

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ГУРЕЕВА
СОЛОДУНОВА Г.Н.

ГОРМОНЫ
ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

VIII семестр
Занятие 12

Волгоград, 2024

Дисциплина
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
VIII СЕМЕСТР
ЗАНЯТИЕ № 12
ГОРМОНЫ
ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Любой живой организм живет в условиях, которые очень редко полностью благоприятны для него. Несмотря на это, организм сохраняет обязательное для жизни состояние устойчивого равновесия и поддерживает в допустимых пределах постоянство своей внутренней среды (гомеостаз). Это возможно только благодаря регулируемости – одному из обязательных свойств жизни. Важность регуляторных систем подчеркивается тем, что в трудных условиях и, особенно, при опасности для жизни именно эти системы обеспечиваются всем необходимым:

- при падении кровяного давления они в первую очередь получают кровь,
- при голодании рано распадаются белки мышц и плазмы крови, но сберегаются белки жизненно важных органов (головной мозг, сердце).

Если же одна из клеток не подчиняется регуляторным сигналам, то в начале она выигрывает: быстро делится, энергично перехватывает питательные вещества, но так возникает злокачественная опухоль. Это может закончиться гибелью организма и, вместе с ним, и опухолевой клетки.

Традиционно различают две регуляторные системы: нервную и эндокринную. Нервная система наиболее важна для общения организма с окружающей средой, но внутреннюю среду она регулирует лишь частично, а гормоны – полностью. Гормоны обеспечивают не только нормальные регуляции. Они необходимы для реакций на любые неблагоприятные факторы

Гормоны (от греческого *hormaino* – побуждаю) – это биологически активные вещества, которые выделяются эндокринными клетками в кровь или лимфу и регулируют в клетках-мишенях биохимические и физиологические процессы.

Гормоны вызывают либо быструю (срочную) ответную реакцию, повышая активность имеющихся ферментов, либо медленную реакцию, связанную с синтезом ферментов *de novo*. Эндокринная система функционирует в тесной взаимосвязи с нервной системой как нейроэндокринная.

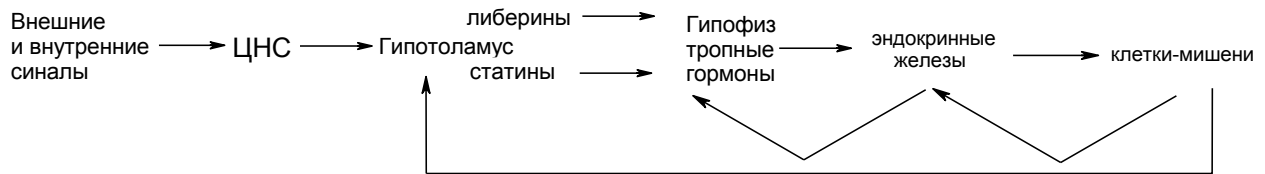


Схема взаимосвязи регуляторных систем организма.

Гормоны характеризуются:

- ✓ специфичностью действия;
- ✓ высокой биологической активностью;
- ✓ местным и дистантным действием;
- ✓ относительно небольшим периодом полужизни (менее 1 ч).

Классификация гормонов

Существует несколько классификаций гормонов.

По месту образования гормоны делятся на гормоны:

1. Гипоталамуса (кортиколиберин, тиреолиберин, гонадолиберин, соматолиберин, меланолиберин, пролактостатин, соматостатин, меланостатин);
2. Гипофиза (соматотропный, лактоотропный, аденокортикотропный, тиреотропный, меланоцитстимулирующей, вазопресин, окситоцин, фолликулоостимулирующей, лютеинизирующий);
3. Эпифиза (мелатонин);
4. Периферических желез внутренней секреции (инсулин, глюкагон, кортизол, тироксин, адреналин, альдостерон, эстрадиол, эстриол, тестостерон, кальцитонин, паратгормон, кальцитриол).

По механизму действия гормоны можно разделить на 3 группы:

1. Гормоны, не проникающие в клетку и взаимодействующие с мембранными рецепторами (пептидные, белковые гормоны, адреналин). Сигнал передается внутрь клетки с помощью внутриклеточных посредников (вторичные мессенджеры). Основной конечный эффект – изменение активности ферментов;
2. Гормоны, проникающие в клетку (стероидные гормоны, тиреоидные гормоны). Их рецепторы находятся внутри клеток. Основной конечный эффект – изменение количества белков-ферментов через экспрессию генов;
3. Гормоны мембранного действия (инсулин, тиреоидные гормоны). Гормон является аллостерическим эффектором транспортных систем мембран. Связывание гормона с мембранным рецептором приводит к изменению проводимости ионных каналов мембраны.

