

# Глюкокортикоидные гормоны


# Препараты глюкокортикоидных гормонов

Применяются в **эндокринологии** для:

- установления диагноза и причины синдрома Кушинга,
- лечения надпочечниковой недостаточности,
- лечения врожденной гиперплазии надпочечников и подострого тиреоидита

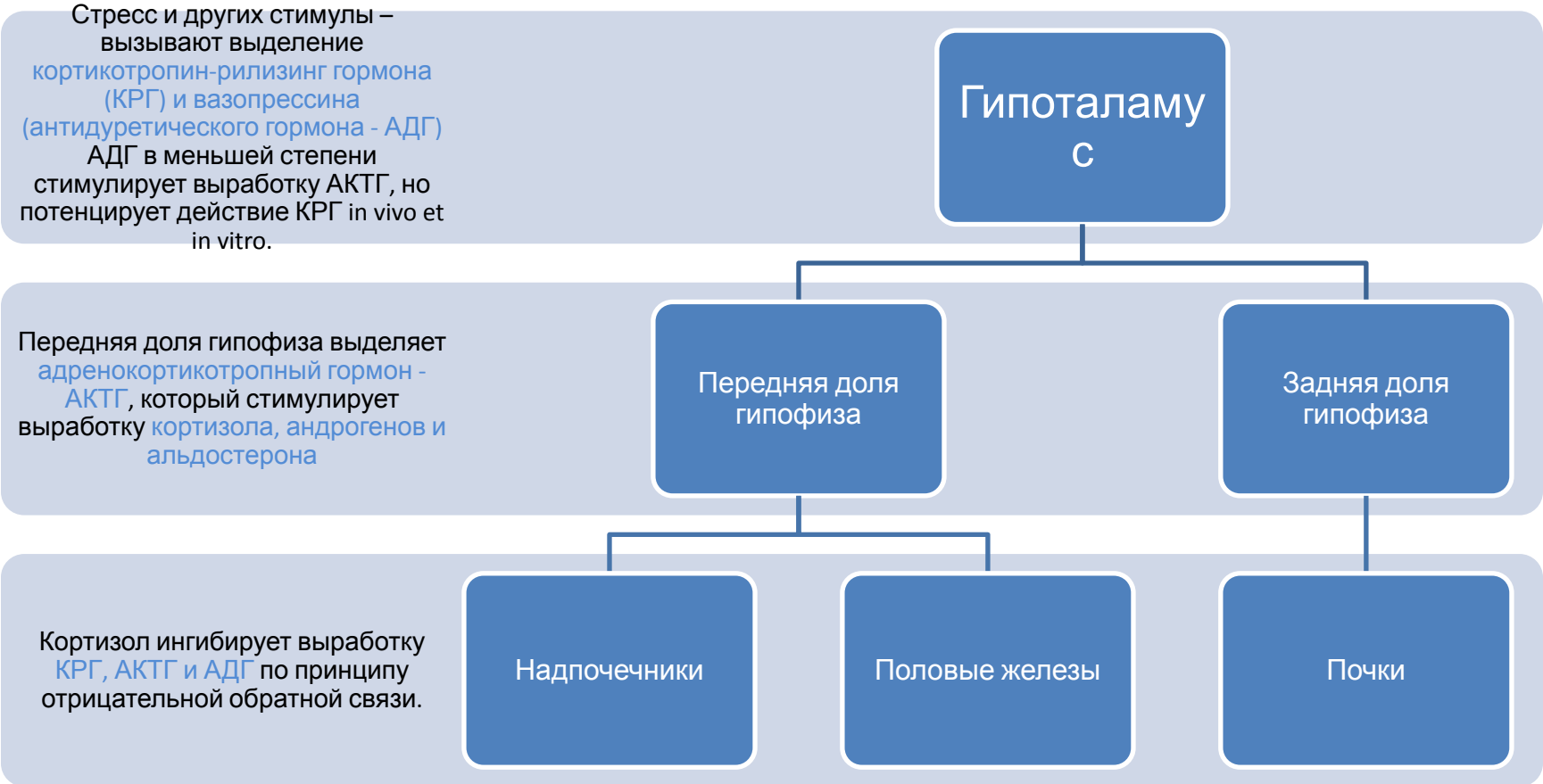
Применяются при в **терапии неотложных и хронических состояний**:

- анафилактический шок
- астма, астматический статус
- волчаночный нефрит, ревматоидный артрит
- профилактика отторжения и подавление отторжения трансплантата
- отек мозга
- опухоли
- заболевания соединительной ткани, тяжелые дерматозы



**Эндогенные  
глюкокортикоиды**

# Секреция АКТГ и кортизола



## Угнетение и стимуляция гипоталамо-гипофизарной оси

### Сон

- Самый высокий уровень кортизола через час после пробуждения
- Самый низкий через час после наступления глубокого сна
- Ритмы секреции АКТГ и кортизола синхронизируются с пиками бодрствования на ЭЭГ с лагом 10 минут

### Пища

- Пища с высоким содержанием аминокислот на завтрак и за час перед сном повышает содержание кортизола в сыворотке

### Пероральное и местное применение глюкокортикоидов (ГК)

- Подавление синтеза АКТГ и кортизола при:
- пероральном приеме ГК 20 мг в пересчете на преднизолон на срок более трех недель
- при назначении содержащих ГК мазей на площади тела более 10 %, в особенности с окклюзионной повязкой и с включением кожи области лба

# Связь секреции кортизола и антидиуретического гормона



## Циркадный ритм секреции кортизола

1) Эндogenous водители ритма синхронизируют активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники с солнечным днем и ритмами сна и бодрствования.

2) Циркадный ритм устанавливается в течение первого года жизни и закрепляется к трем годам.

3) Сбой ритма происходит при длительных перелетах и корректируется назначением **Мелатонина** за день до и через день после перелета

Поступление света на фоточувствительные клетки ганглиев сетчатки, не вовлеченные в передачу зрительной информации



Передача импульсов по ретино-офтальмическому пути в хиазматическое ядро



Активация транскрипции гена period protein 1 – осциллятора, регулирующего выделение ПОМК, АКТГ и АДГ

## Другие механизмы регуляции синтеза кортизола

### Стресс

- Острый физический или психологический стресс активирует выработку кортиколиберина и АДГ. Ответ на стресс дозозависим и при предшествующей терапии глюкокортикоидами снижается, возникая только в ответ на высокие дозы

### Лихорадка

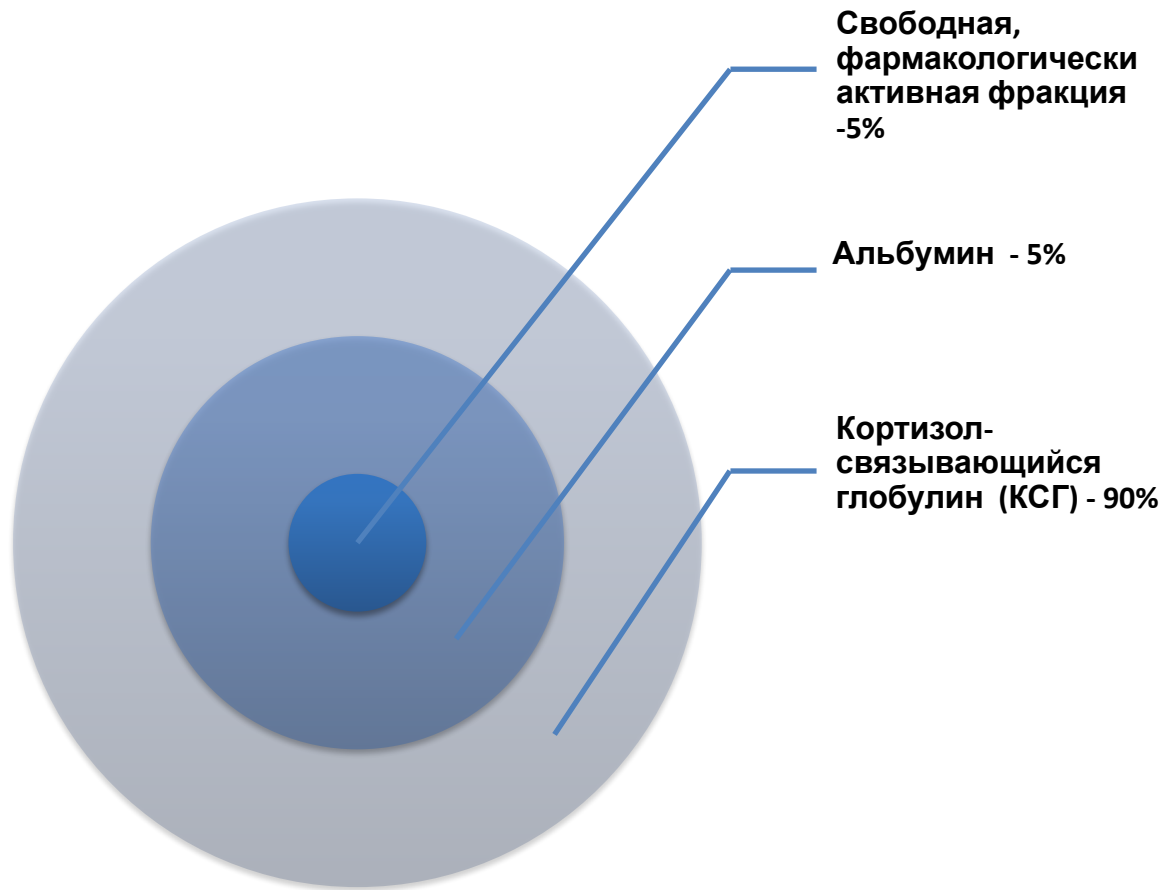
- Контакт мононуклеарных лимфоцитов с бактериальными эндотоксинами вызывает выработку интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-6, которые повышают выработку КРГ в гипоталамусе.
- ИЛ-6 потенцирует ответ оси на воспаление.
- ИЛ-2 стимулирует выработку и секрецию АКТГ.
- Фактор некроза опухолей прямо стимулирует выработку АКТГ.

