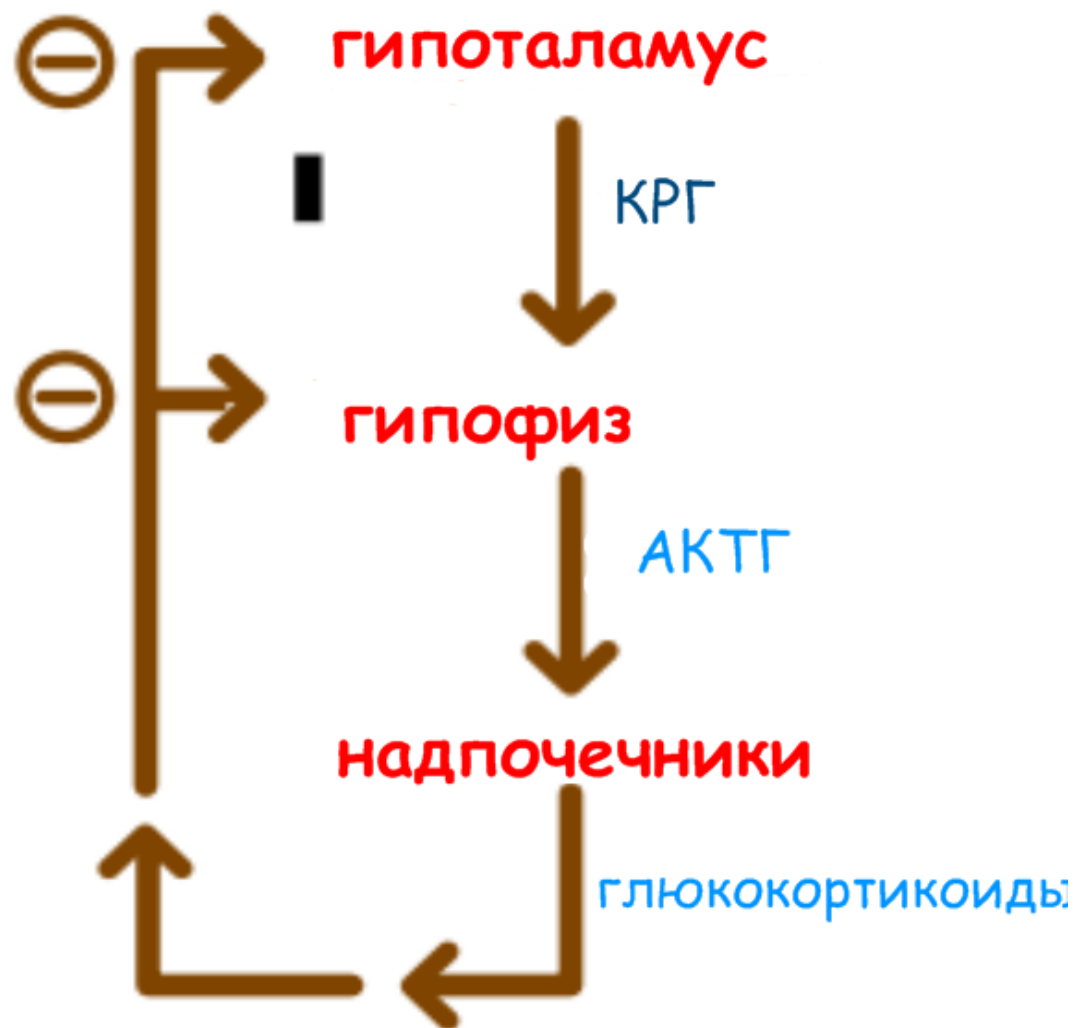


Влияние гормонов на метаболизм

Наумов
Александр
Васильевич

Эндокринопатии

Синдром **гипер**кортицизма.