По локализации рецепторов гормонов:

1. внутри или на поверхности плазматической мембраны (рецепторы гормонов пептидной природы, катехоламинов, эйкозаноидов);
2. в цитоплазме клетки и в клеточном ядре (рецепторы стероидных гормонов, рецепторы гормонов щитовидной железы).

По влиянию на обмен веществ и физиологические функции:

1. белковый обмен (соматотропный, аденокортикотропный, тиреотропный, инсулин, тироксин);
2. углеводный и липидный обмен (соматотропный, аденокортикотропный, тиреотропный, инсулин, тироксин, адреналин, глюкагон);
3. водно-солевой обмен; обмен кальция и фосфора (альдостерон, вазопрессин; кальцитонин, паратгормон, кальцитриол);
4. репродуктивную функцию (гонадотропные гормоны, эстрадиол, эстриол, прогестерон, тестостерон, пролактин, окситоцин).

Эта классификация условна, поскольку одни и те же гормоны могут выполнять разные функции. Например, адреналин участвует в регуляции обмена липидов и углеводов и, кроме этого, регулирует артериальное давление, частоту сердечных сокращений, сокращение гладких мышц. Эстрогены регулируют не только репродуктивную функцию, но и оказывают влияние на обмен липидов, индуцируют синтез факторов свертывания крови.

По химическому строению гормоны делят на 3 группы:

1. Производные аминокислот (адреналин, норадреналин, тироксин, трийодтиронин);
2. Пептидные гормоны (гормоны гипофиза, кальцитонин, паратгормон, инсулин, глюкагон);
3. Стероидные гормоны (кортизол, альдостерон, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, кальцитриол).

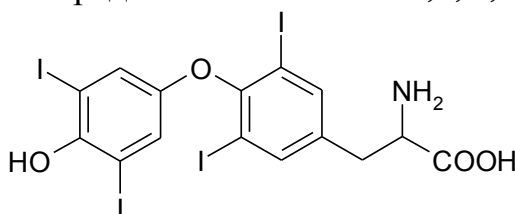
По растворимости:

1. гидрофильные (пептидные гормоны, производные аминокислот);
2. гидрофобные (стероидные гормоны).

ЙОДИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

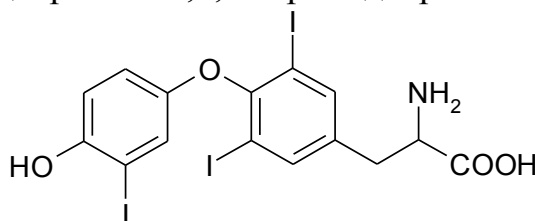
К данной группе лекарственных веществ относятся препараты гормонов щитовидной железы, содержащих тироксин и трийодтиронин: **тиреоидин** (получаемый из высушенных обезжиренных щитовидных желез убойного скота), а также **трийодтиронин**, **L-тироксин** и некоторые другие.

В 1914 г. Кендалл выделил из щитовидных желез скота индивидуальное соединение, которое назвал тироксином. Химическая структура тироксина установлена в 1926- 1927 гг. Харингтоном и Барчером, которые доказали, что он представляет собой /- 3,5,3',5'-тетрайодтиронин:



L-тироксин

В 1951-53 гг. рядом ученых был выделен из крови человека и щитовидных желез скота еще один, в 5 раз более активный, чем тироксин, гормон *l*-3,5,3'- трийодтиронин: 3,5,3'- трийодтиронин



