

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
Факультет фундаментальной медицины

УТВЕРЖДАЮ
(указать должность)

" ____ " _____ 202__ г.

Программа электива

«ВОПРОСЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОБМЕНА»

Направление подготовки
Фармация

Форма обучения
очная, дневная

Квалификация (степень) выпускника
специалист

Москва 2023

Программа дисциплины «ВОПРОСЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОБМЕНА»

АННОТАЦИЯ

Электив для студентов отделения "Фармация" факультета фундаментальной медицины МГУ включает темы нарушения основного обмена - патофизиология углеводного, жирового обмена, аминокислот и нуклеотидов. В том числе, в курсе представлены подробно аспекты патофизиологии сахарного диабета, патогенез осложнений сахарного диабета, патофизиология ожирения, патогенез атерогенеза.

I. Название дисциплины – ВОПРОСЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОБМЕНА.

II. Шифр дисциплины -

III. Цели и задачи дисциплины

Цель освоения дисциплины - получение знаний об основных патофизиологических процессах, связанных с нарушением основного обмена.

Задачи дисциплины: сформировать у студентов представления о патофизиологических процессах, связанных с состояниями гипергликемии, гипогликемии, гиперхолестеролемии, кетоацидоза, ожирения, гиперурикемии, нарушением обмена аминокислот.

IV. Место дисциплины в структуре ООП

Дисциплина «ВОПРОСЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОБМЕНА» является элективом для направления «Фармация» и изучается в 3-м семестре на 2-м курсе специалитета.

Для освоения дисциплины необходимо освоение следующих дисциплин: биологии, физиологии с основами анатомии.

Общая трудоемкость: 2 зачетные единицы, 72 ч (аудиторная нагрузка – 36 ч.)

Форма аттестации: зачет

VI. Распределение трудоемкости по разделам и темам, а также формам проведения занятий с указанием форм текущего контроля и промежуточной аттестации

№ п/п	Раздел дисциплины	Семестр	Неделя семестра	Виды учебной работы, включая самостоятельную работу студентов и трудоемкость (в часах)				Формы текущего контроля (по неделям семестра) Форма промежуточной аттестации (по семестрам)
				Лекции	Лабораторные занятия	Семинары.	Самостоятельная раб студ.	
1	Гипергликемия. Классификация сахарного диабета.	3	1	2			2	Контрольная работа
2	Сахарный диабет I-го типа как аутоиммунный процесс.	3	2	2			2	Контрольная работа
3	Осложнения сахарного диабета. Отличия для инсулин-зависимых и инсулин-независимых форм.	3	3	2			2	Контрольная работа
4	Гипогликемия. Проявления гипогликемии, гипогликемическая кома. Обзор состояний, сопровождающихся гипогликемией.	3	4	2			2	Контрольная работа
5	Нарушение углеводного обмена - обобщение	3	5			2	2	Семинар с разбором ситуационных задач
6	Ожирение – первичное, вторичное, алиментарное, гормональное, церебральное	3	6	2			2	
7	Адипокины. Нарушения регуляции адипокинами пищевого поведения при ожирении и анорексии.	3	7	2			2	Контрольная работа
8	Нарушения липидного обмена, связанные с изменением уровня липопротеинов в крови.	3	8	2			2	Контрольная работа
9	Атерогенез. Значение гиперхолестеринемии и про-воспалительного статуса.	3	9	2			2	Контрольная работа
10	Метаболический синдром.	3	10	2			2	Контрольная работа
11	Патофизиологические состояния, связанные с нарушением катаболизма липидов. Кетоацидоз, причины и следствия кетоацидоза. Следствия дефицита карнитина.	3	11	2			2	Контрольная работа
12	Нарушение липидного обмена -	3	12			2	2	Семинар с

