



Андижанский государственный медицинский институт

Тема-1: Вступление. Теоретические основы
клинической эндокринологии.

Lecture_1
**Introduction. Theoretical foundations of clinical
endocrinology.**

Лектор: Айсачева Мафтунабону

План лекции

Введение

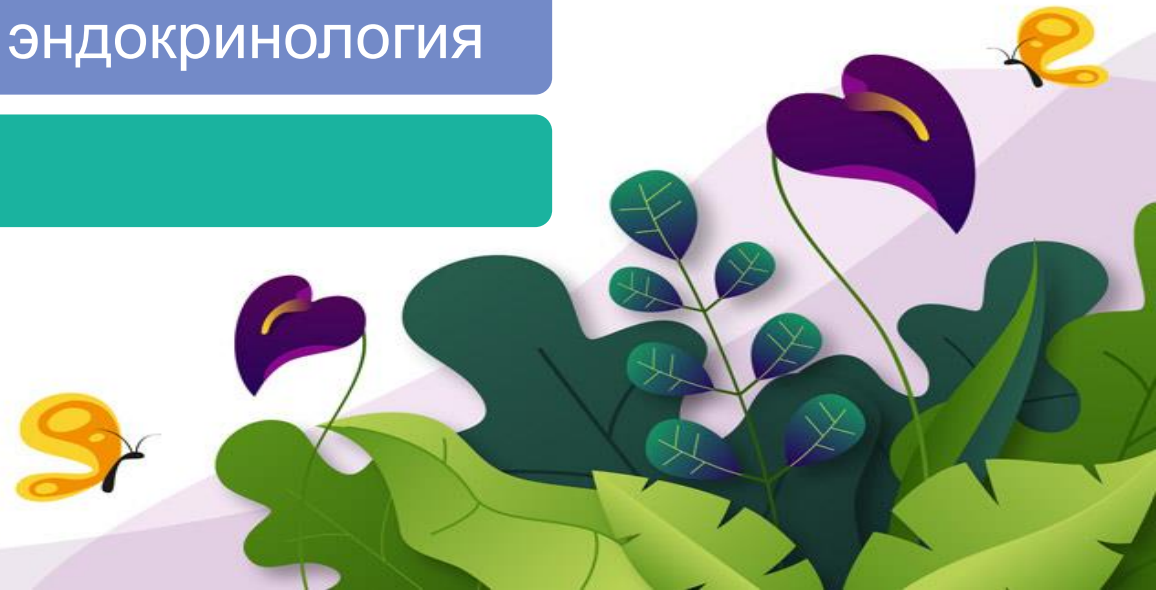
1. Резистентность к гормонам

2. Адренорецепторы, их стимуляторы и блокаторы

3. Генетика эндокринных болезней

4. Молекулярная биология и клиническая эндокринология

5. Литература:



Введение в эндокринологию

Эндокринология — область медицины, изучающая процессы биосинтеза и механизмы действия гормонов, этиологию, патогенез и клинические проявления как собственно эндокринных заболеваний, так и нарушений деятельности эндокринной системы при другой патологии. В более широком понимании эндокринология является наукой о гуморальной интегративной системе организма. Достаточно сказать, что каждая пятая Нобелевская премия по медицине присуждалась за работы в области эндокринологии.



Заболевания эндокринной системы, бесспорно, относятся к числу социально значимых. Распространенность эндокринных заболеваний в популяции чрезвычайно высока. Достаточно сказать, что в разных странах от 5 до 10 % взрослого населения страдают сахарным диабетом, от 10 до 50 % имеют узловые образования в щитовидной железе, от 5 до 30 % страдают ожирением.

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА



Резистентность к гормонам

Общие сведения

Ранее считали, что гормоны влияют только на клетки-мишени, удаленные от эндокринных желез (эндокринный механизм действия гормонов). Сейчас известно, что гормоны могут действовать на соседние клетки эндокринной железы (паракринный механизм) и даже на клетки, где они сами вырабатываются (аутокринный механизм). Резистентными к гормону могут быть любая из клеток мишеней или все эти клетки.

Формы резистентности к гормонам.

Принято различать три формы резистентности: пререцепторную (вызванную факторами, присутствующими в крови), рецепторную (обусловленную нарушениями связывания гормона с рецептором) и пострецепторную (обусловленную нарушениями внутриклеточной передачи сигнала, возникающего при связывании гормона с рецептором). Эта классификация слишком схематична и, более того, неверна, так как присутствующие в крови факторы способны влиять как на функцию рецепторов, так и на пострецепторные процессы. Мы предлагаем иную классификацию, согласно которой нарушения чувствительности к гормонам могут быть разделены на внутренние и внешние.

Внутренние, или первичные

Нарушения вызваны генетическими дефектами клеток-мишеней и сохраняются при культивировании этих клеток *in vitro*. Примером может служить инсулинорезистентность, обусловленная точечными мутациями гена рецептора инсулина. Обнаружено около 30 разных мутаций, которые нарушают связывание инсулина с рецептором, интернализацию гормон-рецепторного комплекса, аутофосфорилирование бета-субъединицы рецептора или фосфорилирование других белковых субстратов.

Внешние, или вторичные

Нарушения обусловлены факторами, присутствующими в крови, исчезают после удаления этих факторов и не воспроизводятся *in vitro*. В качестве примера опять приведем некоторые формы инсулинорезистентности. К внешним факторам, ослабляющим действие инсулина, относятся: избыток контринсулярных гормонов, аутоантитела, блокирующие рецепторы инсулина, уремия.

Приобретенная инсулинорезистентность при ожирении и инсулинонезависимом сахарном диабете чаще всего вызвана именно внешними факторами. На это указывает восстановление чувствительности к инсулину после диетотерапии и медикаментозного лечения.



За последнее десятилетие удалось локализовать и клонировать гены почти всех известных гормонов и факторов роста, их рецепторов и отдельных структурных звеньев пострецепторных сигнальных механизмов (см. табл. 2.2). Были открыты три универсальных механизма внутриклеточной передачи сигналов пептидных гормонов и доказано существование семейств рецепторов гормонов.

I. Внутриклеточная передача сигналов пептидных гормонов

Аутофосфорилирование рецептора по остаткам тирозина (так называемая тирозинкиназная активность рецептора) и фосфорилирование по тирозину других внутриклеточных белковых субстратов. С помощью этого механизма на клетках мышечных действуют инсулин, ИФР-I, эпидермальный фактор и тромбоцитарный фактор роста. Кроме того, сигналы инсулина и ИФР-I могут передаваться внутрь клетки с посредника — инозитфосфат-гликана.

Система цАМФ (аденилатциклазная система).