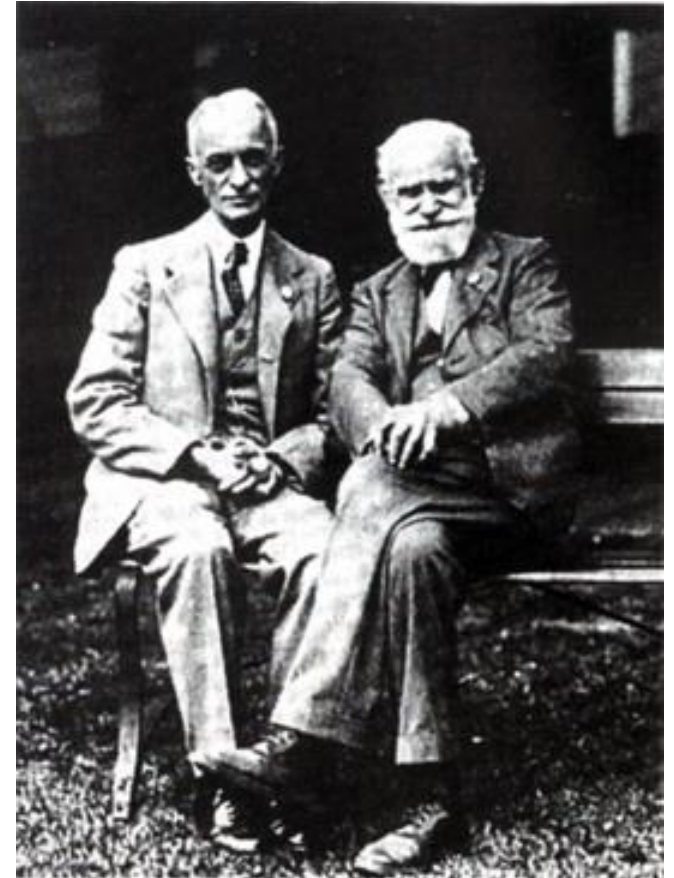
Синдром **гипер**кортицизма.

- **Синдром Иценко-Кушинга** - СИМПТОМЫ СВЯЗАНЫ С длительным воздействием высоких доз **кортизола** (препараты, неадекватная выработка кортизола, АКТГ либо CRH). **Стресс.**
- **Болезнь Иценко-Кушинга** - специфическая форма синдрома Кушинга, связанна с опухолью гипофиза и с высоким уровнем продукции **АКТГ**.

В **1924** году в «В Юго-Восточном вестнике здравоохранения» (№№ 3—4, с. 136) **Н. М. Иценко** печатает работу «Tumor hypophysis с полигляндулярным симптомокомплексом, в связи с обзором вопроса о центральной иннервации вегетативных функций».

В **1912** году американский нейрохирург **Х. Кушинг** опубликовал «The Pituitary Body and its Disorders. Clinical States produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri». Philadelphia, J. B. Lippincott, **1912**.

«The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)».
Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, Baltimore, **1932**; 50: 137.



cushingoid

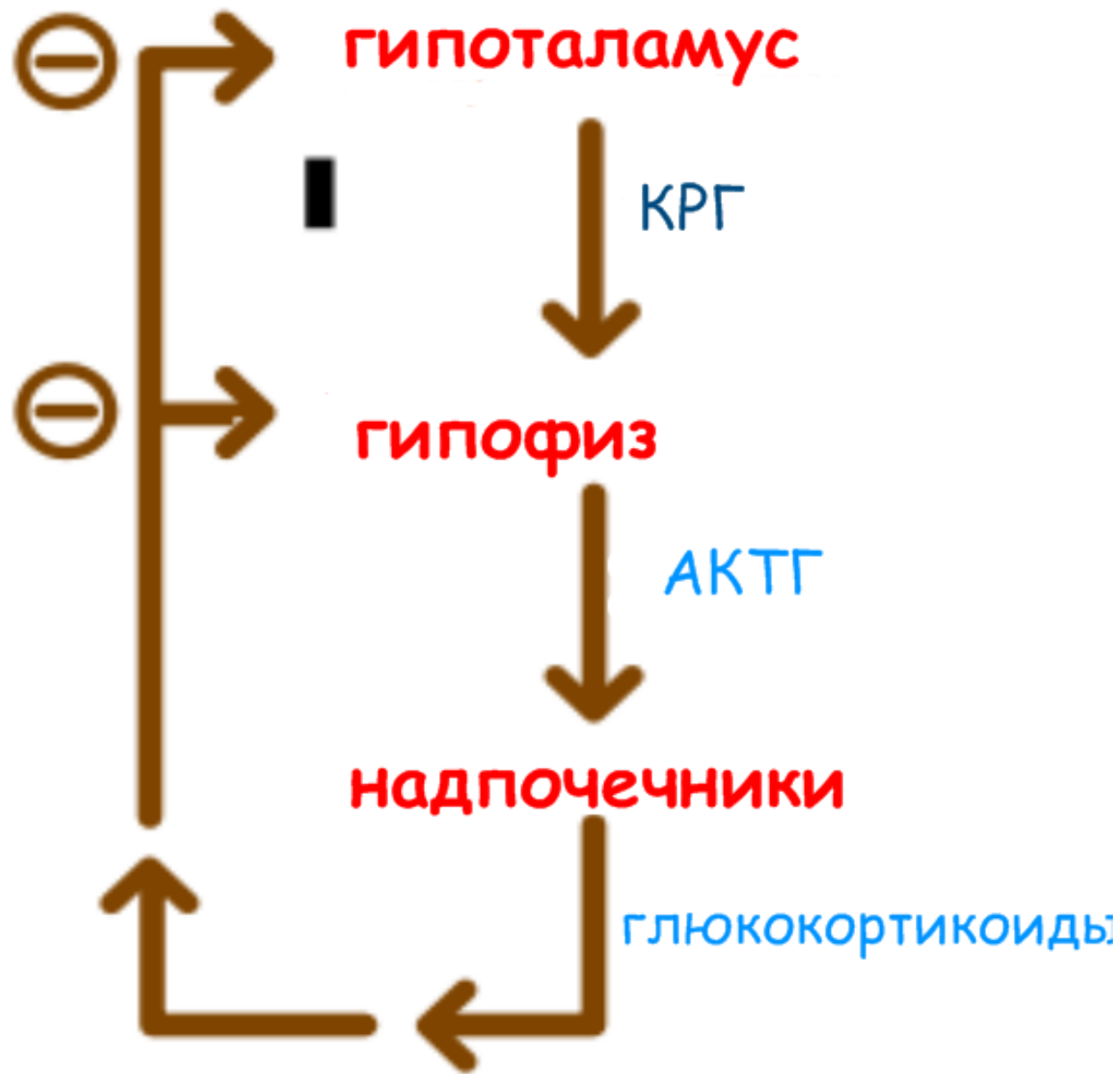
- C**ataracts
- U**lcers
- S**kin: striae, thinning, bruising
- H**ypertension/
Hyperglycemia
/ Hirsutism
- I**nfections
- N**ecrosis, avascular
necrosis of the
femoral head
- G**lycosuria
- O**steoporosis, Obesity
- I**mmunosuppression
- D**iabetes