	обобщение							разбором ситуационных задач
13	Диспротеинемия. Положительный и отрицательный азотистый баланс. Гипераммониемия.	3	13	2			2	
14	Нарушения метаболизма аминокислот. Аминоацидурия. Цистин-лизинурия, LPI. Нарушения катаболизма аминокислот.	3	14	2			2	Контрольная работа
15	Следствия дефицита незаменимых аминокислот. Квашиоркор. Алиментарный маразм.	3	15	2			2	Контрольная работа
16	Гиперурикемия.	3	16	2			2	Контрольная работа
17	Значение витаминов В12 и В9 для обмена азотистых оснований и аминокислот.	3	17	2			2	Контрольная работа
18	Нарушение обмена азот- содержащих соединений - обобщение	3	18			2	2	Семинар с разбором ситуационных задач
	аттестация (зачет)							
	Всего аудиторных часов			36				

VII. Содержание дисциплины по разделам и темам

Раздел I. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ.

Тема 1. Понятие гипергликемии и состояния, сопровождающиеся гипергликемией.

Гипергликемия. Классификация сахарного диабета. Инсулин-зависимые и инсулин-независимые формы сахарного диабета (СД I-го типа, СД II-го типа, гестационный сахарный диабет, генетические дефекты рецептора к инсулину, генетические дефекты функции β-клеток, вторичный сахарный диабет при эндокринопатиях, СД, вторичный по отношению к болезням экзокринной части поджелудочной железы).

Тема 2. Сахарный диабет I-го типа как аутоиммунный процесс.

Различные пути формирования гиперчувствительности II-го типа, ведущие к развитию сахарного диабета. Значение нарушения формирования ауто толерантности, антигенной мимикрии. Диабет типа LADA.

Тема 3. Осложнения сахарного диабета.

Острые и хронические осложнения сахарного диабета. Гипергликемическая кома – кетоацидотическая, гиперосмолярная. Отличия для инсулин-зависимых и инсулин-независимых форм.

Тема 4. Гипогликемия.

Проявления гипогликемии, гипогликемическая кома. Обзор состояний, сопровождающихся гипогликемией – алиментарная, связанная с эндокринопатиями, гипогликемия при гликогенозах, гепатитах.

Раздел II. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ.

Тема 1. Ожирение.

Формы ожирения (первичное, вторичное, алиментарное, гормональное, церебральное). Синдром и болезнь Кушинга, ожирение при инсулиноме и при СД II-го типа, адипозо-

генитальная дистрофия.

Тема 2. Адипокины.

Регуляция активности центров сытости и голода. Нарушения регуляции адипокинами пищевого поведения при ожирении и анорексии. Ожирение, связанное с нарушением регуляции лептина и грелина. «Контр-инсулярные» и «про-инсулярные» адипокины.

Тема 3. Нарушения липидного обмена, связанные с изменением уровня липопротеинов в крови.

Классификация липопротеинов, апо-белки (аполипопротеины), происхождение разных типов липопротеинов и их функции. Гиперлипидемии I-го – V-го типов. Состояния, ассоциированные с гиперхолестеринемией. Гиполипидемии.

Тема 4. Атерогенез.

Клеточный состав зрелой атеросклеротической бляшки – Т-лимфоциты, макрофаги, фибробласты, перициты, тучные клетки. Разнообразие фенотипов макрофагов в составе атеросклеротической бляшки. Пенистые клетки. Связь атерогенеза с гиперхолестеринемией и дисфункцией эндотелия на фоне метаболических и аутоиммунных патофизиологических процессов, значение реакции сдвига (shear-stress). Роль ω -3 ненасыщенных жирных кислот в профилактике атерогенеза и его последствий.

Тема 5. Метаболический синдром.

Понятие метаболического синдрома. Связь сахарного диабета с ожирением, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и риском атерогенеза. Связь метаболического синдрома с диетой – роль АМР-зависимой протеинкиназы, резистина, гиперлипидемии.

Раздел III. НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА АЗОТ-СОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Тема 1. Диспротеинемии. Азотистый баланс. Гипераммониемия.