Рецепторы пептидных гормонов, для которых вторым посредником служит цАМФ, структурно и функционально сопряжены с G-белками (белками, связывающими гуаниловые нуклеотиды). G-белки — это гетеротримеры, состоящие из субъединиц альфа, бета и гамма. Альфа-субъединица любого G-белка обеспечивает его связывание с рецептором, содержит ГТФ-связывающий участок и обладает ГТФазной активностью.

Например, белок G_s альфа стимулирует аденилатциклазу, а белок G_i альфа ингибирует этот фермент. Белок G_s альфа опосредует передачу сигналов ПТГ, ЛГ, ФСГ, ХГ, АКТГ, АДГ и глюкагона. Связывание этих гормонов с рецепторами приводит к фосфорилированию или дефосфорилированию многочисленных внутриклеточных белков-мишеней, в том числе — белков, участвующих в специфических клеточных реакциях.

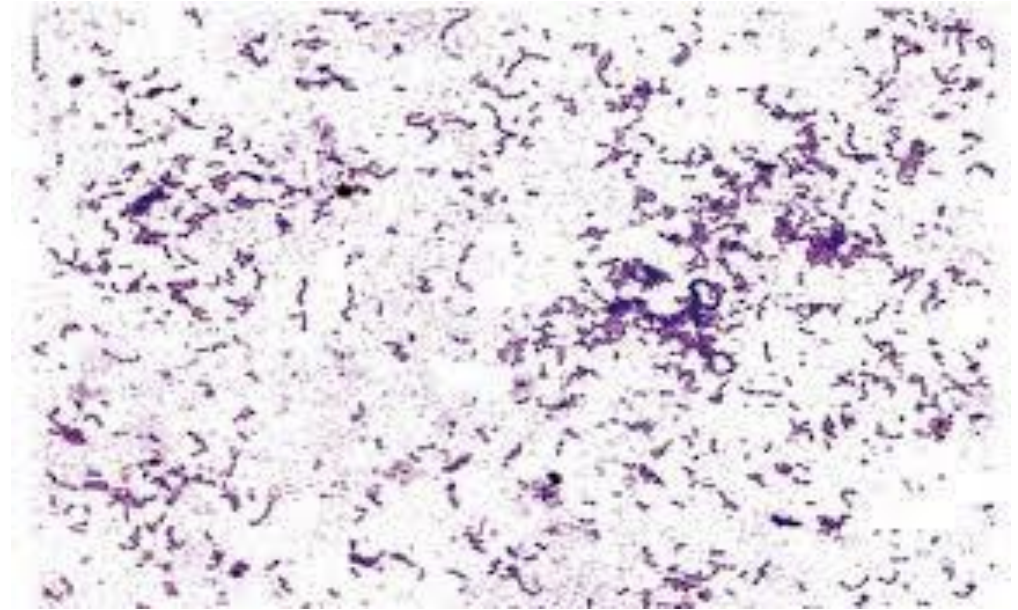
Фосфоинозитидная система.

Передача сигналов от многих рецепторов, сопряженных с G-белками, происходит с помощью инозитол-1,4,5-трифосфата и 1,2-диацилглицерина. Эти вещества образуются при гидролизе мембранного липида — фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата. Инозитол-1,4,5-трифосфат вызывает высвобождение кальция из внутриклеточных структур, а 1,2-диацилглицерин активирует протеинкиназу C. Инозитол-1,4,5-трифосфат и 1,2-диацилглицерин участвуют в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки и опосредуют действие многих гормонов, в частности — АДГ (через рецепторы типа V1) и бомбезина.



II. Семейства рецепторов.

Молекулярно-биологические исследования вскрыли гомологию аминокислотных последовательностей различных рецепторов, помогли понять эволюцию рецепторов и объединить их в семейства. Рецептор андрогенов локализуется внутри клетки 20 и принадлежит к семейству лиганд-чувствительных регуляторов транскрипции; это семейство включает также рецепторы ретиноевой кислоты, тиреоидных гормонов и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.



Нарушения специфичности взаимодействия гормона с рецептором.

При резистентности к какому-либо гормону его концентрация в сыворотке, как правило, возрастает (иногда на несколько порядков) в соответствии с принципом отрицательной обратной связи. Постоянно повышенный уровень гормона может привести к запуску неспецифического механизма действия гормона (к срыву специфичности). Гормон, концентрация которого повышена, будет связываться не только со своими специфическими рецепторами, но и с рецепторами гомологичных гормонов или факторов роста. Срыв специфичности наблюдается не только при резистентности к гормонам.

III. Резистентность к пептидным гормонам

А. Инсулин

1. Ожирение и инсулинонезависимый сахарный диабет.

Почти у всех больных инсулинонезависимым сахарным диабетом и у всех лиц с ожирением имеется инсулинорезистентность, однако ее патогенез точно не установлен. Инсулинорезистентность при инсулинонезависимом сахарном диабете проявляется нарушениями центральных и периферических механизмов действия инсулина: он не подавляет гликогенолиз и глюконеогенез в печени и не стимулирует поглощение и утилизацию глюкозы в жировой и мышечной тканях.

Число рецепторов инсулина при инсулинонезависимом сахарном диабете и ожирении снижено, однако это снижение обусловлено постоянной гиперинсулинемией, имеет физиологический характер и не считается причиной инсулинорезистентности. При нормальном или сниженном уровне инсулина у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом число рецепторов инсулина не уменьшается. У лиц с ожирением и у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом выявлено обратимое нарушение тирозинкиназной активности рецепторов инсулина в скелетных мышцах.

