



# **Общая этиология и общий патогенез эндокринопатий**

***Кафедра патофизиологии***

**Цель лекции:** Систематизировать современные представления об основных формах эндокринопатий, причинах и механизмах их развития.

**Содержание лекции:**

- Типы структуры нейроэндокринной системы;
- Образование гормонов, их транспорт и виды действия на клетки-мишени;
- Механизмы гашения гормонального сигнала;
- Этиопатогенез основных форм эндокринопатий;
- Регуляторные пептиды;
- Виды апудопатий, их примеры;
- Адаптация и стресс;
- Механизмы адаптационного синдрома;
- Стресс-лимитирующие системы.

# Классификация гормонов по химическому строению

- **производные аминокислот** ( $T_3, T_4$ , адреналин, норадреналин);
- **стероиды** (гормоны коры надпочечников и половых желез);
- **пептиды и белки** (инсулин, тропные гормоны гипофиза и др.);
- **простагландины**

# Типы структуры нейроэндокринной системы

- I - (**церебропитуитарный**) включает пять звеньев: **кора** ▶ **подкорка (гипоталамус)** ▶ **гипофиз (тропные гормоны)** ▶ **периферическая железа** ▶ **периферические клетки-мишени**. *Нейросекреторные клетки гипоталамуса занимают промежуточное положение между нервными и эндокринными, а их нейросекреты — между медиаторами и гормонами.*
- II — **гипофизнезависимый** ☞ Отсутствует промежуточное аденогипофизарное звено регуляции и последняя осуществляется парагипофизарно, главным образом, **через секреторное, сосудистое и трофическое влияние нервной системы на периферические железы.**

# Этапы образования и превращения гормона

- Биосинтез гормона;
- Секреция, т.е. выделение из эндокринной клетки;
- Транспорт кровью к периферическим тканям;
- Распознавание гормонального сигнала клетками-мишенями;
- Трансдукция (перевод) гормонального сигнала в биологический ответ;
- Гашение гормонального сигнала.

# Транспорт гормонов

*Большинство гормонов образуют комплексные соединения с белками плазмы.*

**Часть белков**  **специфические транспортные протеины (транскортин), часть**  **неспецифические (γ-глобулины). Часть гормонов связана в крови с эритроцитами.**

## **Значение образования связанных форм:**

- **Предохраняет организм от избыточного накопления в крови (и влияния на ткани) свободных гормонов;**
- **Связанная форма гормона является его физиологическим резервом;**
- **Связывание с белками защищает гормон от разрушения ферментами;**
- **Комплексирование с белками препятствует фильтрации низкомолекулярных гормонов через почечные клубочки.**

# Виды действия гормонов на ткани-мишени

- **Метаболическое действие;**
- **Морфогенетическое действие** – влияние на процессы формообразования, дифференцировки и роста структурных элементов;
- **Кинетическое действие** – способность гормона запускать деятельность эффектора, включать реализацию определенной функции (окситоцин → сокращение мускулатуры матки);
- **Корректирующее действие**- изменение деятельности органов или процессов, которые происходят и в отсутствие гормона (адреналин → ЧСС);
- **Реактогенное действие** – способность менять реактивность ткани к действию того же гормона, других гормонов или медиаторов (Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> усиливают эффекты катехоламинов).

# Механизмы гашения гормонального сигнала

- ↓ биосинтетической и секреторной активности самих гормон-продуцирующих клеток;
- Разрушение (катаболизм) части выделенных гормонов;
- Инактивация гормонов путем дезаминирования и метилирования в печени (в процессе инактивации связываются с глюкуроновой кислотой → ↑ водорастворимость и выделение через почки);
- Часть гормонов поступает в желчь и выводится через кишечник;
- Образуются ингибиторы и антитела тормозящие эффект;
- ↓ активности гормонального сигнала достигается в результате секреции контррегуляторных гормонов;
- Десенситизация тканей при длительно повышенном уровне гормона в крови;
- Торможение секреции по принципу обратной связи.

# Этиопатогенез основных форм эндокринопатий

*Три основных патогенетических  
варианта эндокринопатий:*

- **нарушения центральной регуляции** функций периферических эндокринных желез;
- **первичные нарушения** гормонообразования в периферических железах;
- **внежелезистые нарушения** (транспорта, рецепции гормонов, пострецепторных процессов и др.).

# Нарушения центральной регуляции

- Могут быть вызваны механическими повреждениями, воспалением, расстройствами кровообращения, опухолями и другими неспецифическими патогенными воздействиями, которые вовлекают в патологический процесс и кору больших полушарий и подкорковые структуры.
- Специфическими для кортикального генеза эндокринных нарушений являются расстройства ВНД в виде психозов, неврозов, нервно-психических стрессорных состояний различного рода.