### Пероральное и местное применение глюкокортикоидов (ГК)

- ГК ингибируют синтез и секрецию АКТГ,
- транскрипцию гена проопиомеланокортина (ПОМК) и гена рецептора КРГ,
- снижают количество РНК АДГ и КРГ в гипоталамусе,
- блокируют стимулирующий эффект КРГ и АДГ на секрецию АКТГ в гипофизе и синтез ПОМК



# Фракции кортизола в плазме

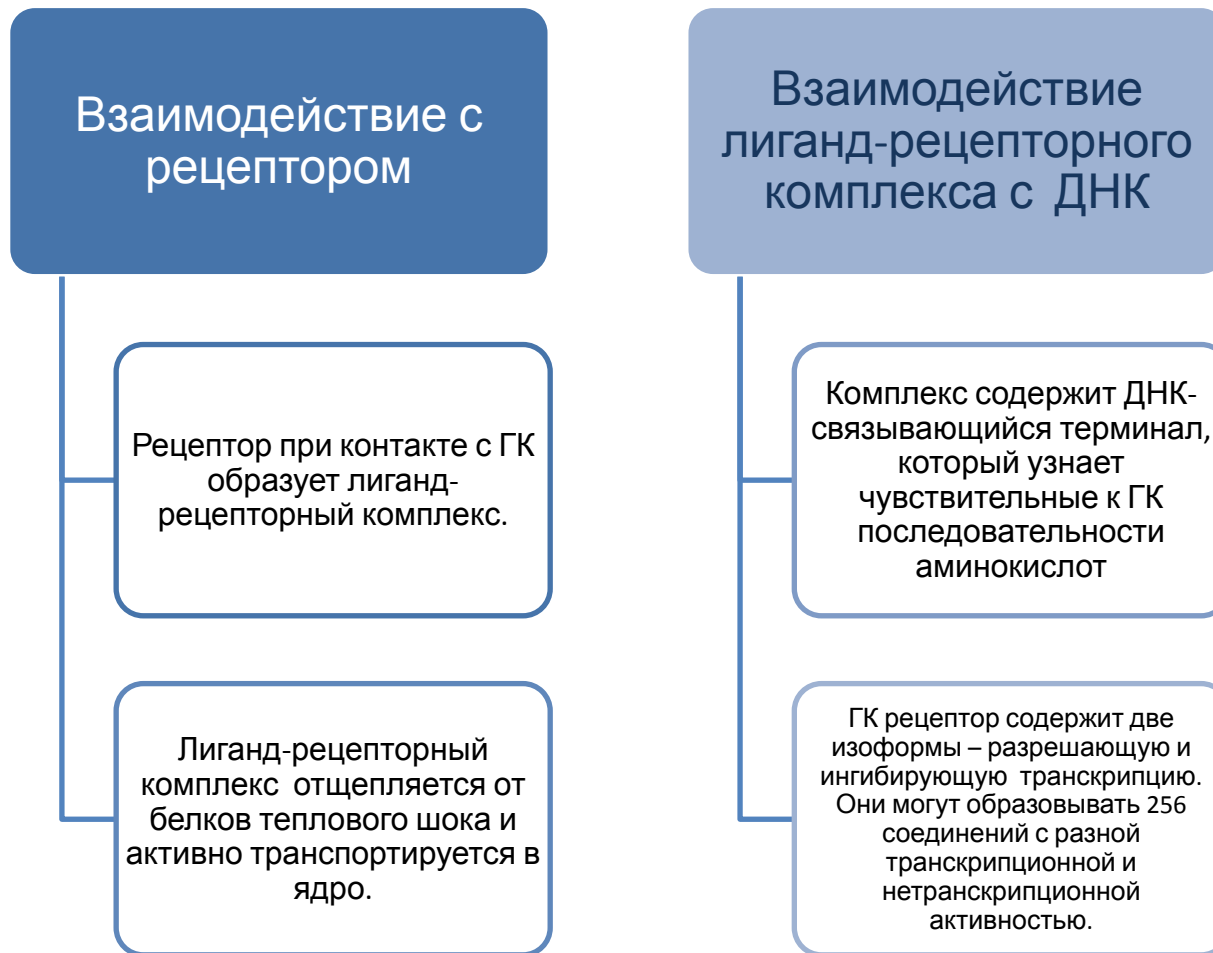


# Кортизол и кортизол-связывающий белок (КСГ). Фармакокинетика кортизола

- Насыщение КСГ происходит при содержании кортизола в плазме на уровне 20 – 30 мкг/децилитр, после чего начинается резкое увеличение активной фракции
- Уровень КСГ повышается при беременности, назначении эстрогенов, гипертиреозидизме, снижается при гипотиреозидизме, генетических нарушениях и белковом голодании.
- 1% кортизола выводится неизменным,
- 20% - трансформируются из кортизола в кортизон 11-гидроксистероид дегидрогеназой в почках и тканях с рецепторами минералкортикоидов
- 1/3 выделяется с мочой в виде дигидроксикетоновых метаболитов и определяется как 17-гидроксистероиды
- Многие метаболиты соединяются с глюкуроновой кислотой и удаляются с мочой