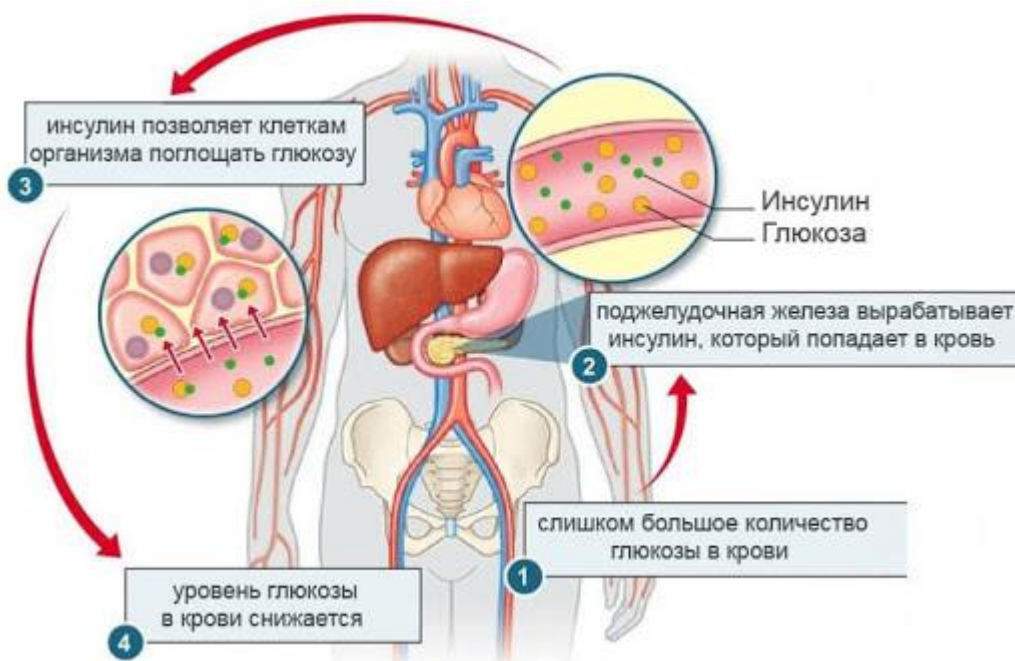


2. Синдром множественных метаболических нарушений

Синоним: метаболический синдром X. Компоненты синдрома: инсулинорезистентность, дислиппротеидемия, атеросклероз и артериальная гипертония. Недавние эпидемиологические исследования показали, что гиперинсулинемия, обусловленная инсулинорезистентностью, является самостоятельным фактором риска атеросклероза. Патогенетическая роль гиперинсулинемии в развитии этих заболеваний не вызывает сомнений, поскольку известно, что инсулин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, усиливает задержку натрия и воды почками, повышает симпатический тонус, увеличивает содержание холестерина ЛПОНП и уменьшает содержание холестерина ЛПВП. Механизм, посредством которого инсулин на фоне инсулинорезистентности вызывает все эти изменения, пока не открыт.

3. Внутренние (первичные) нарушения

На уровне клеток-мишеней, как правило, приводят к тяжелой инсулинорезистентности. Такие нарушения описаны при некоторых редких наследственных синдромах.



а. Синдром инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа

- 1) Клиническая картина: acanthosis nigricans; у молодых женщин — вирилизация, обусловленная гиперандрогенией яичникового происхождения.
- 2) Этиология: в некоторых случаях — мутации гена рецептора инсулина.

б. Синдром Рабсона—Менденхалла

- 1) Клиническая картина: как при синдроме инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А, но включает еще дисплазию зубов, гиперплазию шишковидного тела и изменения других органов (например, дистрофию ногтей).
- 2) Этиология: в некоторых случаях — мутации гена рецептора инсулина.

в. Псевдоакромегалия

- 1) Клиническая картина: как при синдроме инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А, но включает еще увеличение конечностей, огрубление черт лица, гипертрофию мышц, мышечные спазмы, увеличение межзубных промежутков и другие признаки акромегалии.
- 2) Этиология: возможно, мутации гена рецептора инсулина или другие дефекты клеток-мишеней.

г. Лепречаунизм (синдром Донохью)

- 1) Клиническая картина: синдром характерен для детей, родившихся от близкородственных браков; наследование аутосомно-рецессивное; внутриутробная и постнатальная задержка развития; низкорослость; гротескное лицо; липодистрофия; мышечная слабость; acanthosis nigricans; гиперандрогения яичникового происхождения; преждевременное половое развитие; гипертрофическая кардиомиопатия; смерть в молодом возрасте.
- 2) Этиология: мутации гена рецептора инсулина; возможно, в сочетании с дефектами рецепторов ИФР-I и эпидермального фактора роста.

д. Врожденная генерализованная липодистрофия (синдром Сейпа— Лоуренса)

Клиническая картина: как при синдроме инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А, но включает еще атрофию жировой клетчатки по всему телу, спланхномегалию, гипертрофическую кардиомиопатию, акромегалию и гипертриглицеридемию. 2) Этиология: возможно, мутации гена рецептора инсулина или другие дефекты клеток-мишеней.

е. Сегментарная липодистрофия

1) Клиническая картина: сегментарная атрофия или гипертрофия жировой ткани; признаки, характерные для синдрома инсулинорезистентности и acanthosis nigricans типа А; гепатоспленомегалия; гипертрофическая кардиомиопатия; признаки акромегалии; гипертриглицеридемия. 2) Этиология: возможно, мутации гена рецептора инсулина или другие дефекты клеток-мишеней.

Б. СТГ

1. Общие сведения.

Клонированы кДНК рецепторов СТГ человека, кролика, мыши, крысы, овцы, коровы и свиньи. Эти кДНК кодируют аминокислотную последовательность, включающую сигнальный пептид (18—24 аминокислоты) и собственно рецептор (614—626 аминокислот). Зрелый рецептор СТГ состоит из внеклеточного гормонсвязывающего домена (содержит около 250 аминокислот), трансмембранного домена (10—20 аминокислот) и внутриклеточного домена (около 350 аминокислот). N-концевая аминокислотная последовательность СТГсвязывающего белка, присутствующего в крови, идентична последовательности гормонсвязывающего домена рецептора СТГ. Как образуется СТГ-связывающий белок — путем альтернативного сплайсинга мРНК рецептора СТГ или путем протеолиза зрелого рецептора, — неизвестно. У человека обнаружен один ген рецептора СТГ, он локализуется на 5-й хромосоме и содержит не менее 87 000 нуклеотидов

а. Карликовость Ларона

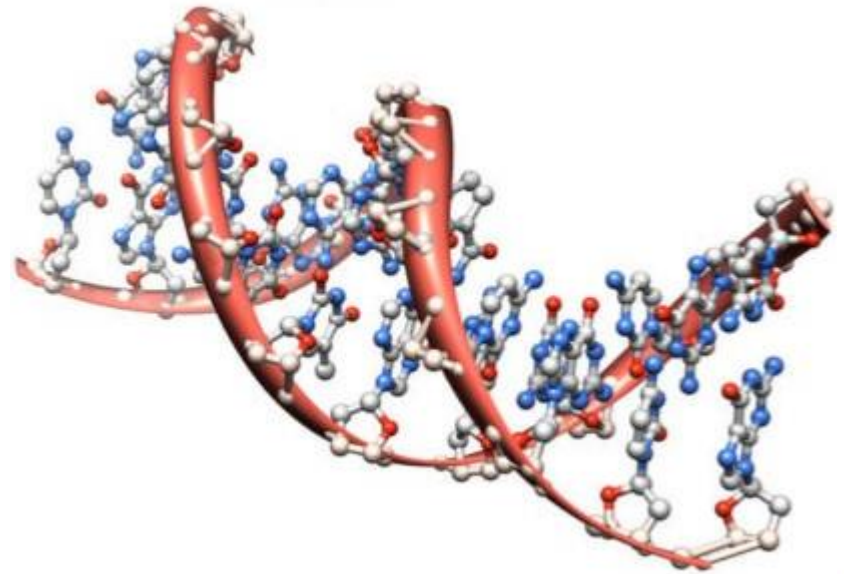
1) Клиническая картина: болезнь характерна для детей, родившихся от близкородственных браков; наследование аутосомно-рецессивное; задержка роста в постнатальном периоде и низкорослость у взрослых; диспропорции лица и черепа; высокий уровень СТГ в детском возрасте; низкий уровень ИФР- 23 I; почти всегда значительное снижение уровня СТГ-связывающего белка; лечение соматропином малоэффективно. 2) Этиология. В одном из исследований у 2 из 9 больных выявили крупные делеции в гене СТГ. В другом исследовании обнаружили замену одной аминокислоты в гормонсвязывающем домене рецептора СТГ.

