

Оглавление

Авторы	6
Предисловие к изданию на русском языке	7
Предисловие к изданию на английском языке	8
Список сокращений и условных обозначений	9
ЧАСТЬ I. Основы эндокринологии	11
Глава 1. Обзор эндокринологии	13
Глава 2. Основы клеточной биологии и синтеза гормонов	23
Глава 3. Молекулярная основа действия гормонов	35
Глава 4. Исследования в области эндокринологии и диагностики сахарного диабета	53
ЧАСТЬ II. Эндокринология: от биологии к клинической практике	69
Глава 5. Гипоталамус и гипофиз	71
Глава 6. Надпочечники	102
Глава 7. Репродуктивная эндокринология	127
Глава 8. Щитовидная железа	162
Глава 9. Нарушения кальция и обмена веществ в костях	185
Глава 10. Эндокринология поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта и эндокринные неоплазии	208
ЧАСТЬ III. Сахарный диабет и ожирение	227
Глава 11. Обзор сахарного диабета	229
Глава 12. Сахарный диабет 1-го типа	248
Глава 13. Сахарный диабет 2-го типа	276
Глава 14. Осложнения сахарного диабета	305
Глава 15. Ожирение	337
Предметный указатель	357

Предисловие к изданию на русском языке

Уважаемые читатели!

Перед вами русский перевод книги «Эндокринология и сахарный диабет» (Essential Endocrinology and Diabetes), чрезвычайно популярного издания, рассчитанного на самую широкую аудиторию. Авторы исследования рассматривали его написание как реализацию программы трансляционной медицины — перехода от изучения базисных фундаментальных дисциплин к клинической подготовке на этапе получения высшего медицинского образования и постдипломного образования по специальности «Эндокринология», а также — с учетом значимости командного подхода к лечению больных с коморбидной патологией — как важное подспорье в повседневной работе врачей неэндокринологических специальностей (гинекологов, андрологов, терапевтов и хирургов, специалистов по лабораторной диагностике) с пациентами с первичными эндокринопатиями, позволяющее быстро обновить знания по эндокринопатиям, их системным проявлениям и осложнениям.

Книга удобна тем, что по сути делится на два раздела, и первая часть содержит базисные сведения, а также новейшие исследования, ставшие возможными благодаря различным современным «омиксным» технологиям, уже активно влияющим на клинические исследования и диагностику в эндокринологии.

В первом разделе также ярко и достаточно подробно описана история развития эндокринологии, при этом, бесспорно, сильными сторонами книги являются внимание к деталям развития эндокринологии и восприятие истории изучения именно как процесса прогресса научной мысли в сочетании с накоплением клинического опыта.

Мощное развитие генетических исследований, инструментальных методов обследования, создание носимых дозаторов лекарств и использование технологий искусственного интеллекта, развитие ядерной медицины, широкое внедрение так называемых таргетных препаратов, в том числе антител

к различным клеточным рецепторам, значительно продлевают качественную жизнь наших пациентов, но требуют от врача постоянного обновления знаний и умений.

Вторая же часть является классической монографией по эндокринологии, построенной по иерархическому принципу строения эндокринной системы и излагающей современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и лечении. Более конкретные научные знания приведены в начале каждой из глав, посвященной работе той или иной железы внутренней секреции, чтобы подкрепить понимание, диагностику и лечение соответствующих клинических расстройств.

Подача информации базируется на сочетании яркого иллюстративного материала, удобных таблиц, суммирующих основные положения текста, и интересных клинических примеров, детальный разбор которых помогает усвоению материала, а порой позволит даже опытному врачу увидеть какие-то новые закономерности патоморфоза болезней в новых условиях.

Именно наглядность и доступность изложения материала призваны уравновесить порой сложное для практикующих врачей восприятие новых фактов, полученных в том числе с помощью современных, непростых для понимания технологий, и актуальную клиническую информацию. Важной составной частью является доступное изложение важных для практикующего врача сведений о современных лабораторных и визуализирующих технологиях, демонстрирующих их место в системе медицинской помощи.

Книга должна стать настольным пособием по эндокринологии на ближайшие годы для врачей разных специальностей.