Гипопротеинемия и гиперпротеинемия. Положительный и отрицательный азотистый баланс. Формы выведения азота из организма. Гипераммониемия.

Тема 2. Нарушения метаболизма аминокислот.

Аминоацидурия. Цистин-лизинурия, LPI (lysine intolerance). Нарушения катаболизма аминокислот. Болезнь кленового сиропа, фенилкетонурия, синдром Рихнера-Ханхарта).

Тема 3 Следствия дефицита незаменимых аминокислот.

Незаменимые аминокислоты. Специфические производные аминокислот – нейромедиаторы, гормоны, меланины, никотиновая кислота, карнитин, креатин, глутатион. Квашиоркор. Алиментарный маразм. Пеллагра.

Тема 4. Гиперурикемия.

Причины гиперурикемии – первичная и вторичная гиперурикемия. Факторы, способствующие развитию и обострению подагры. Нарушения метаболизма пуринов. Подагра, синдром Леша-Найхана, синдром Дауна, болезнь Гирке. Проявления и осложнения подагры.

Тема 5. Значение витаминов B12 и B9 для обмена азотистых оснований и аминокислот.

Гипергомоцистеинемия. Патофизиологические состояния, ассоциированные с гипергомоцистеинемией – тромбоз, остеопороз, нарушения развития плода. Мегалобластная анемия. Симптомы дефицита витамина B12, связанные с гемопоэзом, желудочно-кишечным трактом, нервной системой.

VIII. Перечень компетенций, формируемых в результате освоения дисциплины

ОНК – в результате освоения дисциплины студент должен знать физиологические и биохимические основы патофизиологических состояний, связанных с нарушениями общего обмена – обмена углеводов, жиров, белков, азотистых оснований.

ИК - в результате освоения дисциплины студент должен уметь использовать полученные навыки и знания в проведении научно-исследовательских работ

СК – в результате освоения дисциплины студент должен представлять себе место патофизиологии общего обмена в структуре знаний о патофизиологических процессах в организме в общей системе медико-биологических наук.

ПК – в результате освоения дисциплины студент должен уметь использовать полученные знания для применения в области общей патофизиологии, а также клеточной и молекулярной биологии и смежных областях медико-биологических дисциплин.

IX. Используемые образовательные, научно-исследовательские и научно-производственные технологии:

Образовательные технологии: демонстрационные компьютерные технологии.

X. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов, оценочные средства контроля успеваемости и промежуточной аттестации:

А. Учебно-методические рекомендации для обеспечения самостоятельной работы студентов:

1. Для освоения теоретического материала студенты получают презентации ко всем лекциям курса.

Б. Примерный список заданий для проведения текущей и промежуточной аттестации

Вопросы контрольных работ

Раздел I

А) Перечислите пункты, характерные для диабета II типа: отдельно укажите, какие пункты соответствуют началу болезни, какие – могут присоединиться, если разовьется тяжелая форма сахарного диабета второго типа.

- а) инсулиннезависимый
- б) образование ауто-антител к β -клеткам островков Лангерганса
- в) инсулинзависимый
- г) гиперинсулинемия
- д) резистентность к инсулину на фоне гипергликемии
- е) ожирение
- ж) мутации гена рецептора инсулина, отсутствие передачи сигнала от инсулинового рецептора в клетку
- з) увеличение экспрессии инсулиновых рецепторов

Исходно для СД II типа характерно: _____

При тяжелом течении может наблюдаться: _____

Б) Выберите утверждения, верные для характеристики диабета типа MODY-2:

- а) это форма диабета I типа
- б) это форма диабета II типа
- в) при нагрузке глюкозой содержание инсулина в крови заметно не увеличивается
- г) при нагрузке глюкозой происходит существенное увеличение содержания инсулина в крови
- д) характерен для людей молодого возраста
- е) в плазме крови определяются антитела к белкам β -клеток островков Лангерганса

Какие анализы (тесты) позволят отличить сахарный диабет второго типа от диабета типа MODY-2?