б. Африканские пигмеи

Телосложение и обмен веществ. Очень низкий рост взрослых пигмеев, по-видимому, является приспособлением для выживания в джунглях; определенную роль может играть периодическое голодание. У африканских пигмеев уровень СТГ в сыворотке не повышен, а содержание ИФРсвязывающего белка типа 3 и СТГ-связывающего белка понижено. 2) Механизм. В двух популяциях пигмеев выявили полиморфизм длины рестрикционных фрагментов гена рецептора СТГ, редко встречающийся в других африканских популяциях. Однако недавние исследования показали, что нуклеотидная последовательность гена рецептора СТГ у пигмеев не отличается от последовательности этого гена у людей нормального роста. Таким образом, механизм резистентности к СТГ у пигмеев остается невыясненным.

3. Внешние (вторичные) нарушения.

Обратимая резистентность к СТГ иногда наблюдается при голодании. Эта форма резистентности к СТГ легко моделируется в опытах на крысах (при исключении белка из рациона).



В. ИФР-I

1. Общие сведения.

Основным источником ИФР-I является печень. Продукция ИФР-I в печени усиливается при повышении уровня СТГ. ИФР-I опосредует ростстимулирующее действие СТГ и, таким образом, является типичным гормоном. Кроме того, ИФР-I играет важнейшую роль в аутокринной и паракринной регуляции разных функций клеток. ИФР-I и рецепторы ИФР-I обнаружены во многих тканях.

ИФР-I и ИФР-II присутствуют в плазме преимущественно в виде комплексов со специфическими связывающими белками. Наиболее распространен ИФР-связывающий белок типа 3. Синтез этого белка с молекулярной массой 150 000, содержащего три полипептидные цепи, регулируется СТГ. Роль ИФР-связывающих белков не до конца ясна, хотя известно, что почти все они препятствуют связыванию ИФР с рецепторами и тем самым подавляют действие ИФР на клетки-мишени.



а. При обследовании детей с задержкой роста (но без пороков развития) в двух случаях обнаружили резистентность к ИФР-I и повышение концентрации ИФР-I в сыворотке. Чтобы установить причину резистентности к ИФР-I, исследовали его связывание с аутологичными фибробластами. В одном случае уровень связывания ИФР-I с аутологичными фибробластами был в 2 раза ниже, чем с фибробластами детей без задержки роста. Во втором случае аутологичные фибробласты оказались резистентными к ИФР-I из-за нарушений продукции ИФР-I-связывающих белков и их связывания с клетками. б.

2. Внутренние (первичные) нарушения



а. Голодание приводит к обратимому снижению уровня ИФР-I и развитию преходящей резистентности к ИФР-I. Опыты на крысах показали, что при белковом голодании развивается резистентность как к ИФР-I, так и к СТГ.

б. Одной из причин задержки роста при ХПН является резистентность к ИФР-I, обусловленная повышением уровня ИФР-связывающих белков.

в. Сахарный диабет. В сыворотке детей, больных инсулинозависимым сахарным диабетом, обнаружено вещество, подавляющее действие ИФР-I. При инсулинонезависимом сахарном диабете и ожирении наблюдается резистентность мышечной ткани к ИФР-I: поглощение глюкозы мышечными клетками *in vitro* не усиливается в присутствии ИФР-I.

3. Внешние (вторичные) нарушения



Г. АКТГ

1. Общие сведения. Клонированы кДНК человеческого рецептора АКТГ и кДНК рецепторов МСГ — гормона, сходного с АКТГ. Ген рецептора АКТГ *ACTHR/MS2R* локализуется на 18-й хромосоме. Генетические дефекты рецепторов АКТГ или внутриклеточной передачи сигнала АКТГ приводят к резистентности к этому гормону и лежат в основе редких форм врожденной первичной надпочечниковой недостаточности. 2. Синдромы резистентности к АКТГ а. Изолированная резистентность к АКТГ (синонимы: семейный дефицит глюкокортикоидов, врожденная резистентность к АКТГ).

Клиническая картина: гиперпигментация, признаки глюкокортикоидной недостаточности, гипогликемия. При биопсии надпочечников выявляется гипоплазия или аплазия пучковой и сетчатой зоны коры надпочечников. Уровень АКТГ в плазме значительно повышен, а уровень кортизола снижен и не повышается при введении тетракозактида. Лечение кортикотропином и тетракозактидом неэффективно.



1. Общие сведения.

Обнаружено и клонировано несколько генов, кодирующих рецепторы ЛГ и ХГ. Все эти гены локализируются на 2-й хромосоме. Ген рецептора ФСГ также клонирован; он локализуется на 14-й хромосоме. Рецепторы ЛГ и ХГ — одни из самых крупных рецепторов, сопряженных с G-белками. Каждый рецептор ЛГ и ХГ состоит из внеклеточного домена, трансмембранного домена, содержащего 7 субъединиц, и внутриклеточного домена. Генетические дефекты рецепторов гонадотропных гормонов приводят к нарушениям полового развития и вторичному гипогонадизму.

2. Синдром резистентных яичников.

Это редкая форма первичной яичниковой недостаточности, обусловленная нечувствительностью клеток яичников к гонадотропным гормонам. Клиническая картина: первичная или вторичная аменорея, первичное бесплодие, нормальное развитие внутренних и наружных половых органов. Уровень ФСГ в сыворотке повышен; уровни эстрогенов снижены незначительно. Часть эстрогенов синтезируется в яичниках, часть образуется из андрогенов в периферических тканях. Яичники обычно уменьшены, при биопсии в них обнаруживается множество примордиальных фолликулов, но атретические фолликулы отсутствуют. Самая распространенная причина синдрома — мутации генов рецепторов ЛГ и ХГ. Другая причина — появление аутоантител, блокирующих рецепторы ЛГ, ХГ и ФСГ.