трийодтиронин

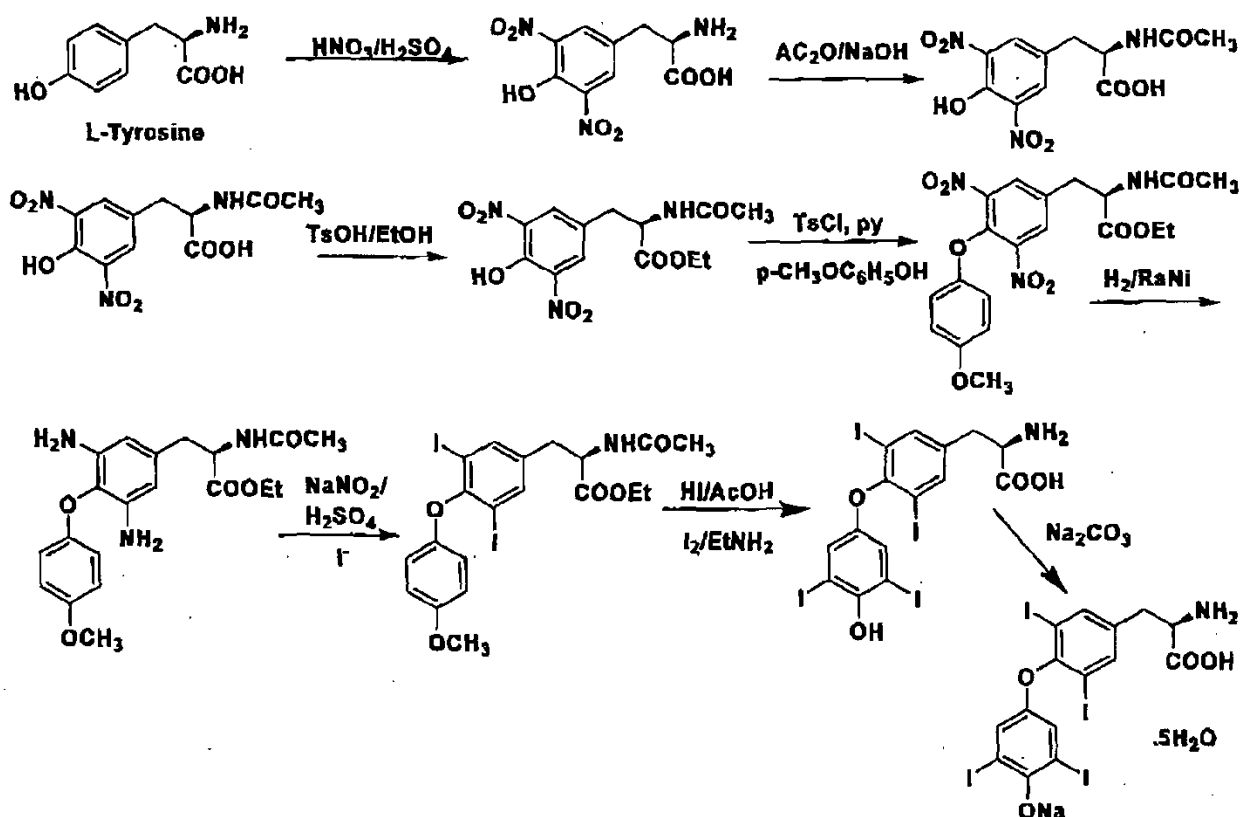
Тироксин биологически малоактивен, в периферических тканях с помощью металлофермента селензависимой монодейодиназы конвертируется в более активную форму — трийодтиронин. Тироксин образуется в результате присоединения йода к L-тироzinу.

Получение

Биосинтез тироксина и 3,5,3'-трийодтиронина осуществляется в щитовидной железе путем конденсации двух остатков молекул дииодтирозина.

Оба этих гормона содержат в молекуле асимметрический атом углерода и могут существовать в виде двух оптических антиподов (лево- и правовращающих), а также рацематов (*l*-, *d*-, *d,l* -формы). Природные гормоны относятся к *l*-ряду и в несколько раз активнее, чем те же соединения *d*-ряда и

рацематы. Природный *l*-изомер тироксина в 3 раза активнее его *d*-изомера. Синтетически получают *l*-изомер тироксина – левотироксин. Его получают по следующей схеме:



Лекарственный препарат **тиреоидин** получают измельчением обезжиренных и высушенных щитовидных желез убойного скота. Это нерастворимое в воде и других растворителях вещество, содержащее в основном гормоны *l*-тироксин и *l*-3,5,3'-трийодтиронин.