Buffalo
hump

Болезнь Иценко- Кушинга



Болезнь Аддисона - гипокортицизм – **хроническая** недостаточность коры надпочечников.

- **первичная недостаточность** коры надпочечников (поражена или плохо функционирует сама кора ндп – кровоизлияния, травмы, аутоиммунные процессы, туберкулёз, гемохроматоз (генетически обусловленное заболевание нарушения обмена железа и накопление его в тканях и органах) - снижение продукции **кортизола** или **альдостерона**.
- **вторичная недостаточность** коры надпочечников,
 - передняя доля гипофиза производит недостаточно **АКТГ** для адекватной стимуляции коры надпочечников;
 - снижение эффекта **АКТГ** на ндп – возникают все симптомы гипокортицизма, кроме пигментации.

А) Аддисонический криз - гипокортицизм, острая надпочечниковая недостаточность:
резкая адинамия, сосудистый коллапс,
постепенным затемнением сознания.

Внезапное снижение секреции гормонов коры надпочечников (при передозировке **гепарина, тяжёлых инфекциях** (менингококковой, дифтерии, токсической форме гриппа), **травме**).

- **гипер- Ca^{2+} -емия, гипер- K^{+} -емия, гиперфосфатемия, ацидоз.**
- **гипо- Na^{+} -емия, гипогликемия**

Основные клинические проявления:

- высокая лихорадка, тошнота, рвота, боли в мышцах,
 - падение артериального давления, обморок (**синкопа**), судороги;
 - **острый психоз** или спутанность сознания, делирий, невнятная речь;
- тяжелая **летаргия**;

СИНКОПА



Симптомы **болезни Аддисона**:

Гипогликемия, гипотония, хроническая усталость, слабость;

Гиперкалиемия – парестезии, параличи, нарушения чувствительности;

Избыточное количество мочи, **гиповолемия, дегидратация**;

Тошнота, рвота, понос, боли в животе;

Гиперпигментация кожи в виде пятен - «мелазмы Аддисона» - синтезируется проопиомеланокортин (!);

Дисфория - раздражительность, вспыльчивость, недовольство всем, депрессия, тревога, беспокойство, внутреннее напряжение;

У женщин **менструации** становятся нерегулярными или исчезают, у мужчин развивается **импотенция**;

Тетания (особенно после употребления молока) вследствие избытка фосфатов;

Тремор (дрожание рук, головы), **тахикардия, дисфагия**.

Дж.Ф. Кеннеди (1917 - 1963)



Классическая гиперпигментация при болезни Аддисона (проопиомеланокортин).



Минералокортикоиды

Альдостерон у человека является основным представителем минералокортикоидных гормонов, производных холестерина.