3. Точечные мутации гена рецептора ЛГ и ХГ у лиц с генотипом 46,XY могут быть причиной мужского псевдогермафродитизма, первичного гипогонадизма или микропении. Описано несколько больных мужского пола с первичной тестикулярной недостаточностью и микропенией, у которых введение человеческого ХГ лишь незначительно усиливало секрецию тестостерона. При этом в биоптате семенников обнаруживали нормальные количества клеток Лейдига и сперматогенные клетки на разных стадиях развития. Связывание человеческого ХГ с гомогенатом ткани семенников было ниже, чем в норме. Установили, что в таких случаях резистентность к ХГ обусловлена дефектами рецепторов ЛГ и ХГ на клетках Лейдига.

2. Нефрогенный несахарный диабет.

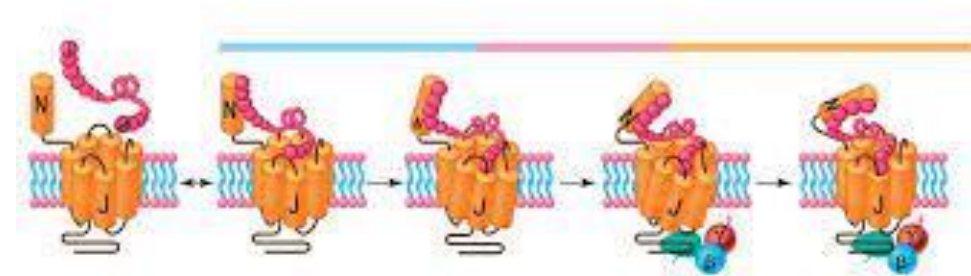
Это заболевание может быть наследственным и приобретенным. В обоих случаях дистальные каналцы и собирательные трубочки почек резистентны к действию АДГ. Наследственный нефрогенный несахарный диабет — редкое, сцепленное с X-хромосомой заболевание. В семьях, где выявляется это заболевание, поражено 50% мужчин. Приобретенный нефрогенный несахарный диабет может быть вызван любыми факторами, нарушающими связывание АДГ с рецепторами или внутриклеточную передачу сигнала АДГ.

1. Общие сведения.

Антидиуретическое действие АДГ опосредуется рецепторами типа V₂, функционально сопряженными с G-белками, а сосудосуживающее действие — рецепторами типа V₁, сопряженными с фосфоинозитидной системой. 26 Гены рецепторов АДГ клонированы; ген рецептора типа V₂ локализуется на X хромосоме.

Ж. ПТГ

1. Общие сведения. Обнаружено 2 типа рецепторов ПТГ и ПТГ-подобных пептидов. Ген рецептора типа 1 (PTHr1) локализуется на коротком плече 3-й хромосомы, а ген рецептора типа 2 (PTHr2) — на длинном плече 2-й хромосомы. Оба гена клонированы. Передача сигнала от рецепторов ПТГ опосредуется белком Gсальфа, ген которого локализуется в теломерной области длинного плеча 20-й хромосомы. 2. Синдромы резистентности к ПТГ. При всех этих синдромах на фоне повышенного уровня ПТГ наблюдается гипокальциемия и гиперфосфатемия. Поэтому их обозначают общим термином псевдогипопаратиреоз. Описано несколько форм псевдогипопаратиреоза, и все они обусловлены внутренними нарушениями передачи сигнала ПТГ.



3. Ангиотензин II

1. Общие сведения.

Ангиотензин II оказывает мощное сосудосуживающее действие; его рецепторы присутствуют в головном мозге, почках и гладких мышцах сосудов. В передаче сигнала ангиотензина II участвуют G-белки и фосфоинозитидная система. В гладких мышцах сосудов преобладают рецепторы ангиотензина II типа 1. Ген рецептора типа 1 локализуется в длинном плече 3-й хромосомы; нуклеотидная последовательность гена и аминокислотная последовательность рецептора расшифрованы.

2. Резистентность к сосудосуживающему действию ангиотензина II


Наблюдается при синдроме Бартера. Синдром наследуется аутосомно-рецессивно и включает множество нарушений. Первичное звено патогенеза — потеря способности почек задерживать калий. Возможные причины: нарушение функции почечных канальцев, нарушение реабсорбции хлоридов в петле Генле, гипомагниемия. Потеря калия вызывает многочисленные метаболические и гормональные сдвиги.

а. Нарушение транспорта веществ через клеточные мембраны.

б. Усиление продукции сосудорасширяющих простагландинов.

в. Снижение секреции альдостерона.

г. Повышение продукции простагландинов в почках (эти простагландины усиливают синтез альдостерона как непосредственно, так и за счет стимуляции продукции ренина и ангиотензина II).



Гипокалиемиа подавляет, а повышение уровня ангиотензина II усиливает секрецию альдостерона. Альдостерон вызывает дальнейшее усиление потери калия в почках и активирует калликреин. Калликреин и сосудорасширяющие простагландины блокируют сосудосуживающий эффект ангиотензина II, поэтому АД находится в пределах нормы.

Чувствительность к ангиотензину II у больных с синдромом Бартера повышается или полностью восстанавливается после нормализации объема внеклеточной жидкости и при лечении ингибиторами простагландинсинтетазы (аспирином, индометацином) или пропранололом (даже если гипокалиемиа сохраняется). Следовательно, резистентность сосудов к ангиотензину II при синдроме Бартера обусловлена внешними (вторичными) нарушениями передачи сигнала ангиотензина II.



И. Катехоламины

Общие сведения.

Различают альфа- и бетаадренорецепторы. Бета-адренорецепторы подразделяют на подтипы бета1, бета2 и бета3. Все бета-адренорецепторы сопряжены с белком Gсальфа; их активация стимулирует аденилатциклазу и усиливает поступление кальция в клетки. Альфаадренорецепторы также подразделяют на подтипы альфа1 и альфа2. Передача сигнала от альфа1-адренорецепторов опосредуется белком Gq и фосфоинозитидной системой, но не аденилатциклазой. Альфа2-адренорецепторы сопряжены с белком Gi; их активация приводит к подавлению синтеза цАМФ и поступления кальция в клетки.

Количество бета1-адренорецепторов в миокарде и их чувствительность к стимуляторам снижаются при сердечной недостаточности. Уменьшение количества рецепторов обусловлено повышением содержания норадреналина в крови или в самом миокарде. Выбросы катехоламинов во время приступов бронхиальной астмы, при преждевременных родах и шоке также приводят к снижению чувствительности бета-адренорецепторов к стимуляторам и к исчезновению терапевтического эффекта бета-адреностимуляторов.