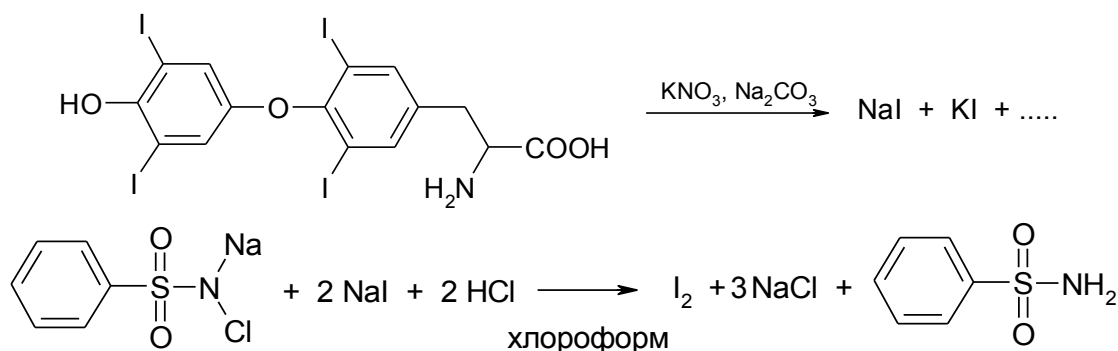
Тиреоидин (Thyreoidinum) – желтовато-серый порошок со слабым запахом, характерным для высушенных животных тканей. Нерастворим в воде, спирте и других растворителях. Содержание связанного йода в препарате составляет 0,17 - 0,23%.

Подлинность

1. **Обнаружение белка в тиреоидине.** Белок обнаруживают по образованию желтого окрашивания после кипячения тиреоидина в растворе гидроксида натрия. При последующем добавлении разведенной серной кислоты раствор обесцвечивается и выпадает коллоидный осадок.

2. **Обнаружение органически связанного йода.** Для обнаружения органически связанного йода тиреоидин предварительно разрушают, прокаливая со смесью нитрата калия и карбоната натрия. Образовавшиеся йодиды извлекают водой и обнаруживают реакцией окисления (хлорной водой или раствором хлорамина) в кислой среде. Выделившийся йод

извлекают хлороформом, слой которого окрашивается в красно-фиолетовый цвет.



Рекомендуемый способ недостаточно надежен, так как в остатке после прокаливания практически не остается йода, который легко возгоняется в процессе минерализации. Более перспективно для испытания применение метода сжигания в колбе с кислородом.

3. По ФС йод в тиреоидине качественно и количественно определяют методом сжигания в колбе с кислородом. В качестве поглощающей жидкости используют раствор крахмала с добавлением сульфаминовой кислоты. Сульфаминовая кислота связывает нитриты (и они не мешают выделению йода), образующиеся при горении белковой части молекулы:



Выделяющийся при горении препарата йод окрашивает крахмал в характерный синий цвет. Этот метод позволяет обнаруживать в тиреоидине не только йод, но также азот и серу, которые являются элементами, входящими в состав белка тиреоглобулина.

4. Подлинность в таблетках устанавливают методом ВЭЖХ, сравнивая время удерживания обоих пиков испытуемого и стандартного растворов. Они должны совпадать с точностью до +2%.

Доброкачественность

1. В тиреоидине определяют примеси жира (не более 2%). Определение проводят в аппарате Зайченко, позволяющем количественно извлекать жир из навески тиреоидина, помещенной в гильзу для экстракции.

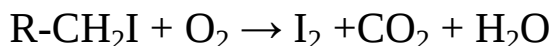
2. Примесь иодидов извлекают насыщенным раствором сульфата цинка, затем к фильтрату добавляют раствор крахмала, 10%-ный раствор нитрита натрия и разведенную серную кислоту. Не должно появляться синие окрашивание.



Количественное определение

1. Метод сжигания в колбе с кислородом

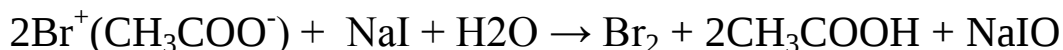
Содержание йода количественно определяют, используя, как и при испытании подлинности, метод сжигания в колбе с кислородом. Йод, связанный с органической частью молекулы, при этом окисляется кислородом:



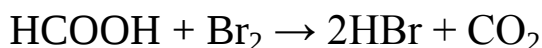
Выделившийся йод поглощают раствором гидроксида натрия:



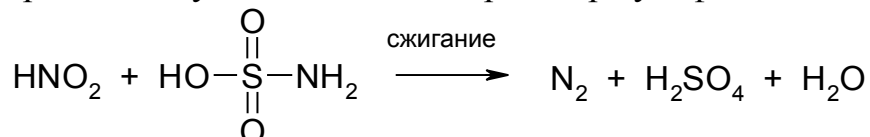
Для окисления образовавшихся йодидов (после отмывания колбы, шлифа, спирали водой) в колбу вносят раствор ацетата брома до желтого окрашивания:



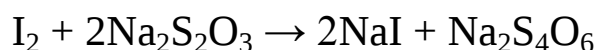
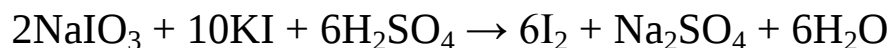
Затем избыток брома удаляют муравьиной кислотой:



Оставшиеся следы брома отсасывают водоструйным насосом. При сгорании тиреоидина образуются также оксиды азота, которые, растворяясь в растворе гидроксида натрия, превращаются в нитрит-ионы. Для их удаления добавляют в реакционную смесь 3%-ный раствор сульфаминовой кислоты:



Таким образом, удаляют все окислители, кроме кислородных соединений йода (в основном йодатов), эквивалентных содержанию связанного йода в навеске тиреоидина. После этого в колбу добавляют 1,0 г иодида калия, который, взаимодействуя с этими соединениями, выделяет эквивалентное количество йода. Его оттитровывают 0,005М раствором тиосульфата натрия (индикатор 1%-ный раствор крахмала):

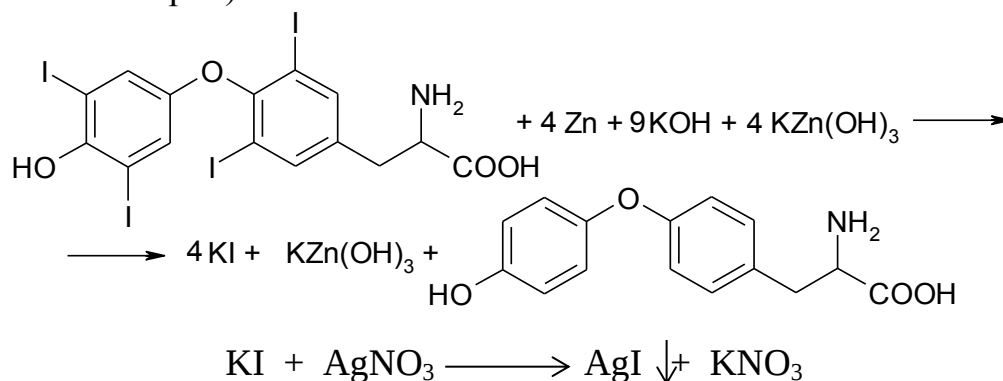


Параллельно проводят контрольный опыт (без сжигания). Тиреоидин должен содержать 0,17-0,23% органически связанного йода.

2. Восстановительная минерализация

Наряду с методом сжигания в колбе с кислородом, существуют и другие способы минерализации органически связанного йода. По

одному из них (восстановительному) навеску препарата кипятят в растворе щелочи с добавлением цинка. Образующийся при этом йодид далее количественно определяют аргентометрически (индикатор – эозинат натрия).



3. Окислительная минерализация

При окислительной минерализации навеску препарата кипятят с калия перманганатом в присутствии кислоты серной. Йод при этом окисляется до йодата:



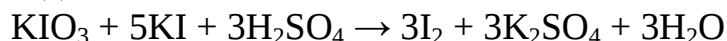
Избыток калия перманганата удаляют добавлением по каплям раствора натрия нитрита:



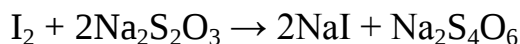
Образующийся при этом небольшой избыток натрия нитрита удаляют мочевиной или кислотой сульфаминовой:



После этого в реакционную среду добавляют калия йодид, в результате чего образуется йод:



Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата:



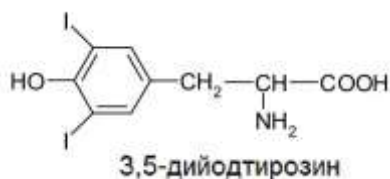
Хранение

В хорошо закупоренных банках темного стекла, в сухом, прохладном месте, что бы не допустить разложения с образованием йодидов.

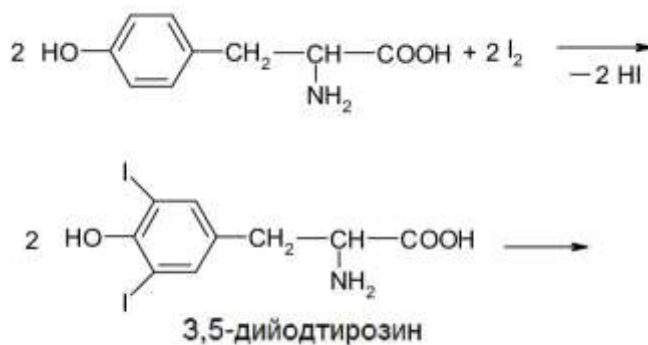
Применение

Тиреоидин - антигипотиреоидное средство. Применяют его при гипопункции щитовидной железы, которая приводит к таким заболеваниям, как микседема, гипотиреоз, кретинизм, ожирение, спорадический или эндемический зоб и т.д. Дозы для взрослых составляют 0,1-0,2 г 2-3 раза в день. Высшие дозы 0,3-1,0 г.

АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА: ДИЙОДТИРОЗИН



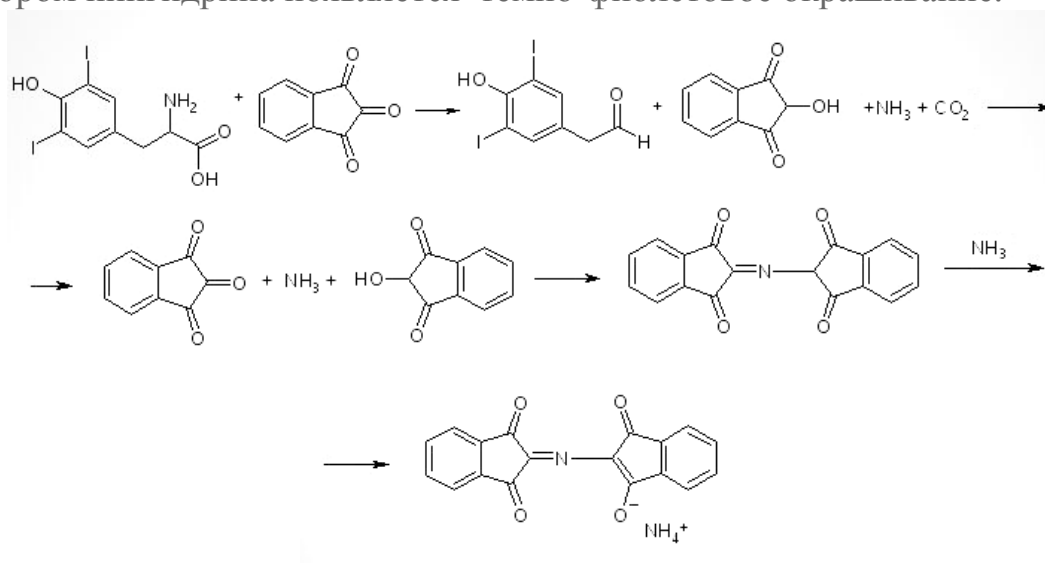
В организме биосинтез этого гормона осуществляется из тирозина и йода:



Дийодтирозин (*Diiodthyrosinum*) - белый или белый со слабым сероватым оттенком кристаллический порошок без запаха, слегка горького вкуса. Температура плавления 196-202° (с разложением). Трудно растворим в воде и спирте, практически нерастворим в эфире, бензоле и хлороформе, легко растворим в разведенных щелочах и кислотах.

Подлинность

1. Реакция с нингидрином. При взаимодействии со свежеприготовленным раствором нингидрина появляется темно-фиолетовое окрашивание.

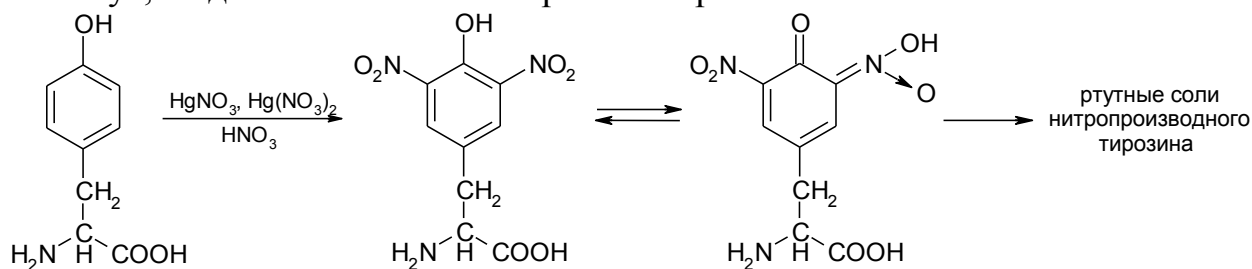


2. Если к раствору препарата в **разведенной серной кислоте** прибавить несколько капель концентрированной азотной кислоты, то появляется оранжевое окрашивание.