*Редакторы перевода
академик РАН И.И. Дедов,
академик РАН Г.А. Мельниченко*

Предисловие к изданию на английском языке

Перед вами последнее издание книги «Эндокринология и сахарный диабет» (Essential Endocrinology and Diabetes). Мы рады, что предыдущее издание было всемирно признано и разошлось тиражом более 5600 экземпляров. Данному изданию также выпала сомнительная честь быть самой похищаемой книгой из библиотеки медицинской школы Саутгемптонского университета, что позволяет предположить, что студенты-медики, по крайней мере в Саутгемптоне, сочли ее полезным дополнением к курсу эндокринологии и сахарного диабета. Однако настало время для обновления. В этом издании отражены последние исследования, клинические рекомендации, методы диагностики и терапии. Мы надеемся, что вам понравится актуализированное содержание нашей книги.

Учебник рассчитан на широкую аудиторию. Его основная цель по-прежнему заключается в создании основ перехода от изучения базисных фундаментальных дисциплин к клинической подготовке на этапе получения высшего медицинского образования. Кроме того, приведенный здесь материал также должен стать бесценным для врачей последипломного образования, обучающихся по специальности «Эндокринология». Письменные выпускные экзамены становятся все более распространенными на поздних этапах обучения по клинической специальности, и мы надеемся, что наш учебник даст дополнительный учебный материал наряду с более объемными справочными пособиями и опубликованными клиническими рекомендациями. Из отзывов мы понимаем, что наша книга была высоко оценена студентами бакалавриата и магистратуры в области биомедицины, а также студентами, изучающими клиническую биохимию. Мы надеемся, что обновленное издание данной книги будет полезно для расширенной аудитории студентов и врачей. Цели обучения, краткие сведения, руководства с перекрестными ссылками, врезки и заключительные ключевые

моменты помогут читателю сориентироваться и выделить основные темы.

Основываясь на успехе предыдущих изданий, мы сохранили в книге прежнюю структуру. Первая часть предназначена для предоставления базисных сведений читателю, чтобы хорошо подготовить его к клиническим разделам или к более специфическим научным исследованиям. Она должна помочь многим студентам, не имеющим, по нашим предположениям, достаточных базисных знаний, научного образования. В главе 1 по-прежнему рассматривается основной принцип регуляции обратной связи, который лежит в основе почти всей эндокринной физиологии и жизненно важен для правильной интерпретации многих клинических тестов. Глава 3 теперь охватывает и новейшие исследования, ставшие возможными благодаря технологии секвенирования следующего поколения. Последнее уже начало существенно влиять на клинические исследования и диагностику в эндокринологии. Это отражено в главе 4, которая также включает описание позитронно-эмиссионной томографии. Важно, чтобы начинающие клиницисты, а также ученые оценили эти новые подходы, их применение и стоящие перед ними задачи. Во второй части книги сохранен органный или системный подход. Более конкретные научные знания приведены в начале глав, чтобы подкрепить понимание, диагностику и лечение соответствующих клинических расстройств. В третьей части, посвященной сахарному диабету и ожирению, произошли наибольшие изменения по сравнению с предыдущим изданием. За последние 8 лет достигнуты значительные успехи в лечении как сахарного диабета 2-го типа, например расширение показаний к терапии на основе инкретина и внедрение ингибиторов котранспортера натрия и глюкозы 2, так и сахарного диабета 1-го типа с помощью разработки более совершенных инсулинов и использования технологий для самоконтроля. Клинические алгоритмы также изменились, и они были обновлены.



ГЛАВА 1

Обзор эндокринологии

Ключевые темы

■ Краткая история эндокринологии и изучения сахарного диабета	14
■ Роль гормонов	17
■ Классификация гормонов.....	19
■ Системы контроля, регулирующие выработку гормонов	20
■ Эндокринные расстройства.....	22
■ Ключевые положения.....	22

Цели обучения

- Четко сформулировать определение эндокринологии.
- Сформировать понимание эндокринологии как базовой науки и клинической специальности.
- Оценить историю эндокринологии.
- Понять классификацию гормонов: пептидные, стероиды и производные аминокислот.
- Понять, как принцип действия механизмов обратной связи регулирует уровни гормонов в циркулирующей крови.