2. Резистентность к катехоламинам.



IV. Резистентность к непептидным гормонам

А. Витамин D

1. Общие сведения.

Аминокислотная последовательность рецептора $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ расшифрована. Этот цитоплазматический рецептор с молекулярной массой 50 000 включает С-концевой гормонсвязывающий домен (обладающий высоким сродством и стереоспецифичностью к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) и богатый цистеином ДНК-связывающий домен, содержащий атомы цинка.



2. Витамин-D-зависимый рахит типа II (наследственный 1,25(OH)₂D₃- резистентный рахит).

Это редкая форма рахита. Клиническая картина: раннее начало заболевания, задержка роста, гипокальциемия, гипофосфатемия, гиперкальциурия, вторичный гиперпаратиреоз, повышение уровня 1,25(OH)₂D₃ в сыворотке. Нередко наблюдаются тяжелый кариес и гипоплазия зубов, а также нарушение роста волос на голове и туловище.

Лечение кальцитриолом, как правило, неэффективно (даже если назначают очень высокие дозы). Для выяснения механизмов резистентности исследовали связывание 1,25(OH)₂D₃ с фибробластами кожи больных. Установили, что резистентность к 1,25(OH)₂D₃ может быть обусловлена как полным отсутствием рецепторов гормона, так и дефектами гормонсвязывающего или ДНК-связывающего доменов рецептора



Б. Андрогены

1. Общие сведения.

Рецептор андрогенов состоит из 910 аминокислот. Нуклеотидная последовательность гена рецептора расшифрована; он локализуется на X-хромосоме и содержит более 90 000 нуклеотидов. 2. Резистентность к андрогенам — распространенная причина мужского псевдогермафродитизма (у лиц с кариотипом 46,XY). Резистентность к андрогенам проявляется как в полной, так и в неполной формах.



Тестикулярная феминизация

Тестикулярная феминизация развивается при полной резистентности к андрогенам. У взрослых больных — женский фенотип, первичная аменорея, лобковое и подмышечное оволосение скудное или отсутствует, молочные железы сформированы по женскому типу и обычно хорошо развиты. У девочек пубертатного возраста наблюдается отсутствие менархе. Иногда заболевание диагностируют у девочек младшего возраста, когда в паховой грыже обнаруживают яичко. Внутренние половые протоки не развиваются.

Отсутствие внутренних половых протоков объясняется тем, что в эмбриогенезе фактор регрессии мюллеровых протоков вырабатывается клетками Сертоли в нормальных количествах, но резистентность к андрогенам препятствует формированию вольфовых протоков. Количество извитых семенных канальцев и клеток Лейдига в яичках нормальное или повышенное, но сперматогенез не идет. В пубертатном периоде высок риск рака яичка, поэтому показана профилактическая орхиэктомия.

б. Неполные формы резистентности к андрогенам

Неполные формы резистентности к андрогенам (объединяются под названием синдрома Рейфенштейна) проявляются по-разному — от мужского фенотипа с мошоочно-промежностной гипоспадией, азооспермией и развитием молочных желез в пубертатном периоде до типично женского фенотипа с частичным сращением половых губ, гипертрофией клитора и нормальным развитием молочных желез и оволосением лобка.



В. Эстрогены

Общие сведения:

Описаны два случая, когда резистентность к этому гормону могла быть причиной бесплодия. У двух женщин содержание эстрогенов и прогестерона в крови было нормальным, но созревание эндометрия в лютеиновой фазе менструального цикла было нарушено. У одной женщины число рецепторов прогестерона в эндометрии снижалось на 14-й день лютеиновой фазы. Как правило, при резистентности к стероидным гормонам их концентрация в сыворотке повышается (по принципу отрицательной обратной связи). Между тем у обеих женщин уровень прогестерона не был повышенным.

Общие сведения.

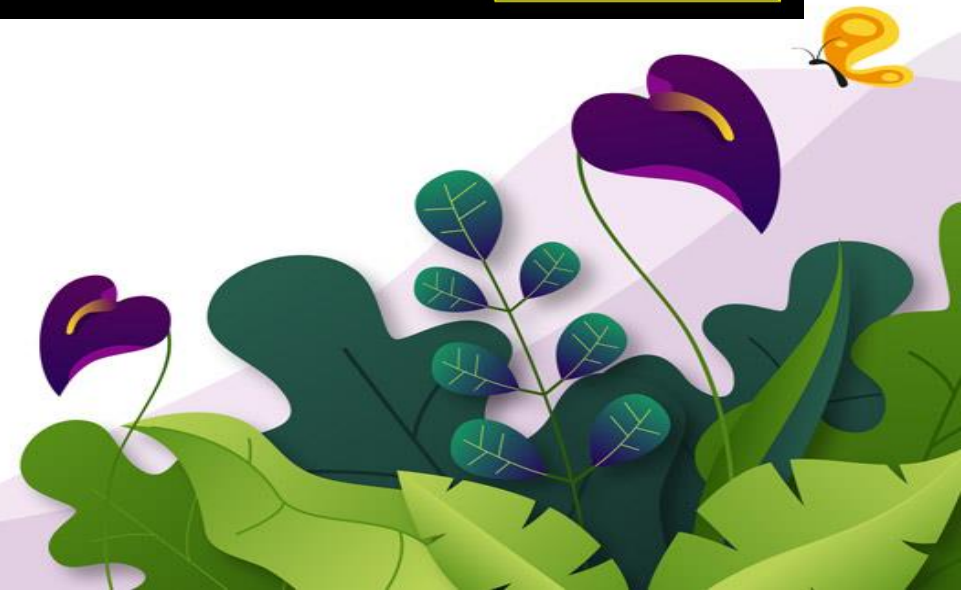
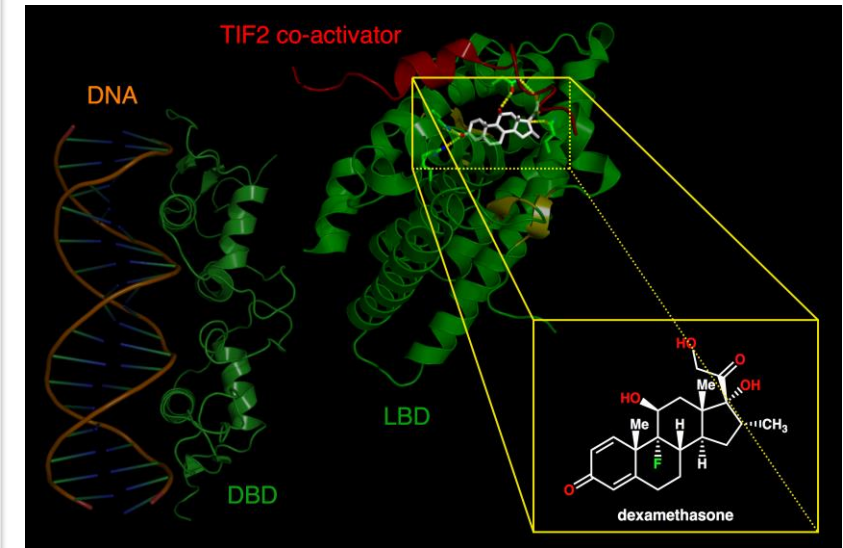
Ген рецептора эстрогенов клонирован; рецептор содержит 595 аминокислот. 2. Резистентность к эстрогенам свойственна некоторым вариантам рака молочной железы (так называемым рецептор-отрицательным вариантам). Исследование опухолевых клеток *in vitro* помогает выбрать лечение: при резистентности опухоли к эстрогенам вместо гормональной терапии может быть назначена химиотерапия.