3. При нагревании препарата *выделяются фиолетовые пары йода*.

Доброкачественность

1. Обнаруживают свободный йод. Препарат взбалтывают с хлороформом. Последний *не должен окрашиваться в фиолетовый цвет*.
2. В препарате должен *отсутствовать тирозин*. Препарат растворяют в растворе едкого натра, добавляют по каплям реактив Миллона (раствор HgNO_3 и $\text{Hg}(\text{NO}_2)_2$ в разбавленной HNO_3 , содержащей примесь HNO_2) до растворения образующегося осадка и нагревают в течение нескольких минут; не должно появляться красное окрашивание.



3. Галогены, сульфаты и тяжелые металлы должны быть в пределах эталона.
4. Определяют потерю в массе при высушивании и сульфатную золу.

Количественное определение

Препарат растворяют в растворе гидроксида калия, добавляют цинковую пыль и кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. После охлаждения к раствору прибавляют 15 мл разведенной уксусной кислоты и фильтруют. Фильтрат титруют 0,1 н. раствором нитрата серебра до изменения желтого цвета осадка в малиновый (индикатор – эозинат натрия).

Хранение

В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте.

Применение

Угнетает синтез тиреотропного гормона гипофиза по принципу обратной связи. Комбинированное лечение гипертиреоза (тиреотоксикоза) и базедовой болезни, совместно с Метилтиоурацилом. Метилтиоурацил непосредственно тормозит выработку гормона щитовидной железы, а усиливающаяся метилтиоурацилом тиреотропная функция гипофиза тормозится дийодтирозином, чем устраняются сопровождающие лечение Метилтиоурацилом гиперемия, гиперплазия и гипертрофия щитовидной железы (струмогенный эффект метилтиоурацила). Лечение дерматозов у больных с повышенной функцией щитовидной железы.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ

682

Тиреоидин
Thyreoidinum

Гормональный препарат, получаемый измельчением обезжиренных и высушенных щитовидных желез убойного скота.

Описание.

Желтовато-серый порошок со слабым запахом, характерным для высушенных животных тканей.

Подлинность.

0,02 г препарата нагревают до кипения с 1 мл раствора едкого натра; раствор окрашивается в желтый цвет; при последующем прибавлении нескольких капель разведенной серной кислоты раствор обесцвечивается и выделяется белый коллоидный осадок.

0,5 г препарата смешивают с 2 г смеси нитрата калия и карбоната натрия (5•7) и прокалывают до обугливания. Остаток растворяют в 20 мл воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют разведенной серной кислоты до слабокислой реакции, 5 мл хлороформа и несколько миллилитров хлорной воды или раствора хлорамина. После встряхивания смеси хлороформный слой окрашивается в красно-фиолетовый цвет.

Йодиды.

0,5 г препарата встряхивают с 20 мл воды в течение 1-2 минут и фильтруют. Фильтрат подкисляют несколькими каплями разведенной серной кислоты, прибавляют 5 мл хлороформа, несколько миллилитров (3-4) хлорной воды или раствора хлорамина и смесь встряхивают. Хлороформный слой не должен окрашиваться в красно-фиолетовый цвет.

Жир.

2 г препарата экстрагируют эфиром в экстракционном аппарате до полного обезжиривания. Эфир отгоняют и остаток высушивают в вакуум-эксикаторе над прокаленным хлоридом кальция до постоянного веса. Содержание жира не более 2%.

Потеря в весе при высушивании.

Около 1 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 6%.

Зола и тяжелые металлы. Зола из 0,5 г препарата не должна превышать 5% и не должна давать реакции на тяжелые металлы.

Количественное определение.

Около 0,5 г препарата (точная навеска) помещают в колбу емкостью 700 мл и последовательно при перемешивании приливают 10 мл разведенной серной кислоты 1 : 1 (по объему), 4 мл пергидроля и 10 мл концентрированной серной кислоты (прибавляют ее под тягой по стенке колбы в один прием);

раствор перемешивают и после охлаждения вводят 10 мл 5% раствора перманганата калия; через 5 минут прибавляют медленно по 1 капле через 2-3 секунды раствор нитрита натрия до полного обесцвечивания содержимого колбы и растворения взвеси двуокиси марганца. Затем вносят 1 г мочевины, раствор перемешивают 1-2 минуты, разводят 300 мл воды, тщательно промывая стенки колбы, прибавляют 1 мл раствора йодида калия и выделившийся йод оттитровывают 0,01 н. раствором тиосульфата натрия (индикатор - крахмал).