В) Отметьте признаки, которые будут наблюдаться при гипогликемической коме и связаны с активацией симпатической нервной системы:

- а) бледность кожных покровов
- б) сухость кожных покровов
- в) частый пульс
- г) кожа бледная и влажная

- д) гипотония
- е) дыхание Куссмауля
- ж) запах ацетона изо рта
- з) дыхание поверхностное
- и) тремор, судороги

Какие признаки совпадают с гипергликемической комой?

1) Были получены две линии β -клеток островков Лангерганса:

nGK-/- , Kir6.2+/+

и

nGK+/+ , Kir6.2-/-

(nGK – neuroendocrine glucokinase

Kir6.2 – порообразующая субъединица K^+ АТР-чувствительного канала)

Охарактеризуйте изменения в секреции инсулина в первом и втором случае.

2) Объясните, с чем связано увеличение содержания глюкозы в крови при следующих эндокринных заболеваниях:

а) феохромоцитома; б) болезнь Кушинга; глюкагонома

3) Какому виду диабета скорее всего соответствует это описание:

возраст – 14 лет, индекс массы тела больше 30, инсулинзависимая форма сахарного диабета, антител к антигенам β -клеток островков Лангерганса не обнаружено.

4) В 2013 году в Хабаровске родился «настоящий богатырь» - младенец весил при рождении 7 кг 21 гр.

Перечислите типы осложнений для матери и ребенка, которые могли омрачить это радостное событие.

5) Какие механизмы развития инсулиновой резистентности могут лежать в основе сахарного диабета 2-го типа? Какие факты указывают на наличие механизмов, связанных с β -клетками островков Лангерганса при сахарном диабете 2-го типа?

Раздел II

А) Отметьте при каких из перечисленных заболеваний будет наблюдаться гипогликемия, при каких – гипергликемия. При каких из перечисленных эндокринных нарушений высока вероятность ожирения?

эндокринные нарушения	сдвиг уровня глюкозы	наличие ожирения
болезнь Аддисона		
болезнь Кушинга		
инсулинома		
сахарный диабет I-го типа		
гипертиреоз		
сахарный диабет II-го типа		
кортикостерома		

Какое эндокринное нарушение может предсказать наличие гипергликемии без ожирения?

Б) Выберите пункты, в которых результаты анализа говорят о повышенной вероятности атерогенеза:

- а) концентрация глюкозы в плазме крови равна 12 мМ
- б) концентрация холестерина в плазме крови равна 3 мМ
- в) холестеринковый коэффициент атерогенности > 4
- г) холестеринковый коэффициент атерогенности < 2
- д) в крови высокий уровень ЛПНП
- е) в крови высокий уровень ЛПОНП

В каких случаях достаточно высокая концентрация холестерина и эфиров холестерина в плазме крови не является предиктором активного атерогенеза?

1) Почему при наличии системного воспалительного ответа снижается аппетит?

2) Как $\text{TNF}\alpha$ связан с метаболизмом жировой ткани? Если у человека в крови много $\text{TNF}\alpha$ – это свидетельствует скорее об ожирении или дефиците массы тела у такого человека?

3) Сочетание таких признаков, как чрезмерное увеличение концентрации лептина и ожирение будет сопровождаться увеличением или снижением агрегации тромбоцитов? Поясните свой ответ.

4) Раннее развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца связывают в некоторых случаях с особенностями экспрессии Апо-белков. К таким признакам относят:

- а) увеличенный уровень апо(а)
- б) недостаточность синтеза апо-Е
- в) наследственный дефект апоВ-100 (мутация, при которой аргинин 3500 заменен на глутамин)

Объясните механизм активации атерогенеза

5) Почему у монголоидов Крайнего Севера вероятность развития ИБС, инфарктов миокарда и инсультов меньше? Какие патофизиологические механизмы, связанные с сердечно-сосудистой системой, у них наоборот приводят более часто к летальному исходу?