Г. Прогестерон

1. Общие сведения. Ген рецептора глюкокортикоидов клонирован; он локализуется на 5-й хромосоме.

2. Резистентность к глюкокортикоидам а. Семейная резистентность к глюкокортикоидам (генерализованная первичная резистентность к глюкокортикоидам). Уровни АКТГ в плазме и кортизола в сыворотке значительно выше нормы, но проявления синдрома Кушинга отсутствуют. В 30 редких случаях наблюдаются артериальная гипертония и гипокалиемия, гирсутизм, легкая вирилизация и нарушения менструального цикла.

Д. Глюкокортикоиды



Е. Минералокортикоиды

б. При некоторых психических расстройствах (депрессии, нервной анорексии, психозах) концентрация кортизола в сыворотке достигает уровня, характерного для синдрома Кушинга, однако другие проявления этого синдрома отсутствуют, что свидетельствует о резистентности к глюкокортикоидам. В данном случае резистентность обусловлена внешними (вторичными) нарушениями.

в. Повышение уровня кортизола в сыворотке было недавно обнаружено у взрослых больных СПИДом с симптомами глюкокортикоидной недостаточности. Хотя число рецепторов глюкокортикоидов на лимфоцитах этих больных было понижено, предположили, что резистентность к этим гормонам обусловлена внешними (вторичными) нарушениями.

1. Общие сведения.

Рецепторы минералокортикоидов обнаружены в дистальных канальцах почек, потовых и слюнных железах и в слизистой толстой кишки. Ген рецептора минералокортикоидов кодирует белок (984 аминокислоты), который обладает структурными особенностями, общими для рецепторов стероидных гормонов, и весьма сходен с рецептором глюкокортикоидов.

2. Псевдогипоальдостеронизм. Известны две формы заболевания с разной клинической картиной.



Ж. Тиреоидные гормоны

1. Общие сведения.

Три десятилетия назад было показано, что эффекты T4 и T3 опосредуются внутриклеточными рецепторами. Позднее идентифицировали гены рецепторов тиреоидных гормонов: протоонкоген c-erb A-альфа на 17-й хромосоме 31 (кодирующий рецептор типа альфа) и протоонкоген c-erb A-бета на 3-й хромосоме (кодирующий рецептор типа бета). Затем установили, что ген c-erb A-бета кодирует белок, связывающий T4 и T3 и обладающий высоким сродством к этим гормонам.

2. Синдромы резистентности к тиреоидным гормонам. Известно три таких синдрома.

а. Генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам характеризуется повышением уровней свободных Т4 и Т3 в сыворотке и резистентностью всех тканей-мишеней к этим гормонам. Обычно при повышении уровней свободных Т4 и Т3 концентрация ТТГ в сыворотке снижается (по принципу отрицательной обратной связи). Однако при генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам содержание ТТГ в сыворотке нормальное или увеличено и регулируется тиролиберином. Резистентность органов-мишеней (костей, мозга, печени, сердца, гипофиза) к тиреоидным гормонам у разных больных различается.



III. Эффекты бета-адреноблокаторов

А. ЧСС обычно снижается. Исключения: пиндолол и ацебутолол несколько увеличивают ЧСС из-за их внутренней симпатомиметической активности.

Б. Потребление кислорода миокардом снижается. Это обусловлено снижением ЧСС и силы сердечных сокращений.

В. ОПСС и сосудистое сопротивление в почках увеличиваются. На фоне блокады бетаадренорецепторов проявляется сосудосуживающее действие эндогенных катехоламинов, взаимодействующих с альфа1-адренорецепторами. Риск увеличения ОПСС уменьшается при введении селективных бета1-адреноблокаторов (метопролола, атенолола и бетаксолола).

Г. Глюконеогенез и гликогенолиз подавляются.

Д. Сахаропонижающее действие инсулина усиливается.

Е. АРП снижается (поскольку подавление секреции ренина опосредуется в основном бета1-адренорецепторами).

Ж. Сопротивление дыхательных путей возрастает. Неселективные бета1-адреноблокаторы могут вызвать бронхоспазм. Селективные бета1-адреноблокаторы реже вызывают бронхоспазм, хотя у некоторых больных даже низкие дозы этих препаратов увеличивают сопротивление дыхательных путей.

IV. Изменения обмена липопротеидов.

А. Неселективные бета-адреноблокаторы (например, пропранолол) повышают уровень холестерина ЛПОНП и триглицеридов в сыворотке и незначительно понижают уровень холестерина ЛПВП. Уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП существенно не изменяется.

Б. Селективные бета1-адреноблокаторы в меньшей степени влияют на содержание ЛПВП. Препараты, обладающие внутренней симпатомиметической активностью, не увеличивают концентрацию триглицеридов; возможно небольшое, но стойкое увеличение содержания ЛПВП. В. Альфа1-адреноблокаторы всегда повышают содержание ЛПВП и снижают концентрацию триглицеридов в сыворотке. Иногда незначительно снижаются уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП.

V. Сердечная недостаточность.

При хронической сердечной недостаточности число бета-адренорецепторов в миокарде и их чувствительность к стимуляторам снижаются. При дилатационной кардиомиопатии, в отличие от аортальной недостаточности, возможна дисфункция только бета1- или только бета2-адренорецепторов. С помощью препаратов, избирательно активирующих сердечные бета1- или бета2-адренорецепторы, можно компенсировать соответствующие нарушения. VI. Противопоказания к применению бета-адреноблокаторов: бронхиальная астма, выраженная синусовая брадикардия, АВ-блокада, сердечная недостаточность.