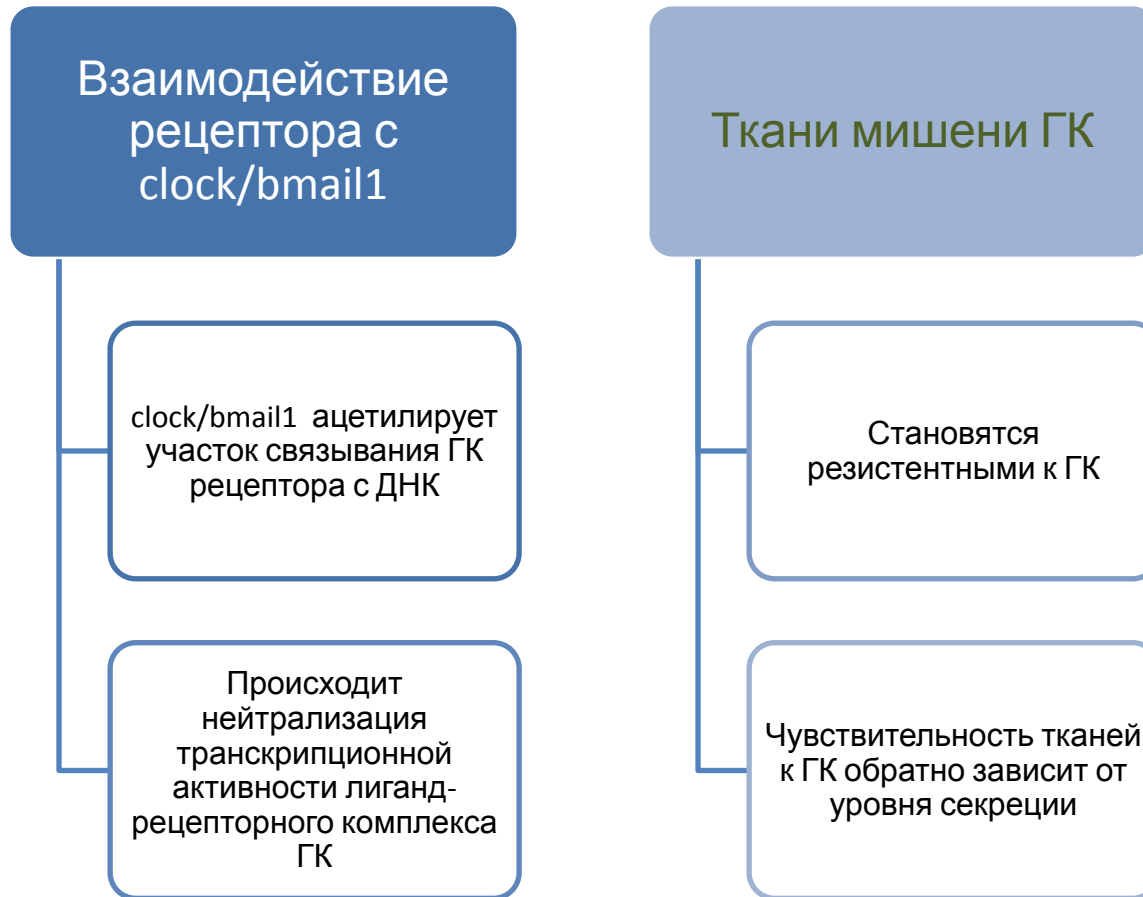
# Действие кортизола

## Механизм транскрипционной активности



# Действие кортизола

## Механизм реализации обратной связи



**Clock/bmail1 - фактор транскрипции, определяющий циркадный ритм выделения кортизол-релизинг гормона. Присутствует в супрахиазмальном ядре гипоталамуса и в тканях.**

# Метаболический эффект

- Необходимы для и стимулируют глюконеогенез и синтез гликогена натошак
- Активируют фосфоэтилпируват карбоксикиназу, глюкозо 6 фосфатазу, гликогенсинтетазу и выход аминокислот при катаболизме мышц
- Повышают уровень сывороточной глюкозы, тормозя захват глюкозы тканями
- Повышают выброс инсулина, что стимулирует липогенез и ингибирует липолиз в разной степени в разных тканях, что приводит к общему увеличению жировых отложений и повышению уровня жирных кислот и глицерола в сыворотке