# Первичные нарушения функции периферических эндокринных желез

- Повреждения желез **опухолью**.
- Могут быть обусловлены врожденными дефектами развития желез или их **атрофией** ➡ может быть вызвана склеротическим процессом, хроническим воспалением, возрастной инволюцией, длительным лечением экзогенными гормонами, гормонально-активной опухолью парной железы. В основе повреждения и атрофии железы могут лежать аутоиммунные процессы.
- **Инфекции**
- Образование гормонов может быть нарушено ➡
  - в связи с наследственными **дефектами ферментов**, необходимых для их синтеза, или инактивацией (блокадой) их.
  - в связи с **дефицитом субстратов**, входящих в их состав (например, йода).
- Причиной эндокринопатии может быть **истощение биосинтеза гормонов** в результате длительной стимуляции желез и ее гиперфункции.

# Внежелезистые формы эндокринных расстройств

- При ↓↑ способности белков плазмы связывать гормоны;
- Инактивация циркулирующих гормонов;
- Нарушения рецепции гормона в клетках-мишенях (на поверхности или внутри клетки). Следствие генетически обусловленного отсутствия или малочисленности рецепторов, дефекта их структуры, конкурентной блокады рецепторов «антигормонами» и др.
- Антитела могут быть направлены к различным частям рецептора и вызывать разные нарушения: блокировать механизм «узнавания» гормона; связываться с активным центром рецептора и имитировать гиперфункцию железы; приводить к образованию комплексов «рецептор-антитело», активирующих факторы системы комплемента, повреждающих рецептор;
- Нарушения пермиссивного «посреднического» действия гормонов (Т4-СТГ);
- Нарушения метаболизма гормонов (гепатит, гепатоз).



**Причины и механизмы эндокринных расстройств отличаются очень большим разнообразием.**

***Далеко не всегда в основе этих расстройств лежит недостаточная или избыточная продукция соответствующих гормонов, но всегда  неадекватность их периферических эффектов в клетках-мишенях, приводящая к сложному переплетению метаболических, структурных и физиологических нарушений.***

# Регуляторные пептиды

- Это биологически активные вещества, синтезируемые различными по происхождению клетками организма и участвующие в регуляции различных функций.
- В онтогенезе регуляторные пептиды появились значительно раньше «классических» гормонов, т.е. до обособления специализированных эндокринных желез.
- Источником регуляторных пептидов служат одиночные гормон-продуцирующие клетки, образующие иногда небольшие скопления.

# Синаптические механизмы действия пептидов

Выражаются в нейромедиаторной или нейромодуляторной функции

- Некоторые пептиды выполняют функцию **нейротрансмиттера** через пептидергические рецепторы, имеющиеся на нейронах. В отличие от «классических» нейротрансмиттеров (НА, серотонина, допамина) пептиды характеризуются **высокой аффинностью рецепторов и продолжительным действием** в связи с отсутствием ферментных систем инактивации и обратного депонирования.
- **Нейромодулятор** не вызывает самостоятельного физиологического эффекта на постсинаптической мембране, но модифицирует реакцию клетки на нейромедиатор.

# Внесинаптическое действие пептидов

- 1. Паракринное действие** → осуществляется в зонах межклеточного контакта (соматостатин, выделяемый поджелудочной железой выполняет паракринную функцию в контроле секреции инсулина и глюкагона  $\beta$ - и  $\alpha$ -клетками железы) .
- 2. Нейроэндокринное действие** → через выделение пептида в кровяное русло и его влияние на клетку-эффектор (соматостатин гипоталамуса).
- 3. Эндокринное действие** → Пептиды выделяются в кровоток и действуют как дистантные регуляторы (установлено наличие обособленных рецепторов).

# Функции регуляторных пептидов

1. **Боль.** Влияют на формирование боли как сложного психофизиологического состояния организма (субстанция Р, соматостатин, ВИП и др).
2. **Память, обучение, поведение.** Установлено влияние пептидов на пищевое поведение. ВИП оказывает снотворное, гипотензивное и бронхолитическое действие. Опиоидные пептиды влияют на эмоциональные реакции.
3. **Вегетативные функции.** Многие участвуют в контроле уровня АД (ВИП, кальцитонин, атриопептид).
4. **Стресс.** Ряд нейропептидов (опиоидные, пролактин, пептиды эпифиза) относят к антистрессорной системе (ограничивают развитие стресса).
5. **Влияние на иммунную систему.** Доказана способность пептидов модулировать иммунные ответы.