Бета-1-адренорецепторы

Локализация	Эффекты агонистов	Эффекты антагонистов
Сердце	Повышение функций	Снижение функций
Юкстагломерулярный аппарат почек	Секреция ренина	Снижение секреции ренина
Жировая ткань	Липолиз	Липогенез

Бета-2-адренорецепторы

Локализация	Эффекты агонистов	Эффекты антагонистов
Нервные окончания	Повышение выделения норадреналина	Снижение выделения норадреналина
Гладкие мышцы	Расслабление	Сокращение
Скелетные мышцы	Гликогенолиз, вход калия	Синтез гликогена, выход калия
Печень	Гликогенолиз, гликогеногенез (синтез глюкозы из жиров и белков)	Синтез гликогена

Молекулярная биология и клиническая эндокринология

I. Передача информации. Вся генетическая информация соматической клетки человека закодирована 3 миллиардами пар нуклеотидов ДНК. Геном человека (т. е. совокупность генов гаплоидного набора хромосом) содержит около 100 000 генов, распределенных между 23 хромосомами. Информация переносится с ДНК на мРНК в процессе транскрипции, происходящем в ядре; информация от мРНК передается полипептидной цепи в процессе трансляции в цитоплазме (см. рис. 5.1). Дальнейшие посттрансляционные модификации полипептидной цепи приводят к образованию зрелых, функционально активных белков, таких, как пептидные гормоны, рецепторы гормонов, структурные белки клеточных мембран, белки цитоскелета.

Методы молекулярной биологии и генной инженерии произвели революцию в исследованиях структуры и функций клеток и позволили расшифровать основные механизмы наследственности. Стремительное накопление и осмысление данных о механизмах биосинтеза макромолекул и их роли в физиологии клетки способствовало прогрессу биохимии и экспериментальной эндокринологии. Успехи в этих областях знаний стали основой достижений современной клинической эндокринологии.



А. Каждый ген — это транскрипционная единица, содержащая структурную и регуляторную области. Структурная область включает участки, кодирующие последовательность аминокислот в полипептидной цепи (экзоны), и некодирующие участки (интроны). При транскрипции структурной области первоначально образуется транскрипт РНК (предшественник мРНК), содержащий как экзоны, так и интроны. Транскрипт РНК претерпевает процессинг — ряд превращений в ядре: к 5'-концу транскрипта присоединяется 7-метилгуанозинпирофосфат; к 3'-концу присоединяется полиаденилатный «хвост»; интроны выщепляются, а экзоны стыкуются друг с другом и образуют зрелую мРНК (последний процесс называют сплайсингом). Зрелая мРНК, поступающая из ядра в цитоплазму, — это последовательность нуклеотидов, кодирующая уникальную полипептидную цепь. Кодирующая последовательность мРНК ограничена нетранслируемыми 3'- и 5'-последовательностями.

Б. Полипептид, кодируемый мРНК, — это молекула-предшественник, которая обычно подвергается процессингу.

III. Регуляция экспрессии гена

А. Нуклеотидная последовательность структурной области гена транскрибируется только в присутствии регуляторной области. Регуляторная область, расположенная обычно на 5'-конце гена, контролирует уровень экспрессии гена, т. е. количество его продукта — мРНК. Регуляторная область включает несколько структурнофункциональных компонентов, в том числе — промотор и энхансер.

Б. Первым цис-элементом является ТАТА-бокс — последовательность, богатая тиминном и аденином. ТАТА-бокс расположен на расстоянии 25—35 нуклеотидов от точки инициации транскрипции. Взаимодействие ТАТА-связывающего регуляторного белка с ТАТА-боксом служит сигналом для присоединения РНК-полимеразы к промотору и для инициации транскрипции.

В. Второй цис-элемент промотора включает ЦААТ-бокс и участок Sp1. Эти последовательности взаимодействуют с разными транскрипционными факторами, контролирующими экспрессию гена. Г. На разном расстоянии от промотора расположены энхансеры — нуклеотидные последовательности, регулирующие скорость транскрипции. Некоторые транс-факторы, связываясь с энхансерами, усиливают или подавляют транскрипцию.

IV. Генетические дефекты и эндокринные болезни

А. Многие эндокринные болезни обусловлены мутациями одиночных генов (например — заменой одного нуклеотида). Такие болезни называют моногенными. Главным звеном патогенеза может оказаться нарушение синтеза или транспорта гормона либо дефект рецептора или компонента, осуществляющего внутриклеточную передачу сигнала гормона. Точечные мутации в последовательности, кодирующей альфа-субъединицу рецептора, снижают стабильность мРНК рецептора и нарушают доставку зрелого рецептора к наружной клеточной мембране. В результате уменьшается общее число рецепторов на мембране. Точечные мутации в последовательности, кодирующей бета-субъединицу, обычно понижают активность тирозинкиназы рецептора.

V. Молекулярные основы патогенеза эндокринных опухолей

А. Молекулярно-биологические исследования позволили расшифровать многие механизмы онкогенеза, в том числе — механизмы развития гормонально-активных опухолей.

Б. Некоторые СТГ-секретирующие опухоли возникают вследствие мутаций генов G-белков. G-белки опосредуют передачу сигналов от мембранных рецепторов гормонов к внутриклеточным исполнительным системам.



VI. Рекомбинантные гормоны.

Методы генной инженерии позволяют получать в промышленных количествах гормоны человека: инсулин, СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ и их аналоги. Рекомбинантные гормоны широко применяются в экспериментальной и клинической эндокринологии.

VII. Основные направления исследований

А

- Идентификация генов гормонов, генов рецепторов гормонов и генов других молекул, участвующих в гормональной регуляции функций организма. Б. Изучение механизмов передачи сигналов гормонов.

В

- Идентификация генетических дефектов, обуславливающих эндокринные болезни. Г. Выявление молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к эндокринным болезням

Д

- Разработка методов прогнозирования и ранней диагностики эндокринных болезней

Е

- Разработка новых методов лечения эндокринных болезней (поиск блокаторов и стимуляторов секреции гормонов; генотерапия).

Литература:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. «Эндокринология». Учебник. –М.: «Медицина», 2000. Стр. 632.
2. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / под ред. Г. А. Мельниченко. — М.: 2015. — Стр. 169.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — Стр. 832.
4. Проверенный поставщик медицинской информации с 1899 года.
<https://www.msmanuals.com/ru/>
5. Н. Лавин (ред.) Эндокринология. Москва, «Практика», 1999 года.

*Спасибо за
внимание!*