Синтез :

Осуществляется в клубочковой зоне коры надпочечников. Образованный из холестерина прогестерон на пути к альдостерону подвергается последовательному окислению **21-гидроксилазой**, **11-гидроксилазой** и **18-гидроксилазой**. В конечном итоге образуется альдостерон.

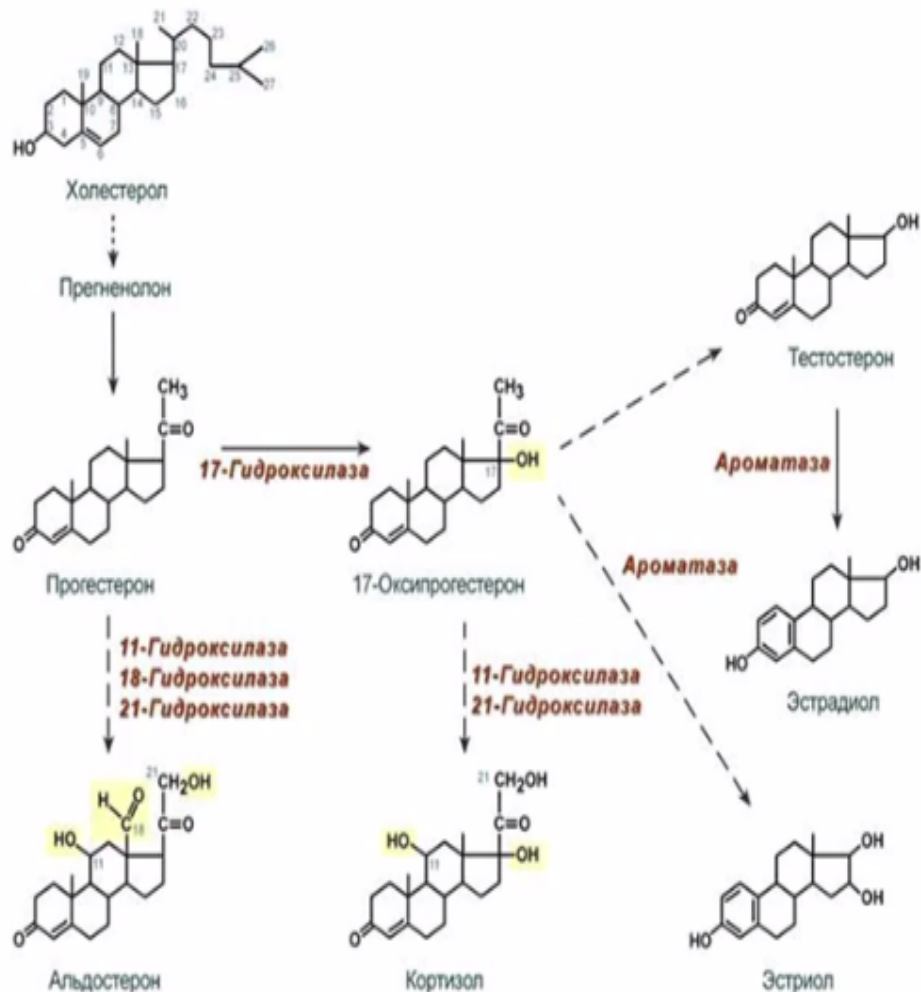


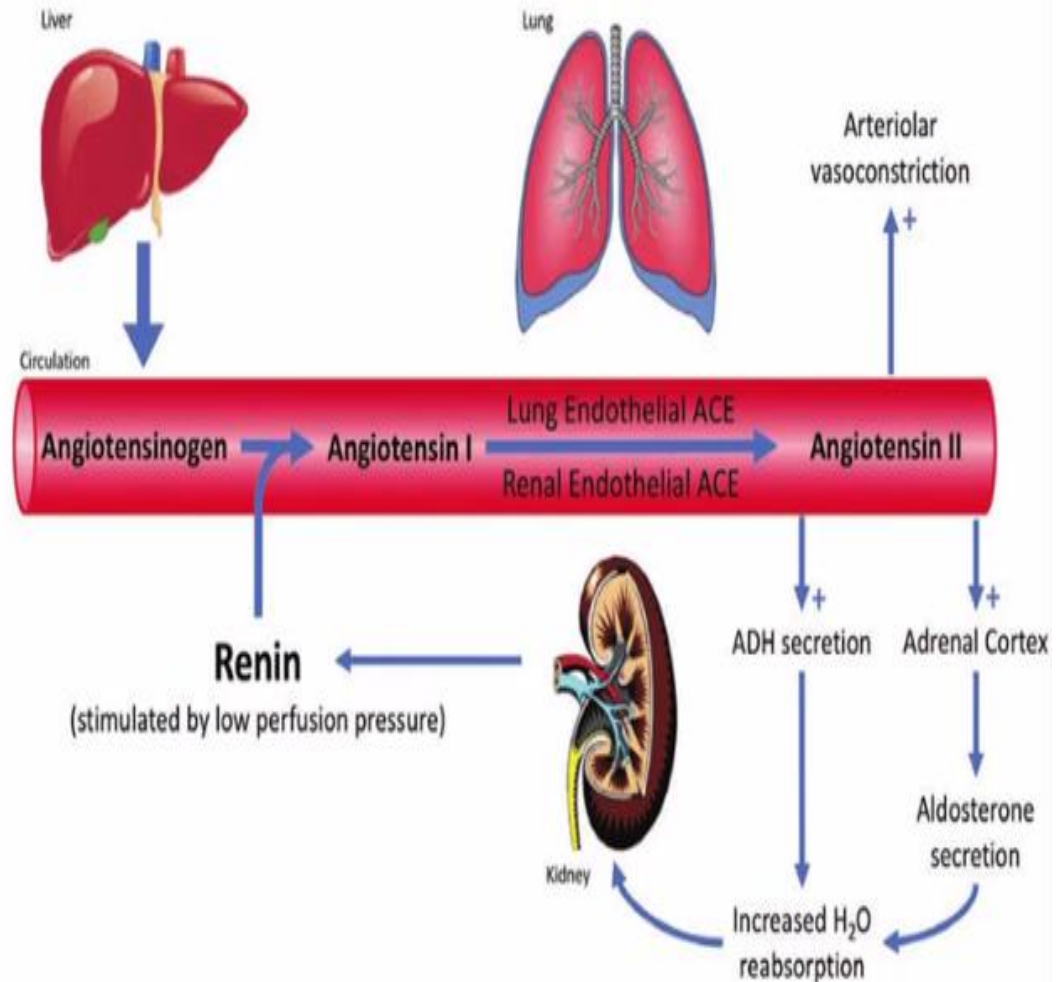
Схема синтеза стероидных гормонов (полная схема)

