизол принимает активное участие в огромном числе химических реакций в организме. Более того – многие из них без кортизола невозможны. Кортизол способствует расщеплению жировых молекул, улучшает углеводный обмен. Он повышает уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает работу печени, повышает иммунитет спортсмена.
- **Защитная функция.** Кортизол является мощнейшим натуральным противовоспалительным средством. Он подавляет любую воспалительную реакцию в организме. Именно поэтому его часто используют как лекарство, инъекционно вводя извне, к примеру - при лечении травм. Кортизол используют так же для лечения многих аллергий, астмы и иных заболеваний.

Более кратко:

Влияние кортизола

Энергетическая функция

Сердечнососудистая система

Лечебные функции

Повышение уровня глюкозы в крови  
Увеличение запасов гликогена  
Повышение уровня подкожного жира

Нормализация кровяного давления  
Активизация работы сердца

Улучшение работы мозга  
Повышение выносливости  
Улучшение концентрации и собранности

Мощное противовоспалительное средство  
Антигистаминные свойства  
Улучшение работы печени

## Вред кортизола

Кортизол часто называют «гормоном старости». Как это часто бывает – его недостатки являются продолжением его достоинств. Улучшая мышечную и мозговую активность, активизируя работу сердца, он ускоряет их износ, способствует скорейшему разрушению. Несмотря на первоначальный физический и эмоциональный подъем с течением времени кортизол вызывает чувство усталости и утомления. Что особенно критично в спорте. Наблюдаемая у многих людей повышенная утомляемость или слабая выносливость может быть вызвана именно нарушениями в работе коры надпочечников, когда кортизола вырабатывается слишком много.

Активное участие кортизола в энергообмене способствует увеличению запасов не только гликогена, но и подкожного жира. Да, кортизол повышает уровень глюкозы в крови. Но что с ней произойдет, если в этот момент вы не заняты интенсивной физической нагрузкой? Правильно – глюкоза по большей части уйдет в жир, который также является одной из форм запаса энергии организмом. Однако в отличие от гликогена подкожный жир является настоящим врагом во многих видах спорта, особенно в бодибилдинге. А учитывая способность кортизола разрушать белки для восстановления уровня глюкозы, то нелюбовь спортсменов к кортизолу становится понятной. Если вы испытываете чувство голода, организму не хватает энергии, вас охватывает чувство гипогликемии - будьте уверены, что кортизол обеспечит организм глюкозой. Прежде всего, за счет белков и аминокислот, так нужных мышцам для восстановления.



- **Главная причина выработки кортизола – это стресс.** Эмоциональный или физический – не важно. Даже простое чувство голода может запустить простейшую цепочку: гипоталамус -> гипофиз -> кора надпочечников. Гипоталамус вырабатывает кортиколиберин, который улавливается рецепторами гипофиза, начиная выработку адренокортикотропного гормона. Который, в свою очередь, и заставляет кору надпочечников вырабатывать кортизол. Попав в кровоток кортизол немедленно берется за работу – активизирует работу сердца, нормализует уровень глюкозы, стабилизирует давление.
- Уровень кортизола в организме непостоянен и меняется в течение суток. Наибольшая его концентрация приходится на утренние часы – на время сразу после сна, а так же первую половину суток. Так же его секрецию увеличивает дополнительный дневной сон. Как не сложно понять – именно эти периоды времени и являются важнейшими для приема пищи, чтобы минимизировать катаболическое влияние кортизола.

## **Кортизол общий**

Кортизол общий — стероидный гормон коры надпочечников, который играет ключевую роль в защитных реакциях организма на стресс и голод и принимает участие в регуляции многих обменных процессов.

### **Что означает повышение уровня кортизола в анализе крови?**

Повышенное содержание кортизола в крови – признак серьезных заболеваний. При беременности уровень кортизола увеличивается в организме в 2—5 раз и это единственный случай, который не указывает на патологию.

### **В каких случаях назначают анализ крови на общий кортизол?**

гирсутизм;

диагностика болезней Аддисона и Иценко-Кушинга;

олигоменорея;

преждевременное половое развитие;

остеопороз;

аномальная пигментация кожи;

мышечная слабость.

## **Как подготовиться к анализу крови на кортизол?**

Накануне гормонального анализа кортизола откажитесь от приема эстрогенов, опиатов, пероральных контрацептивов и других препаратов, предварительно посоветовавшись с врачом-эндокринологом. За день до исследования не занимайтесь спортом и не курите.

## **Какие сроки исполнения анализа?**

1—2 рабочих дня.

## **Какие нормальные показатели уровня кортизола в крови?**

возраст < 16 лет — 83 — 580 нмоль/л

возраст > 16 лет — 138 — 635 нмоль/л