В этой главе рассказывается об эндокринологии и сахарном диабете, включая некоторые принципы, лежащие в основе следующих глав.

Все организмы должны быть способны анализировать окружающую среду и реагировать на нее, чтобы обеспечить постоянство своей внутренней среды. Поддержание этого внутреннего постоянства называют гомеостазом. Для организма, состоящего из одной или нескольких клеток, гомеостаз относительно прост, поскольку ни одна клетка не находится на расстоянии больше короткой диффузии от внешнего мира или своих соседей. Эта простота была утрачена с эволюцией, в результате которой сформировались более сложные, крупные многоклеточные организмы. У более крупных видов животных, где отдельные функции локализованы в определенных органах, одной диффузии недостаточно. У человека примерно 10^{14} клеток более 200 различных типов. С этой конкретизацией функции возникает потребность в эффективной коммуникации для распространения информации по всему организму: лишь некоторые клетки сталкиваются с внешним миром, однако все должны реагировать на него. Этому способствуют две коммуникационные системы: эндокринная и нервная (вставка 1.1).

В то время как клетки желудочно-кишечного тракта склонны выделять химические вещества в протоки, специализированные клетки, из которых состоят железы и ткани эндокринной системы, выделяют свои химические сигнальные молекулы, называемые гормонами, во внеклеточное пространство, откуда они попадают в кровоток. Исторически этот перенос гормонов через кровь был тем, что определяло «эндокринологию». Гормоны идентично действуют на соседнюю клетку (параокринный эффект) или же на саму эндокринную клетку (автоокринный или интракринный эффект) (рис. 1.1).

Нервная и эндокринная системы взаимодействуют. Эндокринные железы могут находиться под нервным контролем. Мозговое вещество надпочечников служит прекрасным примером этого (глава 6). И наоборот: нервные клетки сами могут выделять гормоны в кровоток. Это особенно относится к гипоталамусу (глава 5). Действительно, такое взаимодействие между двумя основными коммуникационными системами организма привело к появлению такой сложной специальности, как нейроэндокринология (см. рис. 1.1).

Краткая история эндокринологии и изучения сахарного диабета

Термин «гормон» происходит от греческого слова *hormaein*, означающего «возбуждать», он был впервые использован в 1905 г. сэром Эрнестом Старлингом в его Крунианской лекции в Королевском колледже врачей. Однако эндокринология построена на гораздо более древних основаниях.

Вставка 1.1. Эндокринная и нервная системы — главные коммуникативные системы в организме

- Мониторинг внутренней и внешней среды
 - Допуск соответствующих адаптивных изменений
 - Общение с помощью химических мессенджеров
- } обеспечение гомеостаза