Минералокортикоиды

Регуляция синтеза и секреции :

Активируют –

- ангиотензин II, выделяемый при активации ренин-ангиотензиновой системы,
- повышение концентрации **ионов калия** в крови (связано с деполяризацией мембран, открытием кальциевых каналов и активацией аденилатциклазы).



Минералокортикоиды

Механизм действия:

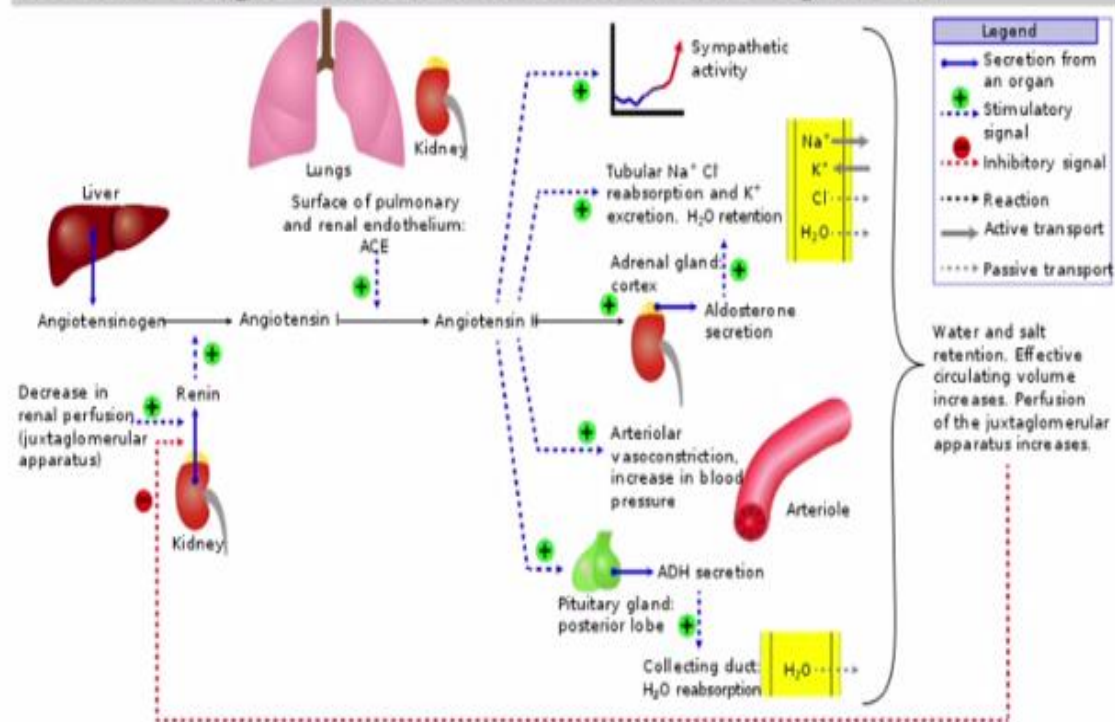
Цитозольный.

Мишени и эффекты:

Воздействует на слюнные железы, на дистальные канальцы и собирательные трубочки почек. В почках усиливает **реабсорбцию ионов натрия** и потерю ионов калия посредством следующих эффектов:

- увеличивает количество Na^+, K^+ -АТФазы на базальной мембране эпителиальных клеток,
- стимулирует синтез митохондриальных белков и увеличение количества нарабатываемой в клетке энергии для работы Na^+, K^+ -АТФазы,
- стимулирует образование Na -каналов на апикальной мембране клеток почечного эпителия.

Renin-angiotensin-aldosterone system



Синдром Конна

(первичный гиперальдостеронизм)

- близкие по клиническим и биохимическим признакам заболевания, из-за **чрезмерной продукции альдостерона** корой надпочечников.

Причины - опухоль или гиперплазия клубочковой зоны коркового слоя надпочечников.

Симптомы:

- **гипертония,**
- **гипокалиемия,**
- рост уровня **ренина,**
- **гипернатриемия,**
- **алкалоз**



Гипокалиемия (K^+) является причиной:

- мышечной слабости,
- парестезий,
- преходящих мышечных параличей,

почечных симптомов:

- полиурии,
- полидипсии,
- никтурии.

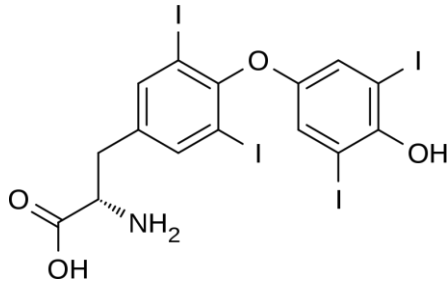
Гипертиреоз. Гипотиреоз.



Тиреотропный гормон - ТТГ

- ТТГ стимулирует захват йода тироцитами, производство и секрецию T_4 и T_3
- Исследование ТТГ позволяет идентифицировать практически все нарушения в работе оси «**гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа**» кроме повреждения гипоталамуса и резистентности гипофиза к тиротропинам
- Референтные пределы: 0,5—5,0 мМЕ/л

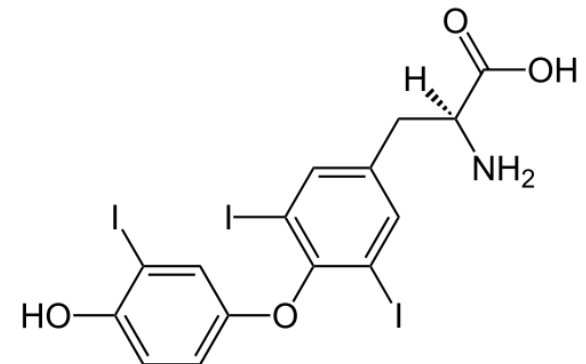
Тироксин – T_4



- После секреции транспортируется в комплексе с транспортными белками (тироид-связывающий глобулин, альбумин, тиретин)
- Референтные пределы: **10,8 - 22,0 пмоль/л**
- Главный механизм действия — индукция синтеза β -адренорецепторов в тканях
- Свободный тироксин — биологически активная фракция

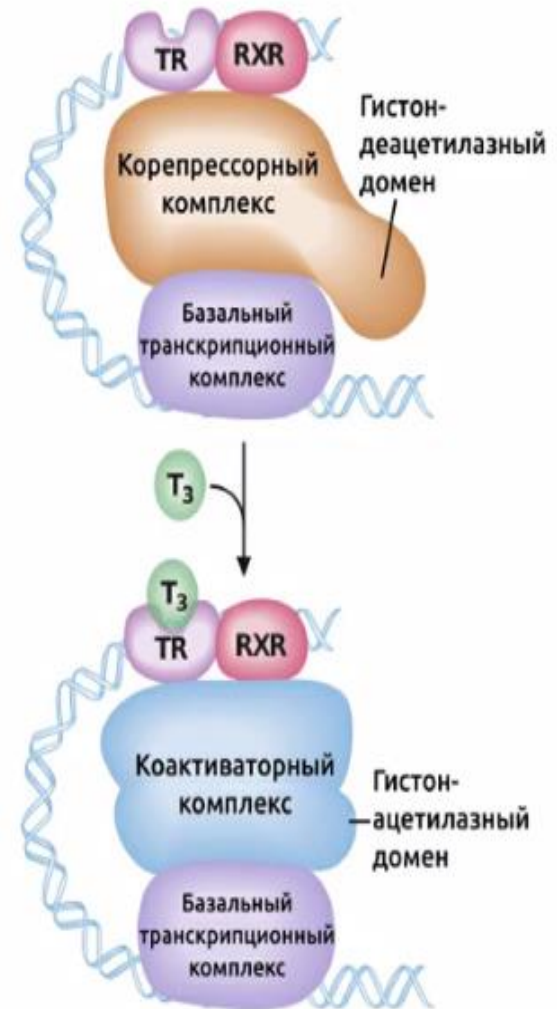
Трийодтиронин – T_3

- биологически активная форма тиреоидных гормонов;
- действие на ткани примерно в четыре раза сильнее, чем у T_4 ;
- T_3 влияет на все физиологические процессы в теле, в т. ч. на рост и развитие, обмен веществ, терморегуляцию и частоту сердечных сокращений;



Молекулярные механизмы действия тиреоидных гормонов

- Гетеродимеры тиреоидных рецепторов и рецепторов ретиноевой кислоты конститутивно связаны с ДНК и в отсутствие гормонов подавляют транскрипцию
- После взаимодействия с гормоном рецептор меняет конформацию и взаимодействует с коактиваторами, повышая транскрипцию генов



Функциональная классификация заболеваний щитовидной железы

- Гипертиреозидизм
 - непереносимость жары
 - тахикардия
 - потеря веса слабость
 - эмоциональная лабильность
- Гипотиреозидизм
 - охриплость
 - чувствительность к холоду
 - сухость кожи
 - запоры
 - брадикардия
 - мышечная слабость
- Эутиреозидизм

Классификация гипотиреоза по локализации поражения

1. Первичный — поражение щитовидной железы с нарушением синтеза и секреции T_3 и T_4
2. Вторичный — поражение гипофиза с нарушением синтеза и секреции ТТГ
3. Третичный — поражение гипоталамуса с нарушением синтеза и секреции ТРГ

Гипертиреозы

зоб диффузный токсический (Болезнь Базедова, Грейвса) — наиболее частая причина гипертиреоза;

зоб узловой токсический (болезнь Пламмера) реже, чем болезнь Грейвса, и обычно у более пожилых лиц;

подострый тиреоидит (тиреоидит де Кервёна) способен вызвать преходящий гипертиреоз;

искусственный гипертиреоз может быть следствием бесконтрольного приёма тиреоидных гормонов;

послеродовой гипертиреоз (7%) женщин в первый год после родов. Нормализуется в течении недели – месяца самостоятельно.

Гипотиреоз

Первичный	Недостаток йода, аутоиммунные тиреоидиты, лечение радиоактивными препаратами йода, лучевая терапия.
Центральный	Повреждения гипофиза, сосудистые нарушения, синдром Шихана (послеродовой некроз гипофиза), аутоиммунные заболевания, инfiltrативные заболевания (избыток железа), врожденные нарушения, инфекции (ТБС, сифилис,).
Врождённый	Дисплазия ЩЖ (75%), дисгормональный зоб (20%), антитела матери или действие радиоактивного йода. Мутации, отсутствие пендрина (синдром Пендредда - нейросенсорная тугоухость (7,5%), вестибулярные расстройства и увеличением щитовидной железы. Центрального генеза: дисфункция гипофиза.

Катехоламины

Строение :

Гормоны надпочечников **адреналин** и **норадреналин** под общим названием **катехоламины** представляют собой производные аминокислоты тирозина.

Роль адреналина является гормональной, норадреналин преимущественно является нейромедиатором.

Синтез:

Осуществляется в клетках мозгового слоя надпочечников (80% всего адреналина), синтез норадреналина (80%) происходит также в нервных синапсах.

Регуляция синтеза и секреции:

Активируют стимуляция чревного нерва, стресс.

Уменьшают гормоны щитовидной железы.

Механизм действия:

Аденилатциклазный (α_2 , β_1 - и β_2 -адренорецепторы) и инозитолтрифосфатный (α_1 -адренорецепторы).

Катехоламины

Мишени и эффекты :

1) Альфа-один-адренорецепторы:

При возбуждении α_1 -адренорецепторов происходит:

- 1. Активация гликогенолиза и глюконеогенеза в печени.**
- 2. Сокращение** гладких мышц кровеносных сосудов в разных областях тела, мочеточников и сфинтера мочевого пузыря, предстательной железы и беременной матки, радиальной мышцы радужной оболочки, поднимающих волос, капсулы селезенки.
- 3. Расслабление** гладких мышц ЖКТ и **сокращение** его сфинктеров.

Катехоламины

Мишени и эффекты :

3) Бета-один-адренорецепторы:

При возбуждении β_1 -адренорецепторов происходит:

- **активация** липолиза,
- **расслабление** гладких мышц трахеи и бронхов,
- **расслабление** гладких мышц ЖКТ,
- увеличение силы и частоты сокращений миокарда (**ино-** и **хронотропный эффект**).

Мишени и эффекты :

4) Бета-два-адренорецепторы:

1. Стимуляция

- гликогенолиза и глюконеогенеза в печени,
- гликогенолиза в скелетных мышцах,
- липолиза в жировой ткани.

2. Усиление секреции

- инсулина,
- тиреоидных гормонов.

3. Расслабление гладких мышц

- трахеи и бронхов,
- желудочно-кишечного тракта,
- беременной и небеременной матки,
- кровеносных сосудов в разных областях тела,
- мочеполовой системы,
- капсулы селезенки,

4. Усиление сократительной активности скелетных мышц (тремор),

5. Подавление выхода гистамина из тучных клеток.

Катехоламины

Патология (гиперфункция)

Доброкачественная или злокачественная гормонально-активная опухоль мозгового вещества надпочечников – **феохромоцитома**. Ее диагностируют только после проявления гипертензии.

Гипертонический криз при феохромоцитоме сопровождается сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, нервно-психическими проявлениями, лейкоцитозом и **гипергликемией**. Лечение сначала проводят медикаментозно, используя α - и β -адреноблокаторы, для стабилизации состояния. Затем производится удаление опухоли – тотальная адреналэктомия.

Инсулин. Сахарный диабет.

Реакции в которых непосредственно участвует **глюкоза** в клетках человека.

Глюкоза

1. Реакции фосфорилирования;
2. Реакция восстановления в сорбитол;
3. Реакция гликирования белков;
4. Синтез лактозы.

Патобиохимические механизмы в основе развития сахарного диабета:

1. Из всех имеющихся переносчиков глюкозы (Na-зависимый вторичный активный транспорт и облегчённая диффузия) только белок GLUT-4 регулируется инсулином. В результате в клетки поступает глюкоза пропорционально внеклеточной концентрации.
2. Из двух изоферментов фосфорилирования только *глюкокиназа* инсулинзависима (имеет высокую **K_m** в отличие от *гексокиназы*), поэтому при отсутствии инсулина (диабет II типа) или дефекта рецепторов (диабет II типа) в клетке продолжает длительно оставаться высокий уровень глюкозы после приёма пищи.

4. Избыток глюкозы используется в реакции восстановления в **сорбитол** (фермент *альдозоредуктаза* (НАДФН₂-зависимый). Сорбитол не может выйти из клетки и его концентрация увеличивается. Так как он связывает воду – растёт объём клетки – уменьшается просвет сосудов – развивается гипоксия тканей.
5. Сорбитол с помощью *сорбитол дегидрогеназы* метаболизируется во **фруктозу**, которая под действием *фруктокиназы* превращается во Фр-1-Ф. *Фруктокиназа* не имеет способности к обратному ингибированию продуктом реакции, следовательно «расходует» АТФ пропорционально росту концентрации глюкозы-сорбитола-фруктозы, чем истощает энергетику клетки.
6. Использование НАДФН₂ при синтезе сорбитола конкурирует с *глутатион редуктазой* (GS-SG → GSH), что снижает уровень активной формы основного низкомолекулярного антиоксиданта – **глутатиона** (GSH) и приводит к росту уровня свободных радикалов кислорода и перекисных процессов в клетках.
7. **Гликирование**, или неферментативное гликозилирование, — реакция между альдегидными/кетонными радикалами углеводов (глюкоза, фруктоза, глицеральдегид и др.) и свободными аминогруппами белков, липидов и нуклеиновых кислот, протекающая без участия ферментов. В скорости гликирования, кстати, фруктоза на порядок превосходит глюкозу. Гликирование нарушает структуру и функцию модифицированных молекул (белки, ДНК и др.).