6) Молодая, в целом здоровая женщина во время свадьбы при росте 170 см имела вес 52 кг. Когда ее первому ребенку исполнился год и она прекратила грудное вскармливание, ее вес достиг 72 кг. Этот факт она оценила как сигнал «сесть на диету». Оцените медицинские показания для коррекции веса для этой женщины в первом и втором случае

Раздел III

А) Выберите пункты, которые подходят для объяснения наличия при квашиоркоре **сочетания** таких признаков, как нарушение пигментации, шелушение и изъязвления кожи, осветление волос и асцит (накопление жидкости в брюшной полости):

- а) нарушение синтеза белков гепатоцитами
- б) нарушение синтеза белков энтероцитами (эпителий кишечника)
- в) дефицит лизина в пище
- г) нарушение всасывания витамина В6
- д) дефицит фенилаланина в пище
- е) дефицит тирозина в организме
- ё) дефицит триптофана в пище

Какие меры помогли бы ребенку с квашиоркором? Перечислите, что считаете наиболее важным:

1) У молодого человека (25 лет) сильно увеличился лимфатический узел на шее, при этом не было обнаружено воспаления в полости рта и т.д., что могло бы объяснить увеличение лимфоузла. В мазке крови были обнаружены гиперсегментированные нейтрофилы, из-за чего пациент был направлен к гематологу с подозрением на активно пролиферирующую лимфому.

На чем основывался терапевт в своих рассуждениях?

Что, кроме лимфомы, можно было подозревать у молодого человека?

Какие еще анализы или исследования вы бы порекомендовали?

2) Один пожилой человек по совету знакомой стал питаться исключительно гречкой. После этого начались проблемы со здоровьем - пропал аппетит, появилась выраженная слабость. Ноги не только «не слушались», но во время ходьбы причиняли много неприятных ощущений, одно из которых сам он охарактеризовал, как «ходьбу по угольям». Анализы показали наличие анемии, а именно В12-дефицитную анемию. Назначение витамина В12 только немного улучшило ситуацию. Оказалось, что сывороточного железа в крови тоже очень мало. А тем временем знакомые порекомендовали ему есть побольше баранины, этому совету он и последовал. Вскоре у него действительно поднялся гемоглобин, прошла слабость в ногах, уровень железа пришел в норму.

Возникает вопрос, почему при обычном питании анемии не было, а при переходе в питание только на гречку, богатую железом, возник дефицит железа? Как может быть связан дефицит железа с В12-дефицитной анемией?

3) Опишите внешний вид и поведение пациента с подагрой. Предложите состав диеты, которая лучше всего способствует снижению концентрации уратов в плазме крови и уменьшает риск образования кристаллов мочевой кислоты в нефронах.

4) В 18 веке одна датская акушерка в своих записях отметила увеличение количества детей с уродствами - пороками центральной нервной системы - после неурожайных годов и преобладание этой патологии в среде беднейших слоёв населения.

Попытайтесь объяснить этот факт с точки зрения патофизиологии обмена аминокислот.

5) Какое нарушение обмена азот-содержащих соединений можно ожидать у человека с синдромом Дауна? Какие осложнения этого состояния будут способствовать уменьшению продолжительности жизни человека с трисомией 21-ой хромосомы (такие люди действительно крайне редко живут дольше 40-ка лет). Перечислите как можно больше типов тканей, на которых скажется это обменное нарушение, и предложите механизмы возникновения нарушений.

В. Примерный список вопросов для проведения итоговой аттестации.