# Катаболический и антианаболический эффект

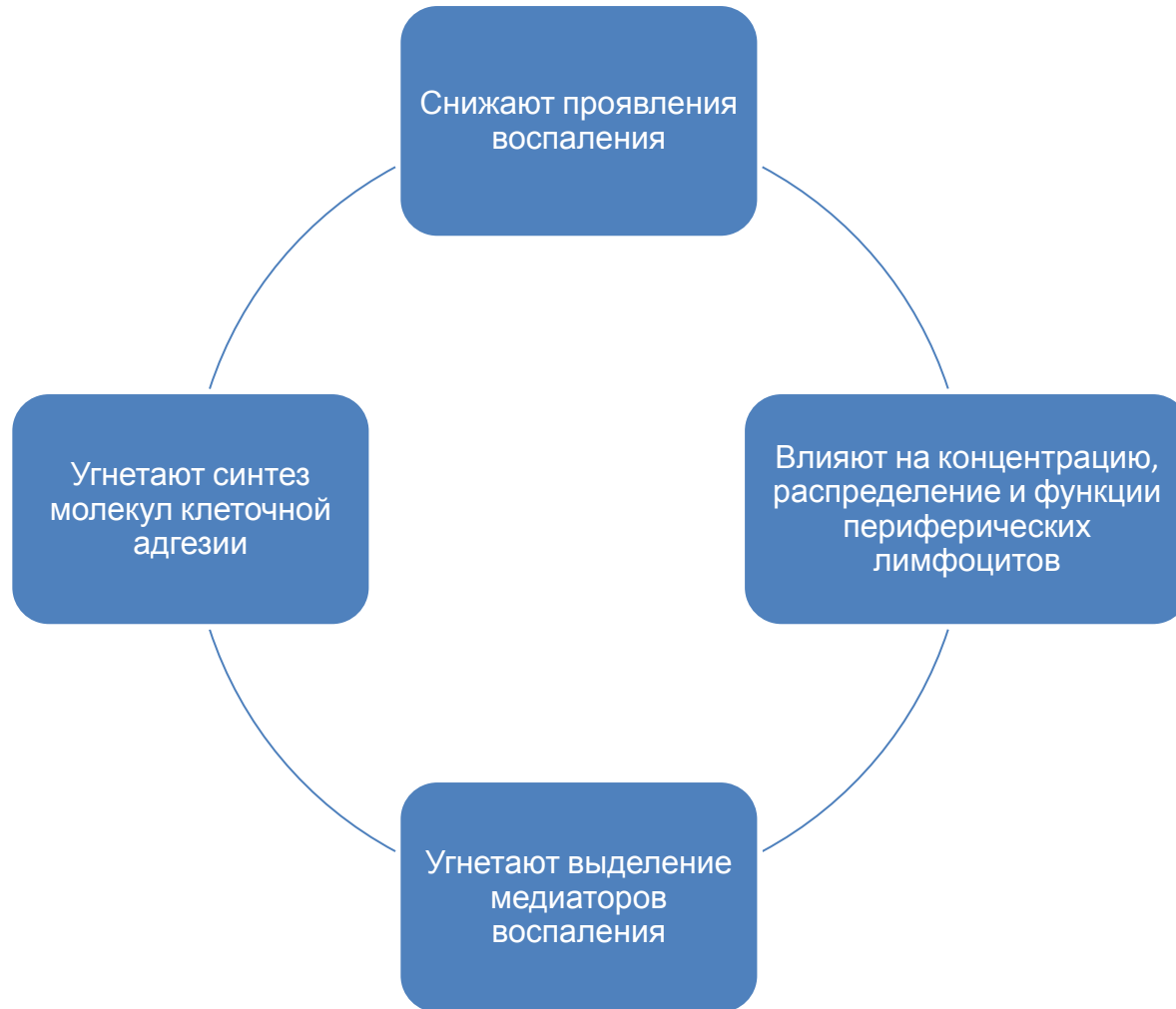
Хотя ГК стимулируют синтез РНК и белка в печени,

они оказывают катаболическое действие на жировую, лимфатическую, мышечную, соединительную ткани и кожу