# «APUD- система»

- Е. Пирс (1976) обосновал теорию существования в организме специализированной нейроэндокринной клеточной системы (APUD-системы). Входящие в нее клетки → **апудоциты**.
- По характеру функций БАВ системы делят на:
  - - соединения, выполняющие **строго определенные конкретные функции** (инсулин, глюкагон, АКТГ, СТГ, мелатонин и др.);
  - - соединения **с многообразными функциями** (серотонин, катехоламины и др.).

***При патологии развивается симптоматика эндокринного заболевания, соответствующая профилю секретлируемых гормонов.***

# Виды апудопатий

**Апудопатии** – заболевания, связанные с нарушением структуры и функции апудоцитов и выражающиеся в определенных клинических синдромах.

Различают:

По происхождению: **первичные и вторичные;**

По распространенности: **множественные и солитарные;**

По функциональному признаку: **гипер-, гипо и дисфункциональные формы** (при множественных апудопатиях).

# Гастронома

- *Апудома из клеток, продуцирующих **гастрин** (чаще локализуется в поджелудочной железе, а также в ДПК), который стимулирует выделение большого количества желудочного сока с высокой кислотностью и переваривающей силой.*
- **Проявляется развитием *ульцерогенного синдрома Золлингера –Эллисона* (быстроразвивающееся язвенное поражение, чаще ДПК, боли в эпигастрии, язвенные кровотечения).**

# Примеры АПУДом

- **Кортикотропинома** – апудома, развивающаяся из апудобластов ЖКТ и проявляющаяся эктопической гиперпродукцией АКТГ и развитием синдрома Иценко-Кушинга.
- **ВИПома**- опухоль из клеток, секретирующих вазоактивный интестинальный пептид. Локализуется в ДПК или поджелудочной железе. Проявляется развитием водной диареи и обезвоживанием, а также расстройством обмена электролитов (синдром Вернера-Моррисона или эндокринная холера).

# Примеры АПУДом

- **Соматостатинома** – опухоль из клеток кишечника или островковой ткани поджелудочной железы, продуцирующих **соматостатин**.
- Характеризуется клиническим синдромом, включающим сахарный диабет, желчекаменную болезнь, гипохлоргидрию, стеаторею, анемию.
- Диагностируется по ↑ концентрации соматостатина в плазме крови.

# Примеры АПУДом

- **Глюкагеномы** (>100) – злокачественные гормональноактивные опухоли, локализующиеся преимущественно в хвосте поджелудочной железы.  
**Глюкагенома приводит к развитию диабетическо-дерматитного синдрома**  признаки умеренно выраженного сахарного диабета (вследствие гиперглюкагонемии) и изменения кожи в виде мигрирующей некролитической эритемы. Развивается глоссит, стоматит, анемия, похудание.
- У детей нередко судороги, периодами апноэ, иногда коматозное состояние.

# Адаптация

- **Адаптационный процесс** – общая реакция организма на действие чрезвычайного для него фактора внешней или внутренней среды, характеризующаяся *стадийными специфическими* и **неспецифическими** изменениями жизнедеятельности, обеспечивающая повышение резистентности организма к воздействию на него фактору и как следствие – приспособляемости его к меняющимся условиям существования.

# Стресс

- Это генерализованная **неспецифическая** реакция организма, возникающая под действием различных факторов необычного характера, силы и / или длительности.
- Стресс **предшествует развитию стадии устойчивой резистентности** адаптационного синдрома и является важным фактором, вызывающим формирование этой стадии.
- Стресс-реакция является **обязательным звеном механизма срочной адаптации организма** к действию любого чрезвычайного фактора.

# Общий механизм адаптационного синдрома на стадии повышенной устойчивости



# Изменения в организме при стрессе на стадии повышенной резистентности



# Изменения в организме при стрессе на стадии истощения



# Стресс-лимитирующие системы

- **Опиоидергическая система** (нейроны в гипоталамусе,  $\beta$ -эндорфин, энкефалины).
- **ГАМК-ергическая и серотонинергическая системы** (оказывают тормозящее влияние на реакции ЦНС при стрессе).
- **Системы локальной регуляции адениннуклеотидов, простагландинов, антиоксидантов,** сдерживающих разрушительные процессы в тканях.
- **НО-ергическая система** (НО-нейроны стриатума, среднего мозга, гипоталамуса) ограничивает активацию САС и периферических звеньев, ответственных за развитие стресс-реакции.