1. Разнообразие этиологических факторов инсулиннезависимого диабета.
2. Механизмы развития и значение инсулиновой резистентности во время беременности. Понятие «гестационный сахарный диабет».
3. Этиологические факторы и возможные пути развития инсулинзависимого диабета.
4. Осложнения сахарного диабета, их механизмы.
5. Микро- и макроангиопатии при сахарном диабете.
6. Гипогликемические состояния, их виды и механизмы.
7. Диабет LADA.
8. Варианты этиологии инсулиннезависимого сахарного диабета: MODY-2, синдром Донахью (лепречаунизм).

9. Расстройства физиологических функций при гипогликемии, гипогликемическая кома.
10. Нарушения переваривания и депонирования углеводов. Примеры, механизмы развития.
11. Ферментопатии как основа гликогенозов, примеры. Лабораторные и клинические проявления гликогенозов.
12. Нейро-гуморальные механизмы регуляции энергетического баланса: роль лептина, NPY, грелина. Ожирение, ассоциированное с нарушением регуляции аппетита.
13. Связь нарушений липидного обмена с атерогенезом. Следствия атеросклероза.
14. Формирование и структура атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Этиологические факторы атерогенеза.
15. Классификация дислипидопроteinемии. Врожденные формы дис-беталипопротеинемий, их проявления.
16. Положительный и отрицательный азотистый баланс. (Примеры)
17. Варианты патогенеза нарушения обмена аминокислот. Примеры метаболических нарушений с изменением аминокислотного состава крови; гипераминацидемии.
18. Расстройства конечных этапов белкового обмена, синтеза мочевины. (Примеры)
19. Врожденные и приобретенные состояния гипераммониемии. Проявления гипераммониемии.
20. Следствия недостаточности незаменимых аминокислот или белково-калорийной недостаточности (квашиоркор, алиментарный маразм).
21. Подагра как нарушение обмена пуриновых и пиримидиновых оснований. Роль экзо- и эндогенных факторов для синдрома подагры.
22. Понятия первичной и вторичной гиперурикемии. Основные причины генетической природы, ведущие к гиперурикемии – изменение активности фосфорибозилпирофосфатсинтазы, аденозиндезаминазы, глюкозо-6-фосфатазы, механизмы формирования гиперурикемии в перечисленных случаях.
23. Метаболические проявления болезни Гирке, их связь с гиперурикемией.
24. Классификация сахарного диабета. Варианты этиологии инсулинзависимого и инсулиннезависимого сахарных диабетов.
25. Гипопротеинемия, гиперпротеинемия.
26. Нарушение усвоения белков пищи, последствия этого нарушения, примеры.
27. Нарушения обмена пуриновых и пиримидиновых оснований. Примеры
28. Гиперлипидопроteinемии. Механизмы развития. Клинические проявления разных форм гиперлипидопроteinемии.
29. Следствие дефицита кобаламина (витамина B12) для процессов основного обмена.

XI. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

№ п/п	Автор(ы)	Название книги (статьи)	Отв. Редактор (для коллективных работ)	Место издания	Издательство	Год издания	Название журнала (сборника)	Том (выпуск) журнал а/сборника	Номер журнала
1	Литвицкий П.Ф.	Патофизиология.		Москва	ГЭОТАР-Медиа	2010			
2	А.Д. Адо, М.А. Адо, М.Г. Айрапетянц	Патологическая физиология		Москва	Дрофа	2009			

	и др..								
3.		Клиническая биохимия	под ред. В.А.Ткачука	Москва	Геотар-Мед	2002			
4.	Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл	Биохимия человека, в 2-х томах		Москва	«Мир»	1993			
5.		Элементы патологической физиологии и биохимии	Под ред. И.П. Ашмарина	Москва	Издательство Московского университета	1997			

ХII. Материально-техническое обеспечение дисциплины

Лекции проводятся в аудитории, оснащённой проектором для показа презентаций. Студентам выдаются презентации лекций в электронном виде, бланки с вопросами для написания контрольных работ.

Автор программы: к.б.н. ст. преп. М.П. Давыдова