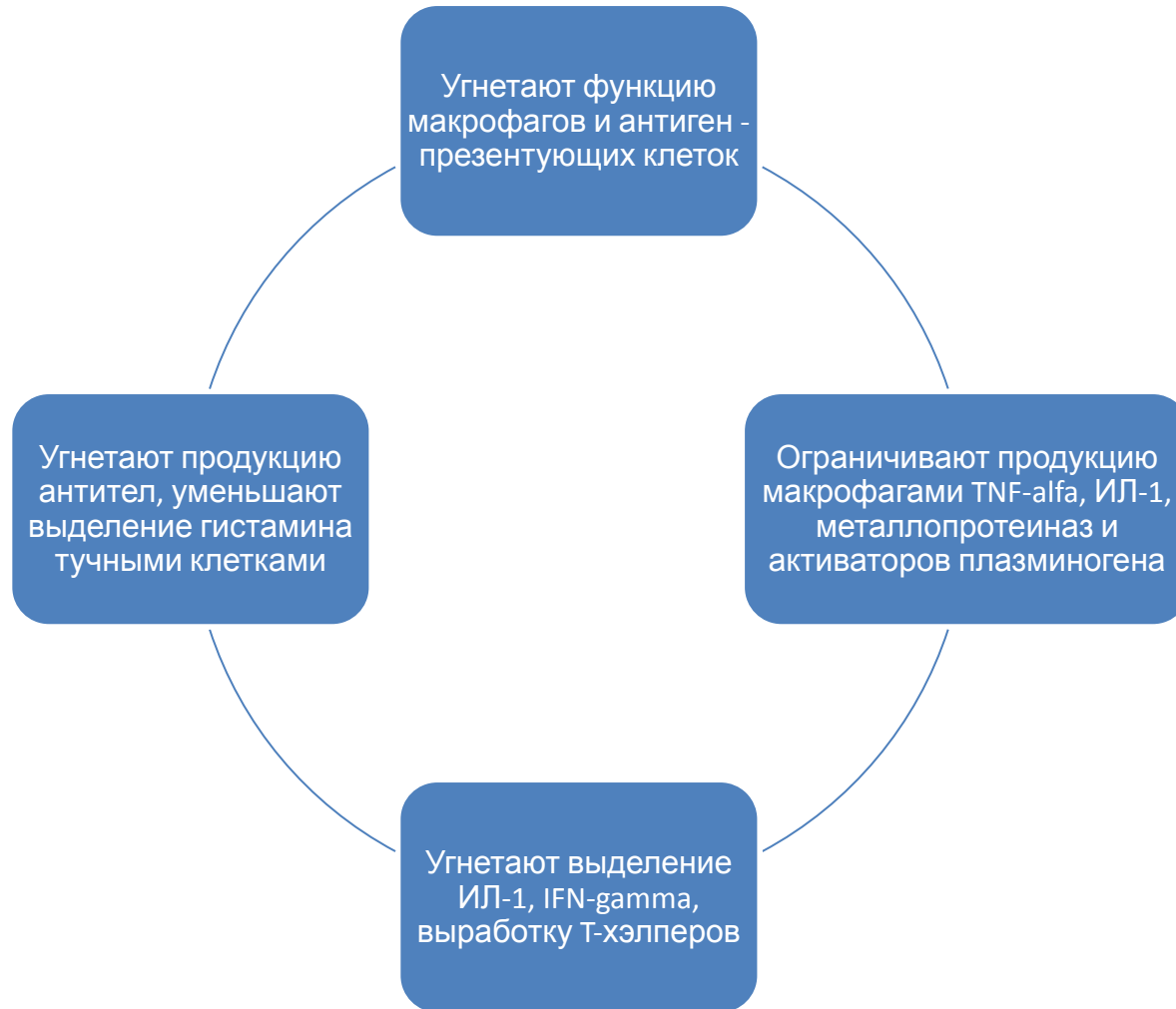
вызывают остеопороз и замедление роста у детей.

Нефизиологические уровни ГК вызывают мышечную слабость, приводят к снижению мышечной массы, потере эластичности  
мышц

# Противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект



# Противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект



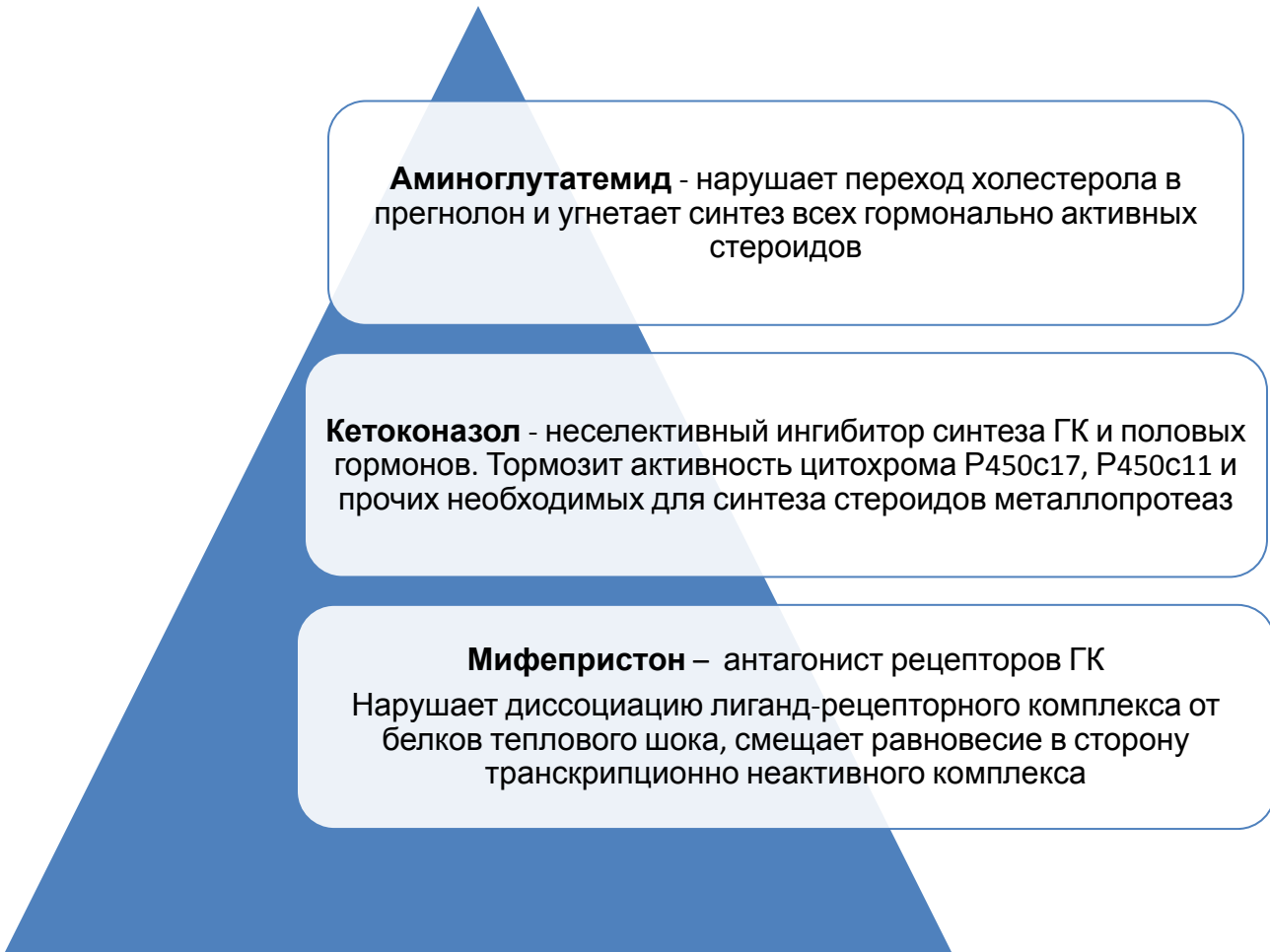


# Другие эффекты

- Угнетают альфа-ритм, вызывают депрессию при снижении уровня ГК в плазме. Высокие уровни ГК провоцируют бессонницу и эйфорию. Могут повышать внутричерепное давление
- При пероральном приеме снижают выделение АКТГ, ТТГ, соматотропина и лютеинизирующего гормона
- Вызывают остеопороз, действуют как антагонисты витамина Д
- Увеличивают количество тромбоцитов и эритроцитов
- Дефицит глюкокортикоидов вызывает снижение клубочковой фильтрации
- Влияют на развитие легких плода, в частности на развитие сурфактанта
- Обеспечивают перmissive действие в отношении симпатической системы

# Антагонисты глюкокортикоидов

## Механизмы действия



**Аминоглутатемид** - нарушает переход холестерина в прегнолон и угнетает синтез всех гормонально активных стероидов

**Кетоконазол** - неселективный ингибитор синтеза ГК и половых гормонов. Тормозит активность цитохрома P450c17, P450c11 и прочих необходимых для синтеза стероидов металлопротеаз

**Мифепристон** – антагонист рецепторов ГК  
Нарушает диссоциацию лиганд-рецепторного комплекса от белков теплового шока, смещает равновесие в сторону транскрипционно неактивного комплекса

# Основные и побочные действия глюкокортикоидных гормонов

Основной эффект	Побочный эффект
Снижение воспалительного и иммунного ответа	Повышение восприимчивости к инфекциям, обострение хронических инфекций, реактивация туберкулеза, микозы
Повышение отложения гликогена Стимуляция глюконеогенеза Повышение уровня глюкозы в плазме	Стероидный диабет
Уменьшение утилизации глюкозы Повышение катаболизма белка	Нарушение роста у детей, истощение у взрослых
Повышение катаболизма кости	Остеопороз
Эйфория, депрессия, нарушение ритмов сна и бодрствования	Психоз
Нарушение синтеза физиологических и воспалительных простагландинов	Нарушение вязкости слизи желудка, стероидная язва
Связывание с минералкортикоидным рецептором, задержка натрия, воды, повышение экскреции калия	Отеки Гипертензия Мышечная слабость Гипокалиемия