1 мл 0,01 н. раствора тиосульфата натрия соответствует 0,0002115 г I, которого в препарате должно быть 0,17-0,23%.

Хранение.

Список Б. В хорошо закупоренных банках темного стекла, в сухом, прохладном месте.

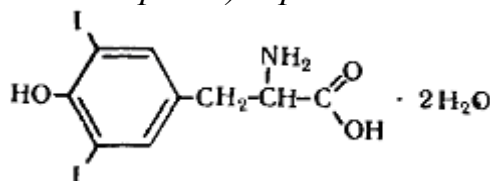
Высшая разовая доза внутрь 0,3 г.

Высшая суточная доза внутрь 1,0 г.

223

Дийодтирозин
Diiodthyrosinum

L-α-Амино-В- (3,5-дийод-4-оксифенил) -пропионовая кислота



$C_9H_9I_2NO_3 \cdot 2H_2O$

М. в. 469,0

Описание.

Белый или белый со слабым сероватым оттенком кристаллический порошок без запаха, слегка горького вкуса.

Растворимость.

Трудно растворим в воде и спирте, практически нерастворим в эфире, бензоле и хлороформе, легко растворим в разведенных щелочах и кислотах.

Подлинность.

К раствору 0,02 г препарата в 10 мл воды прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора нингидрина и кипятят в течение 2 минут; появляется темно-фиолетовое окрашивание.

К раствору 0,01 г препарата в 1 мл разведенной серной кислоты прибавляют несколько капель концентрированной азотной кислоты; появляется оранжевое окрашивание.

При нагревании препарата выделяются фиолетовые пары йода.

Температура плавления 196-202° (с разложением).

Свободный йод.

При взбалтывании 0,1 г препарата с 3 мл хлороформа последний не должен окрашиваться в фиолетовый цвет.

Галогены.

0,2 г препарата взбалтывают с 20 мл воды и фильтруют. 10 мл фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02% в препарате).

Сульфаты.

10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание «а сульфаты (не более 0,01 % в препарате).

Тирозин.

0,01 г препарата растворяют в 5 мл 1% раствора едкого натра, добавляют по каплям реактив Миллона до растворения образующегося осадка и нагревают в течение нескольких минут; не должно появляться красное окрашивание.

Потеря в весе при высушивании.

Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100-105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 8%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы.

Высушенную навеску переносят во взвешенный тигель. Сульфатная зола не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение.

Около 0,2 г препарата (точная навеска) растворяют в 15 мл раствора едкого кали в конической колбе емкостью 100 мл, прибавляют 1 г цинковой пыли и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Охлаждают, холодильник промывают 10 мл воды, к раствору прибавляют 15 мл разведенной уксусной кислоты и фильтруют через небольшой фильтр. Остаток в колбе и на фильтре промывают водой (3 раза по 15 мл). К фильтрату прибавляют 5 капель 0,5% раствора эозината натрия и титруют 0,1 н. раствором нитрата серебра до изменения желтого цвета осадка в малиновый. Перед концом титрования раствор нитрата серебра прибавляют по каплям, хорошо перемешивая раствор с осадком.

1 мл 0,1 н. раствора нитрата серебра соответствует 0,02345 г $C_9H_9I_2NO_3 \cdot 2H_2O$, которого в препарате должно быть не менее 98,5%.

Хранение.

Список Б. В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте.

Высшая разовая доза внутрь 0,075 г.

Высшая суточная доза внутрь 0,2 г.

Угнетает синтез тиреотропного гормона гипофиза; применяют при гипертиреозе.

КАЛЬЦИТОНИН

Щитовидная железа производит три гормона: тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3) и кальцитонин.

Кальцитонин - полипептидный гормон, регулятор кальциево-фосфорного обмена.

Фармакологическое действие - анальгезирующее, гипокальциемическое, ингибирующее костную резорбцию.

Характеристика:

У человека кальцитонин секретируется не только в щитовидной железе, но также в вилочковой и околощитовидных железах. Разработаны синтетические методы получения кальцитонина. Известны 8 типов кальцитонина, из которых в медицинской практике наиболее распространены синтетический кальцитонин лосося, кальцитонин свиньи и рекомбинантный человеческий кальцитонин.

Активность препарата выражается в ЕД или МЕ и определяется с помощью биологического или радиоиммунологического метода.

Структурная формула кальцитонина:

