

*Эндокринная система:
регуляция, нарушения,
тесты оценки*

И.А.Новикова

Общие принципы функционирования эндокринной системы:

- ❖ функционирует как единое целое с нервной системой, сходна с ней по организации
- ❖ является системой поддержания гомеостаза, обеспечивает срочные механизмы адаптации
- ❖ большинство гормонов обладает множественными эффектами
- ❖ контроль выработки и секреции гормонов осуществляется по механизму обратной связи (чаще отрицательной)
- ❖ продукция гормонов (усиление, угнетение) осуществляется по требованию
- ❖ гормональная секреция происходит в ритмическом режиме



Химическое строение гормонов

1. Пептиды - аминокислоты.

Из 1 аминокислоты - катехоламины, серотонин, допамин

Дипептиды - тироксин, трийодтиронин

Небольшие пептиды - ТРГ

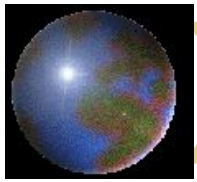
Пептиды средних размеров - инсулин, глюкагон

Сложные пептиды – ЛГ, ТСГ

2. Стероид-холестериновые гормоны.

2А - с интактным стероидным ядром – гормоны коры надпочечников и гонад (кортизол, альдостерон, эстроген, тестостерон)

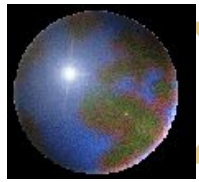
2В - с разорванным стероидным кольцом (витамин D и его метаболиты).



Синтез гормонов

Белковые гормоны: рибосомы → эндоплазматический ретикулум → аппарат Гольджи → секреторная гранула → хранение. Высвобождение путем экзоцитоза. Один из вариантов – синтез в виде больших молекул → укорачиваются → активный гормон.

Стероидные гормоны - образуются из холестерина путем модификации в ходе ферментативных реакций. В клетке обычно не хранятся, выходя через мембрану.



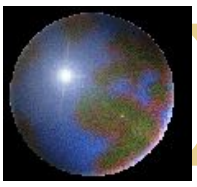
Транспорт гормонов

Пептидные гормоны - циркулируют в плазме в свободном растворенном виде (исключение - гормоны щитовидной железы)

Стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы транспортируются белками-переносчиками.

Общие (неспецифические) транспортные белки – альбумин и транстиретин (преальбумин).

Специфические транспортные белки - тироксинсвязывающий глобулин, кортикостероидсвязывающий, связывающий половые гормоны. **Биологически активна несвязанная форма !**



Клиренс гормонов

- Пептидные гормоны (кроме тироидных) выделяются почками. Период полусуществования— от нескольких минут до часа.
- Тироидные и стероидные гормоны метаболизируются в печени. Период жизни больше.

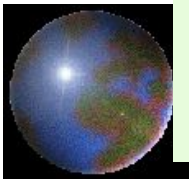
Время воздействия гормона на ткань-мишень по длительности дольше, чем присутствие в кровотоке !



Действие гормонов

Механизмы, обеспечивающие эффект гормона на орган-мишень:

- ◆ **Наличие специфических рецепторов в тканях-мишенях**
Пептидные гормоны – действуют через рецепторы на мембране клеток → передача сигнала внутрь клетки вторичными месенджерами.
- ◆ **Стероидные гормоны и гормон щитовидной железы – действуют на рецепторы ядерной мембраны → модификация транскрипции → изменение синтеза белка.**
- ◆ **Доставка гормонов к мишени через систему ограниченной циркуляции**
- ◆ **Паракринный эффект (например, тестостерон в яичках)**



Причины развития эндокринной патологии

Гипофункция:

- ✓ Аутоиммунные механизмы
- ✓ Гранулематозные заболевания. инфекции, злокачественные образования, приводящие к разрушению или частичному повреждению эндокринных органов.
- ✓ Хирургическое удаление
- ✓ Деструкция под влиянием химиотерапии и облучения
- ✓ Мутация гена, приводящая к изменению структуры гормона
- ✓ Резистентность ткани-мишени к гормону (наследственная, приобретенная, сочетанная).

Гиперфункция

- ✓ Аутоиммунные механизмы (имитация действия гормона)
- ✓ Неоплазии эндокринных желез
- ✓ Вирусная инфекция, аутоиммунное воспаление

Основные подходы лабораторного обследования при подозрении на эндокринную патологию

- 1. Определение парных гормонов:– пара: основной гормон-тропный гормон (кортизол-АКТГ, Т4-ТСГ) или пара: гормон-контролируемый параметр (кальций – ПТГ).**
- 2. Использование тестов со стимуляцией при гормональной недостаточности) или угнетением (при избыточной продукции) эндокринной системы.**
- 3. Оценка гормональной секреции в течение определенного периода времени, например, суточная секреция гормона в моче.**

Общие подходы к лечению эндокринных расстройств

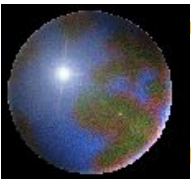
Гормональная недостаточность – заместительная терапия дефицитным гормоном.

Избыток гормонов - используется несколько вариантов терапии:

- 1. Подавление синтеза и секреции гормона. Пример: антигипофизарные препараты при гиперфункции щитовидной железы.**
- 2. Блокировка или подавление функции гормона. Пример, спиронолактон вводят для коррекции избытка альдостерона.**
- 3. Разрушение гиперактивной железы. Гипофункция легче поддается коррекции.**
- 4. Удаление или разрушение патологически измененной части железы.**

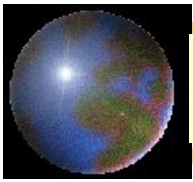
Химическое строение и функция гормонов гипоталамуса

Гормон	Химическое строение	Мишень-гормон передней доли гипофиза
Стимуляторы		
ТРГ	Трипептид	ТСГ, пролактин ¹
КРГ	Полипептид	АКТГ КРГ
РФГР	Полипептид	Гормон роста
ГнРГ	Полипептид	ЛГ, ФСГ
АДГ	Полипептид	АКТГ ¹
Супрессоры		
СС (соматостатин)	Полипептид	Гормон роста
ДА (допамин) = ПИФ - пролактин-ингибирующий фактор	Модифицированная аминокислота	Пролактин

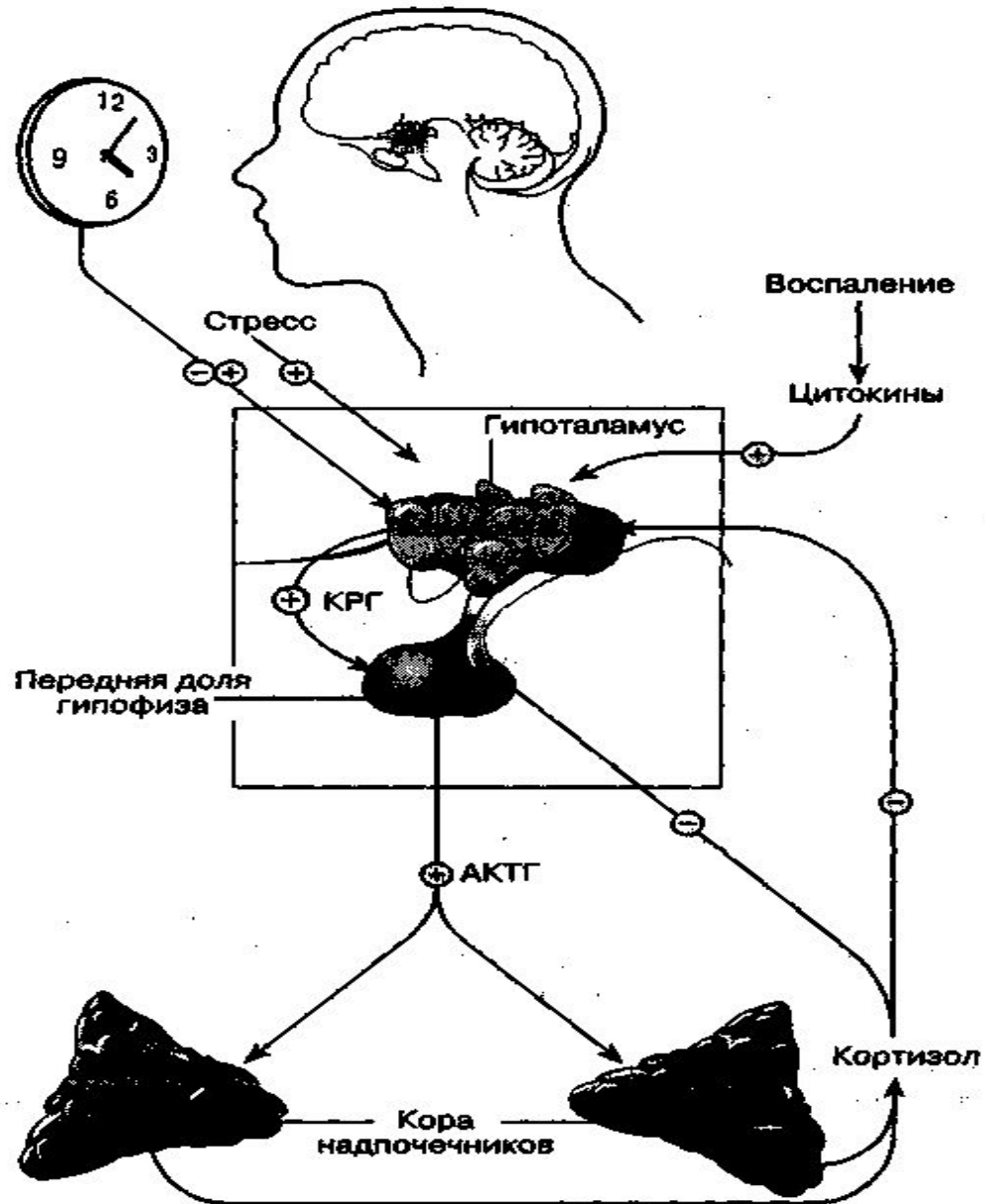


Гормоны гипофиза

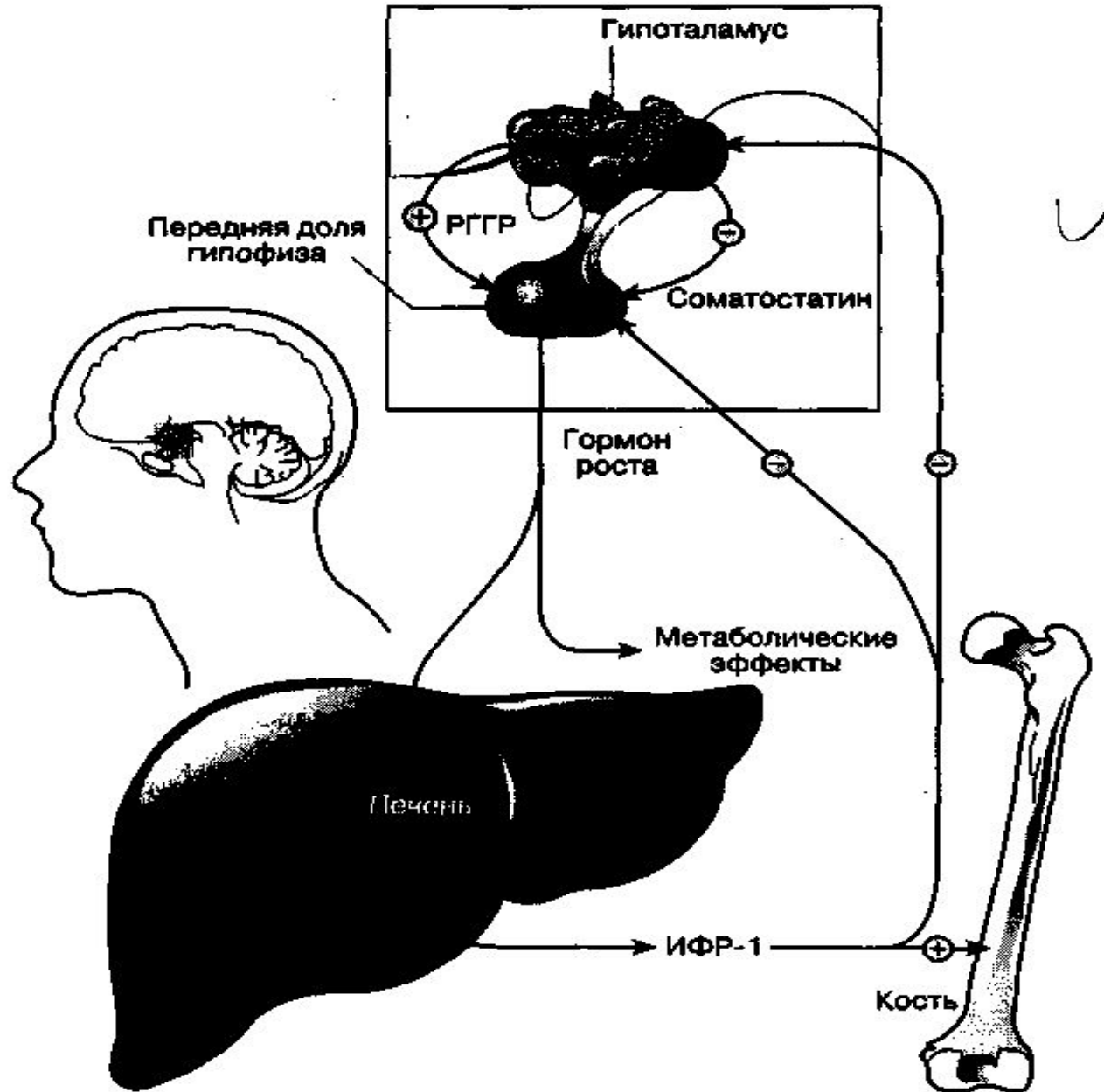
Гормон	Аббревиатура	Действие
Гормоны передней доли		
Тиреотропный гормон (тиротропин)	ТТГ	
Адренокортикотропный гормон	АКТГ	
Пролактин	ПРЛ	
Гормон роста (соматотропный гормон)	ГР, СТГ	
Фолликулостимулирующий гормон	ФСГ	
Лютеинизирующий гормон	ЛГ	
Гормоны задней доли гипофиза (синтез в гипоталамусе)		
Вазопрессин (антидиуретический гормон)	АДГ	Регуляция осмоляльности внеклеточной жидкости
Окситоцин		Регуляция сократимости матки и продукции молока в лактирующей молочной железе

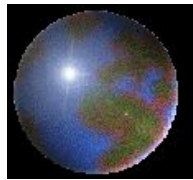


Регуляция функции коры надпочечников

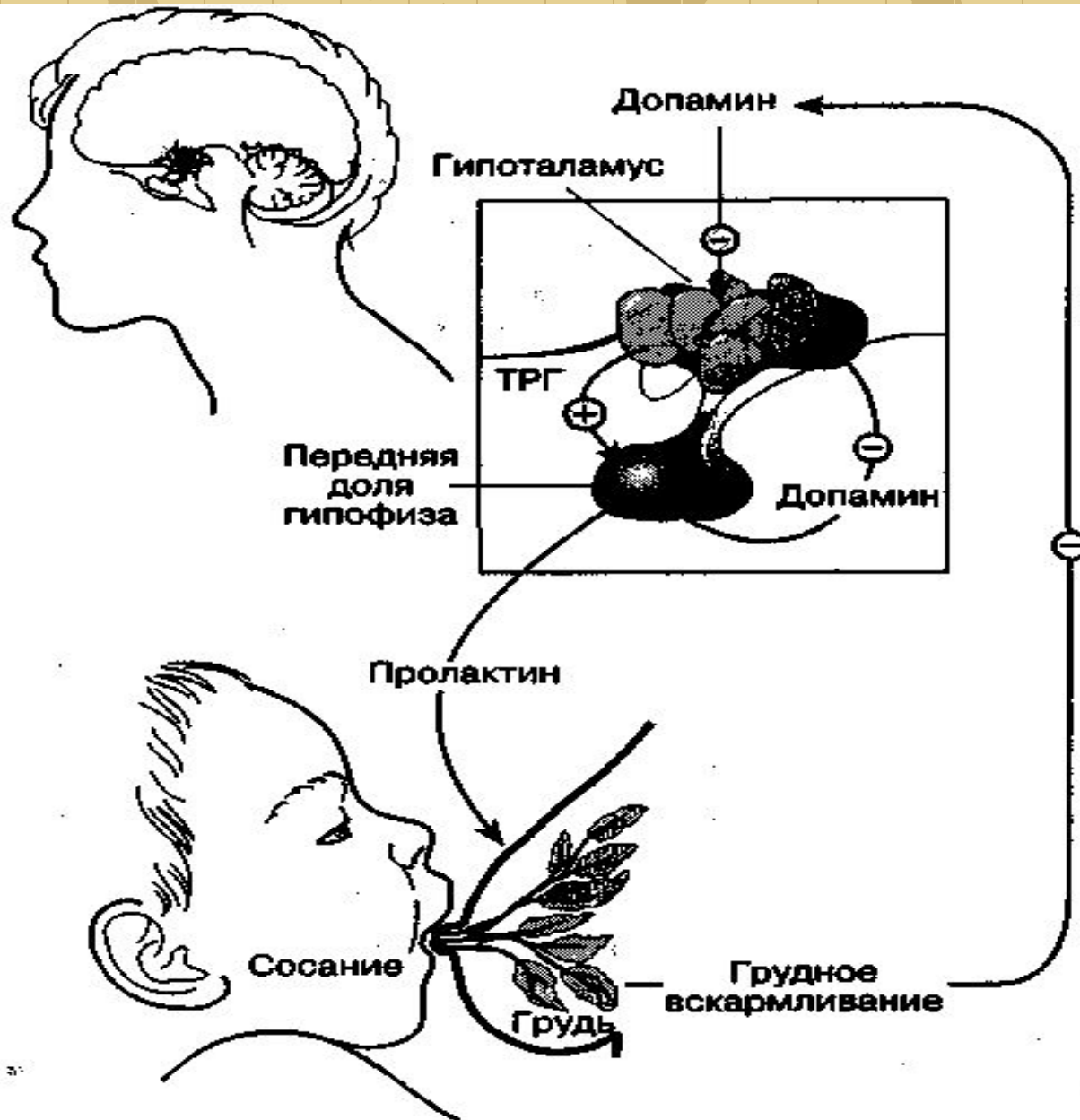


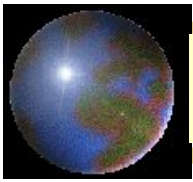
Регуляция секреции гормона роста



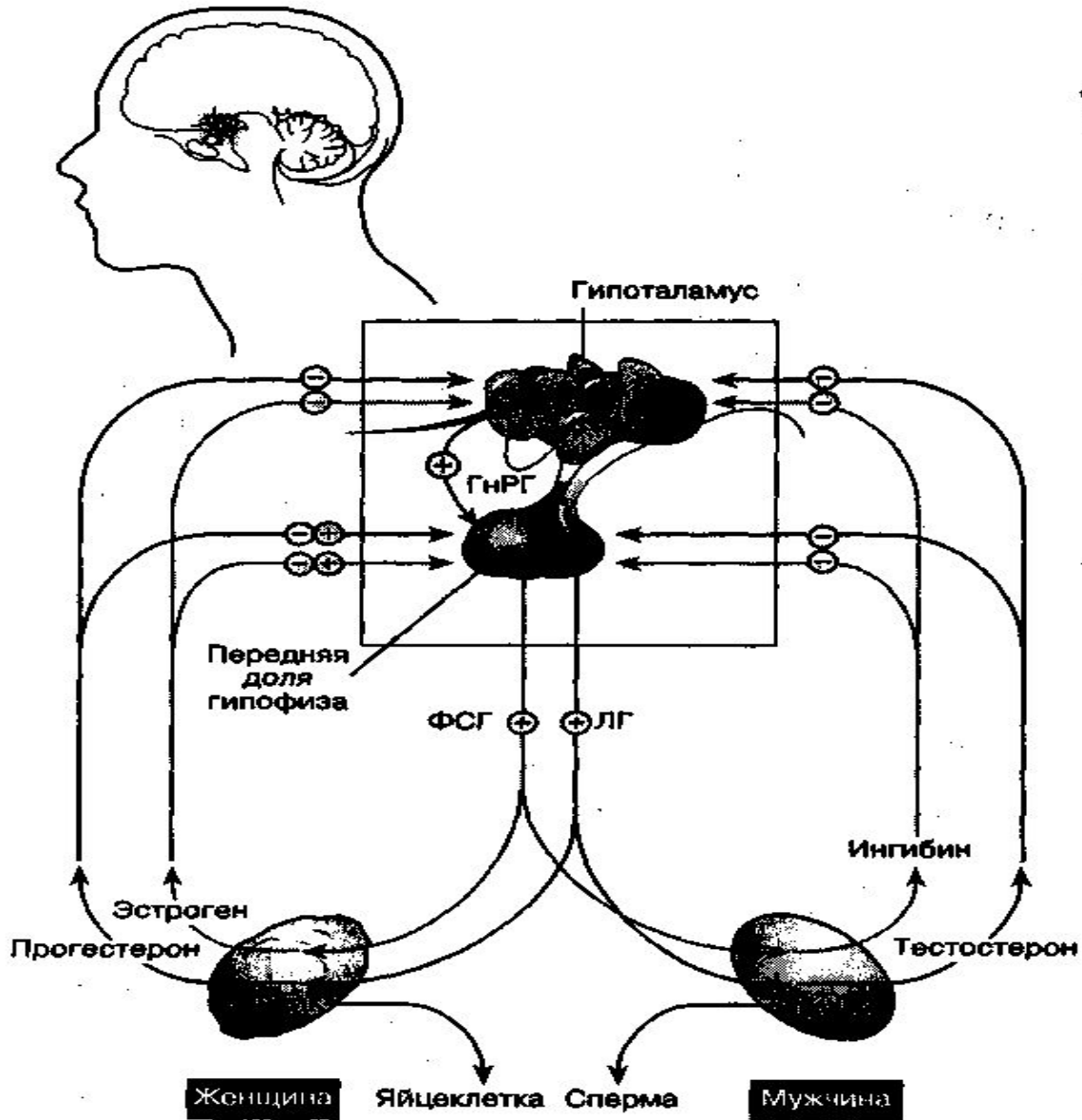


Регуляция секреции пролактина





Регуляция функции гонад.



Нарушения функции оси гипоталамус-гипофиз

ГИПЕРФУНКЦИЯ:

1. Доброкачественные опухоли передней доли - аденома. Секретирует **ПРОЛАКТИН**, **СТГ**, **ТСТ**, **ЛГ** и **ФСГ**.
2. Анатомические и функциональные аномалии.
3. Метастатические поражения.

ГИПОФУНКЦИЯ:

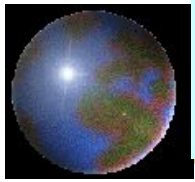
- аутоиммунные воспаления,
- гранулематозная инфильтрация
- деструктивные процессы.

Клинические методы исследования гипоталамуса и гипофиза

- 1. Определение содержания гормонов передней доли гипофиза в периферической крови.** Пары: ТСГ-Т4, ФСГ-эстрадиол, ЛГ и тестостерон, АКТГ и кортизол. Недостаток: эпизодичность синтеза ряда гормонов, короткодистантность действия. Методы измерения гипоталамических рилизинг-гормонов в периферической крови пока не разработаны, а измерение их концентрации в портальной вене Гт невозможно по анатомическим причинам.
- 2. Стимуляционные или супрессионные тесты.**
- 3. Магнитно-резонансная томография (МРТ) - выявление анатомических дефектов.**
- 4. Исследование полей зрения (при опухолях гипофиза - сдавление зрительного перекреста).**

Факторы, влияющие на оценку содержания гормонов передней доли гипофиза

Гормон	Нормальные значения	Условия/ примечания	Стимуляционный тест	Супрессионный тест
АКТГ	< 80 пг/мл в 8:00 утра	Суточные вариации, влияние стресса	Инсулин-индуцированная гипогликемия; введение КРГ	Дексаметазон
ГР	2-6 нг/мл	Влияние стресса, уровня активности, времени суток	Инсулин-индуцированная гипогликемия; физическая нагрузка; L-допа	Тест на толерантность к глюкозе
ЛГ	3-35 мЕ/мл	Вариации от возраста, пола, фазы menses	ГнРГ	—
ФСГ	5-20 мЕ/мл	Вариации от возраста, пола, фазы menses	ГнРГ	—
ТСГ	0,3-5,0 мЕ/мл		ТРГ	T ₃ супрессия
Пролактин	5-25 нг/мл	Концентрация у мужчин, детей и женщин в постменопаузе	ТРГ	—



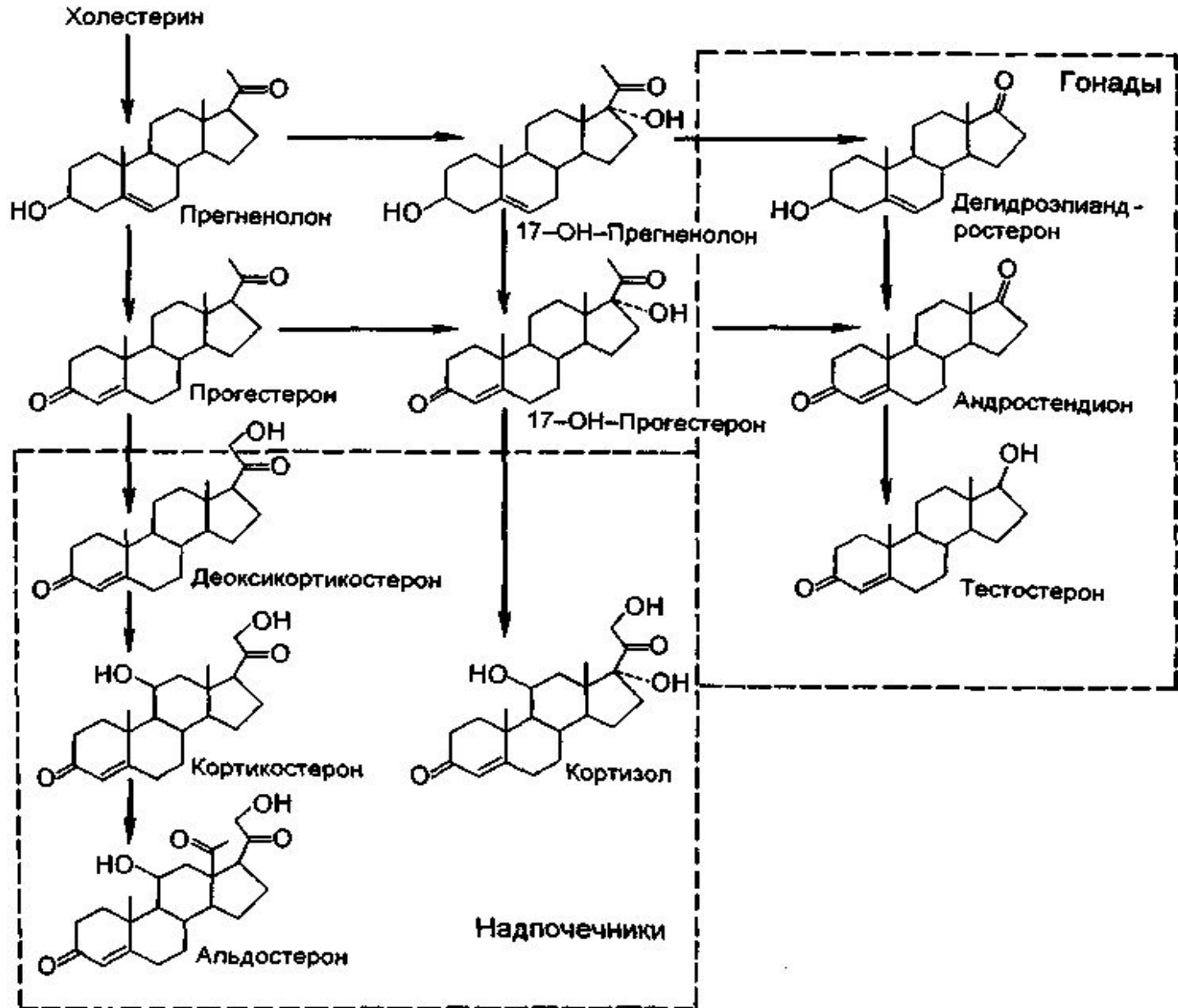
Гормоны коры надпочечников

1. Глюкокортикоиды (кортизол),
2. Минералкортикоиды (альдостерон),
3. Андрогены (ДГЭА, ДГЭА-сульфат, андростендион).

Запомнить: Все образуются из холестерина. Биосинтез всех стероидных гормонов в надпочечниках взаимосвязан.

Стероидные гормоны в организме вырабатываются ***исключительно*** в коре надпочечников, половых железах или ткани плаценты. Поэтому ткани этих органов имеют одинаковые ферментные системы.

Направления синтеза стероидных гормонов



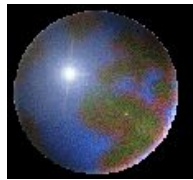


ТАБЛИЦА 5-2. Эффекты глюкокортикоидов

Ткань/функция	Эффект глюкокортикоидов
Печень/продукция глюкозы	Увеличивают глюконеогенез, как непосредственно, так и усиливая эффекты других глюконеогенных гормонов Увеличивают доступность субстратов глюконеогенеза
Периферический метаболизм глюкозы	Уменьшают захват глюкозы мышечной и жировой тканью
Жировая ткань	Усиливают липолиз и высвобождение глицерина и свободных жирных кислот
Соединительная ткань	Избыток подавляет активность фибробластов
Кость	Избыток подавляет образование костной ткани, снижает синтез коллагена, белка и гиалуронидата
Метаболизм кальция	Избыток уменьшает всасывание кальция в ЖКТ (эффект, противоположный витамину D) с развитием вторичного гиперпаратиреоза, увеличивает экскрецию кальция с мочой
Рост	Необходимы для нормального роста Избыток подавляет процесс роста у детей (снижает содержание ГР, соматомедина)
Клетки крови	Избыток приводит к повышению числа циркулирующих гранулоцитов, увеличивая их высвобождение из костного мозга и время полусуществования, уменьшая выход из сосудистого русла и миграцию клеток воспаления Избыток приводит к уменьшению числа лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов в периферической крови
Иммунологические эффекты	Избыток ослабляет процессинг антигенов, снижает выработку антител и нарушает высвобождение эффекторных молекул
Функция сердечно-сосудистой системы	Поддерживают сердечный выброс и сосудистый тонус, усиливают эффект вазоконстрикторов
Функция почек	Поддерживают скорость клубочковой фильтрации Избыток вызывает гипокалиемию
Центральная нервная система	Глюкокортикоиды легко попадают в головной мозг Избыток вызывает эйфорию, раздражительность, депрессию, эмоциональную лабильность Дефицит вызывает апатию, депрессию, раздражительность
Гонады	Избыток угнетает функцию гонад, подавляя секрецию гонадотропина

Транспорт и экскреция гормонов коры надпочечников

Кортизол транспортируется белками:

75% - кортизолсвязывающий глобулин, 15% - альбумин, 10% - в свободной форме. Метаболизируется в печени → почки → экскреция метаболитов и небольших количеств самих гормонов.

Альдостерон

Циркулирует в крови в несвязанном состоянии, разрушается в печени

Нарушения функции коры надпочечников

I. АКТГ-зависимые - вторичные (сохранение нормальной функции альдостерона).

АКТГ-независимые – первичные.

II. Гипофункция коры

Гиперфункция коры

Лабораторные тесты для оценки функции надпочечников

Показатель	Нормальные значения	Условия/ примечания	Клиническое значение
Свободный Кортизол	В 8⁰⁰ 140-690 нмоль/л	Высокая лабильность показателя, влияние стресса За 24 часа до исследования – отменить ГК, Анализ – с 6-8 утра (пик активности) Суточные вариации,	< 138 нмоль/л – НН до 350 нмоль/л - предположительно НН Более 530 нмоль/л – НН исключается
АКТГ	В 8⁰⁰ 4,4-22 пмоль/л	Высокая лабильность показателя, влияние стресса, уровня активности, времени суток	Только кортизолом для определения уровня поражения в сочетании с
Альдостерон	0,145-0,83 нмоль/л	Влияние пола, диеты, положения тела, беременности	При ↓ на фоне гипотензии, ↓ ОЦК и ↑ К - НН

Продолжение таблицы

Свободный кортизол в моче	30-300 нмоль/сут	Вариации от веса, стресса, физической активности, состояния почек	Основной тест диагностики гиперфункции коры
24-часовая экскреция 17-гидрокортикоидов с мочой (17-ОКС)	5,2-13,2 мкмоль/сут	Вариации от веса, стресса, физической активности, состояния почек	Для выявления гиперфункции коры, При гипопункции – не информативен
24-часовая экскреция 17-кетостероидов с мочой (17-КС)	5-17 мг/сутки	Вариации от пола, возраста, веса, стресса, физической активности, состояния почек	Увеличение – при гиперфункции надпочечников. Информативность не высока

Функциональные тесты для выявления избытка кортизола

Показатель	Нормальные значения	Условия проведения	Клиническое значение
Супрессионная проба с дексаметазоном	Низкодозовая	2 мг дексаметазона в 11 часов → кортизол в плазме в 8⁰⁰ следующего утра д. б. менее 40 мкг/л.	Для выявления избытка кортизола в целом. Скрининговый тест
	Высокодозовая	Те же, но прием 8 мг дексаметазона.	Определение уровня нарушения. Болезнь Кушинга – супрессия. Синдром Кушинга - супрессии нет

Ложное отсутствие супрессии - ожирение, депрессия, лечение эстрогенами или противосудорожными препаратами, на фоне сильного стресса перед взятием крови на анализ.

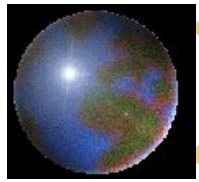
Функциональные тесты для выявления дефицита кортизола

Показатель	Нормальные значения	Условия проведения	Клиническое значение
Синактеновый тест (аналог АКТГ)	↑ до 0,5 мкмоль/л и более	в/в 25 ЕД /5 мл физраствора → через 30 и 60 минут оценивают уровень кортизола в плазме	«золотой стандарт» в диагностике НН, оценивает общую целостность коры
Тест с метопиرون (блокатор конечного этапа биосинтеза кортизола)	Увеличение 17-ОКС не менее, чем в 2-3 раза	Прием метопирона 6 раз в течение суток (суммарная доза 3-4,5 г), последующие 2 дня оценка 17 –ОКС в моче	Интегральный тест оценки функции ГГНС ↑ АКТГ, N 17ОКС – НН ↓АКТГ,↑ 17ОКС -ГГН.

Тест инсулиновой гипогликемии	Увеличение кортизола не менее, чем на 200нмоль/л	Инсулин 0,1 МЕ/кг в/в, определение АКТГ и кортизола в плазме	Оценка состояния ГГНС, реакции на стресс. Диагностика синдрома Кушинга.
-------------------------------------	---	--	--

Влияет: прием ГК, фенобарбитала
(усиливает метаболизм метирапона).

Дефицит кортизола требует точной и немедленной диагностики. Скрининговые тесты не проводятся. Клинические признаки – гипотензия, гипонатриемия, гиперкалиемия, неадекватная реакция на стресс.



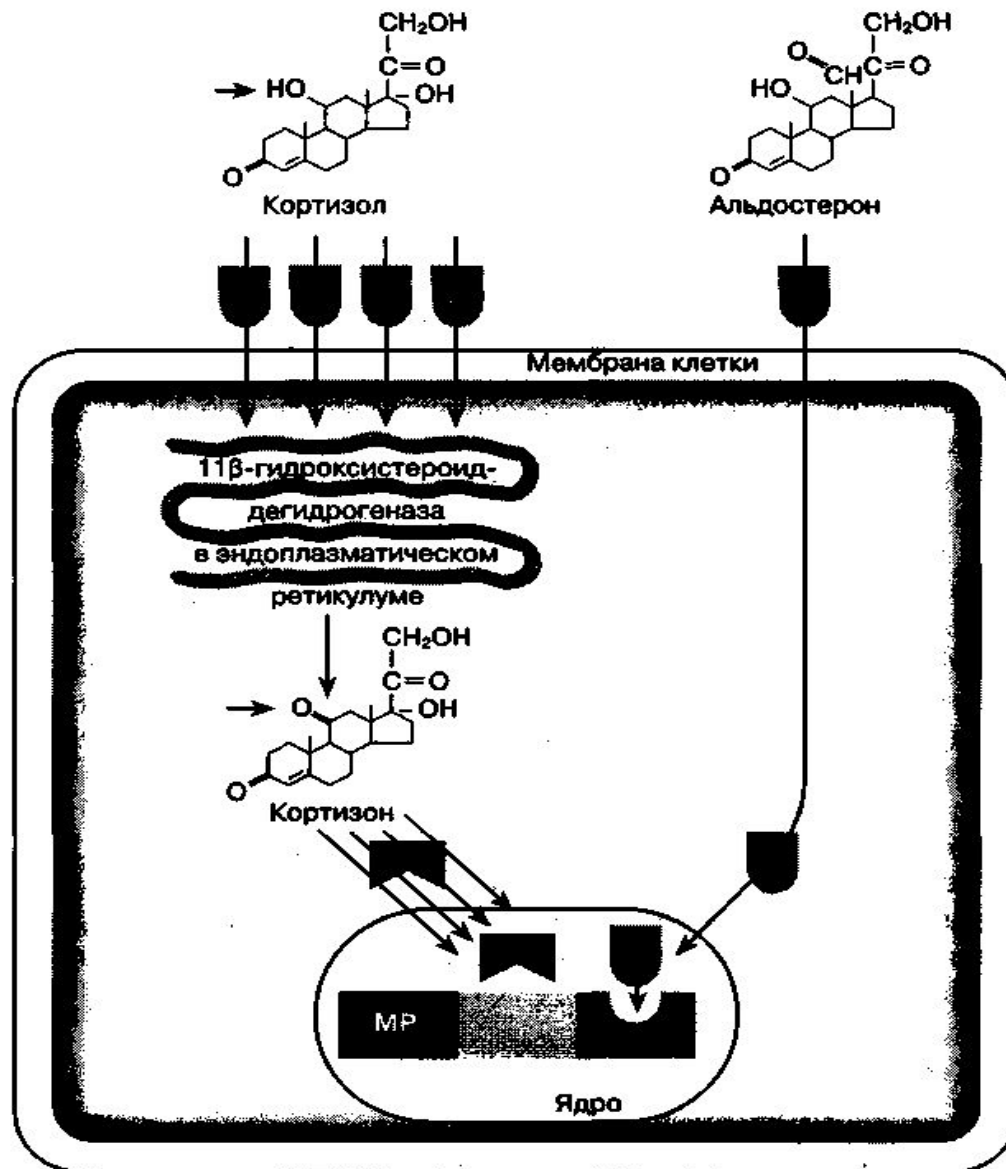
Минералкортикоиды

Альдостерон - циркулирует в крови в несвязанном состоянии, разрушается в печени.

Биологическая функция - стимулирует реабсорбцию натрия в дистальном отделе нефрона и экскрецию К и Н в жидкость почечных канальцев. Конечный результат его действия – обмен трех ионов натрия на 2 иона К и один Н.

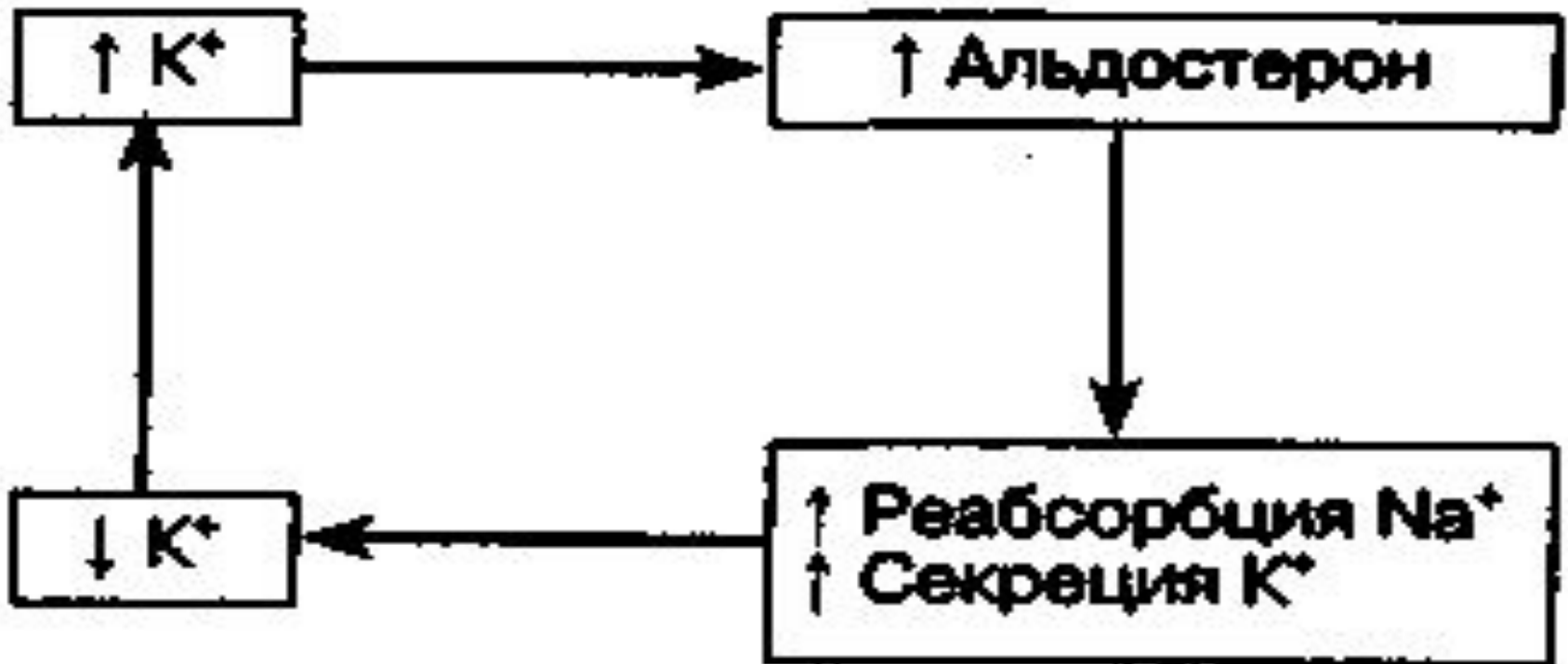
Механизм действия реализуется на уровне ядра, причем ядерный рецептор для альдостерона одинаково чувствителен к кортизолу (при высоких концентрациях кортизола возможен минералкортикоидный эффект!)

Действие альдостерона на клетку.



Регуляция секреции альдостерона

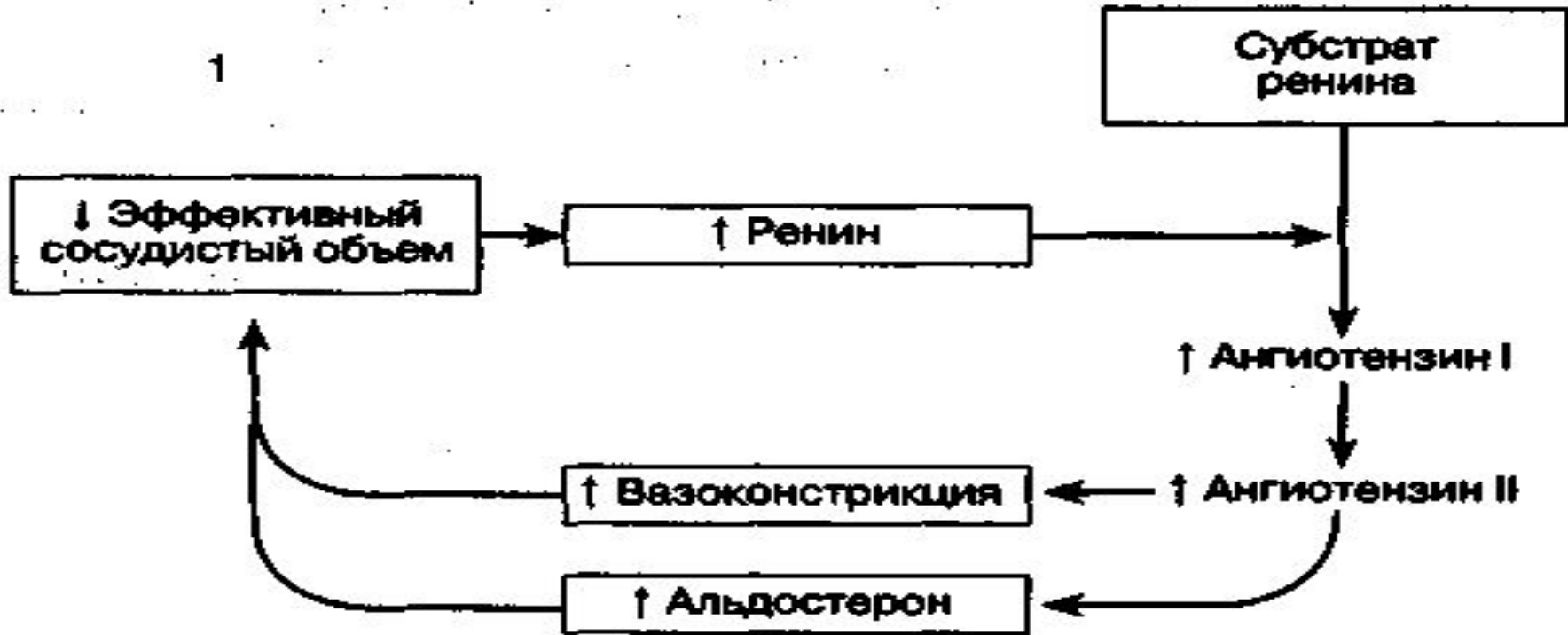
1. Концентрация калия в сыворотке



Механизм не ясен (низкие концентрации не угнетают секрецию альдостерона).

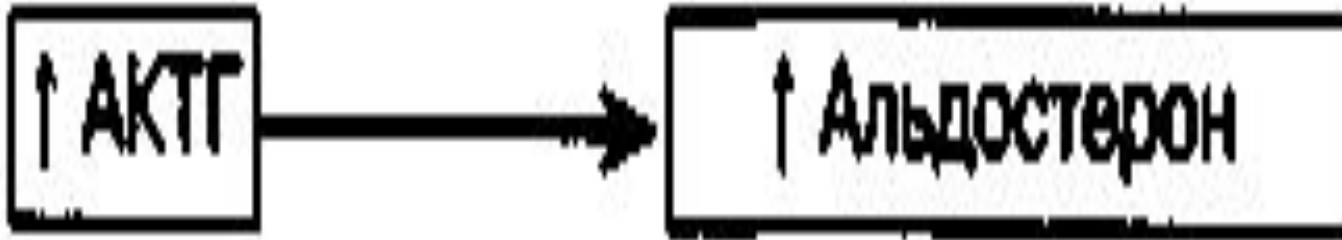
Регуляция секреции альдостерона (продолжение)

2. Ренин-ангиотензиновая система



Регуляция секреции альдостерона (продолжение)

**3. АКТГ – играет относительно
небольшую роль**



Биологические эффекты при нарушении секреции альдостерона

Избыточный синтез альдостерона - гипертензия и гипокалиемия.

Недостаточность альдостерона (обычно наблюдается при дефиците кортизола) - гипотензия, гипонатриемия, гиперкалиемия.



Андрогены надпочечников

- ◆ Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)
- ◆ Дегидроэпиандростерон –сульфат (ДГЭА-С)
- ◆ Андростендион

Вырабатываются в коре. Регуляция – АКТГ. Это слабые андрогены, но в периферических тканях они способны превращаться в сильный андроген – тестостерон. В печени и жировой ткани из них образуется эстрогенное соединение – эстрон.

Биологическая функция адреналовых андрогенов

У маленьких детей содержание адреналовых андрогенов низкое, в раннем пубертатном возрасте - возрастает, в поздней фазе периода полового созревания падает.

У мужчин вклад андрогенов надпочечников в общий андрогеновый пул незначителен, чрезмерная секреция надпочечниковых андрогенов при нормальной функции яичек клинических проявлений не дает.

У женщин – это основной источник андрогенов - поддержание роста волос в подмышечных областях, на лобке, формирование либидо. При избыточной продукции – гирсутизм, при крайней степени гиперпродукции – вирилизация

Оценка андрогенсекретирующей функции надпочечников

ДГЭА-С в сыворотке

ДГЭА в сыворотке

17-КС в моче – женщины (20-40) – 5-14 мг/сут, мужчины – 9-17 мг/сут.

Преимущества ДГЭА-С – высокая концентрация в крови, длинный период полужизни, высокая стабильность

Цель- выявление причин гиперандрогенемии (надпочечникового происхождения - ↑ ДГЭА-С, овариального происхождения - ↓ ДГЭА-С).

Показания - гирсутизм, вирилизация, замедленное половое развитие

Биосинтез гормонов мозгового вещества надпочечников

Катехоламины – группа биогенных аминов, в молекулах которых содержится ядро катехола (диоксифенильное кольцо).

**Образование катехоламинов:
фенилаланин → тирозин →
диоксифенилаланин (ДОФА) →
норадреналин → адреналин**



Метаболизм катехоламинов

Синтез → накопление в гранулах → выделение путем экзоцитоза при стимуляции симпатической нервной системой → циркуляция (слабое связывание с белками плазмы) → экскреция почками (или связывание с симпатическими нервными окончаниями и превращение в неактивные формы – печень, почки).

Основные функции катехоламинов

- Активация системы «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников» в условиях стресса
- Улучшение кровоснабжения сердечной и скелетной мышц
- Утилизация углеводов (стимуляция распада гликогена)
- ·Активация липолиза
- Усиление окисления метаболитов, участвующих в механизмах нервной проводимости
- Стимуляция функциональной деятельности различных органов и систем

Нарушения функции мозгового вещества надпочечников

Гиперфункция – следствие феохромоцитомы. Клинические проявления – гипертензия (составляет 0,5% среди причин гипертензии), сердцебиения, потливость, тремор.

Гипофункция – клинически мало проявляется.

Лабораторные методы диагностики феохромацитомы

- ▶ **Определение адреналина и норадреналина в крови**
- ▶ **Определение адреналина и норадреналина в моче**
- ▶ **Определение продуктов промежуточного метаболизма катехоламинов (метанифринов и норметанефринов) – суточная экскреция в плазме крови**
- ▶ **Определение конечного продукта метаболизма катехоламинов – ванилилминдальной кислоты в моче.**

Оценка экскреции катехоламинов с мочой

Преаналитический этап: исключить из пищи: бананы, ананасы, сыр, крепкий чай, продукты содержащие ванилин. Нельзя принимать антибиотики тетрациклинового ряда, резерпин, седуксен, элениум, адреноблокаторы, ингибиторы МАО. Полный физический и эмоциональный покой.

Норма: адреналин – до 20 мкг/сут, норадреналин – до 90 мкг/сут, *ванилилминдальная кислота* – до 7 мг/сут.

При феохромацитоме увеличивается в десятки раз. *Чувствительность* (*ванилилминдальная кислота*) – 28-56%, *специфичность* 98%.



**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ !!!**