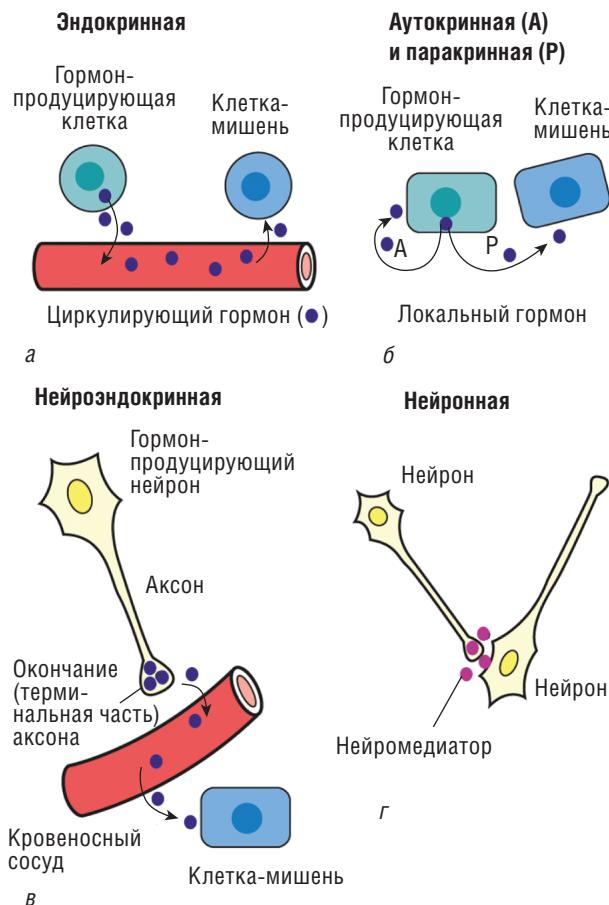


Рис. 1.1. Химическая сигнализация в эндокринной и нервной системах: а — при эндокринной коммуникации продуцирующая клетка выделяет гормон в кровеносный сосуд, откуда он переносится (потенциально на большие расстояния) к своей клетке-мишени; б — иногда гормоны могут воздействовать на клетку, которая их продуцирует (автоокринная, А), или на близлежащие клетки (параокринная, Р), без необходимости транспортировки через кровоток. Например, глюкагон из α -клеток и соматостатин из β -клеток могут регулировать секрецию инсулина соседними β -клетками внутри островка поджелудочной железы; в — при нейроэндокринной коммуникации нейроны могут выделять гормоны в окружающие кровеносные сосуды, чтобы достичь более удаленной цели. Хорошим примером служит гипоталамическая регуляция передней доли гипофиза; г — при чисто нейронной коммуникации нейроны активируют другие нейроны с помощью нейромедиаторов, высвобождаемых из аксонных окончаний в синаптическое пространство. Концептуально нейромедиаторы подобны гормонам и в некоторых случаях, например для норэпинефрина/норадреналина, на самом деле могут быть сходны с химической точки зрения

Хотя Аристотель описал гипофиз и гигантизм, вызванный избытком гормона роста (ГР), продуцируемого соматотрофическими клетками передней доли гипофиза, и данная патология упомянута в Ветхом Завете. Лишь примерно через два тысячелетия, в XIX в., Ратке дал оценку переднему и заднему компонентам железы, а Пьер Мари связал опухоли гипофиза, секретирующие ГР, с акромегалией и избыточным ростом.

Сахарный диабет (СД) был известен еще древним египтянам. Ареатей позже описал это расстройство во II в. н.э. как «превращение плоти и конечностей в мочу». Название «диабет» происходит от греческого слова, означающего «сифон». Поджелудочная железа была ассоциирована с данной патологией сравнительно недавно, когда в 1889 г. Минковски понял, что результат удаления органа у собак имитирует проявления СД у людей.

Корни репродуктивной эндокринологии столь же глубоки. В Библии упоминается о евнухах, и Гиппократ признавал, что эпидемический паротит может привести к бесплодию. Овариэктомию у свиноматок и верблюдов использовали для увеличения силы и роста в Древнем Египте. Зависимость эндокринологии от технологий также давно существует. Потребовалось изобретение микроскопа в XVII в., чтобы Левенгук смог визуализировать сперматозоиды, а позже, в XIX в., яйцеклетка млекопитающего была обнаружена в фолликуле Граафа (граафовом пузырьке).

За последние 500 лет были идентифицированы и охарактеризованы многие эндокринные органы и системы («эндокринные оси»). В 1564 г. Бартоломео Эустасио описал надпочечники. Почти 300 лет

спустя (в 1855 г.) Томас Аддисон, один из основоположников клинической эндокринологии, описал последствия их патологии. Катехоламины (эпинефрин/адреналин и норэпинефрин/норадреналин) были идентифицированы на рубеже XIX в. Параллельно Оливер и Шаффер открыли, что эти адреномедуллярные вещества повышают артериальное давление. Клинические признаки микседемы, описанные незадолго до этого события, были отнесены к патологии щитовидной железы. В 1891 г. врачи в Ньюкасл-Апон-Тайне лечили гипотиреоз экстрактом овечьей щитовидной железы. Это было важной вехой, однако задолго до этого древние китайцы обнаружили, что морские водоросли, как источник йода, обладают ценными свойствами при лечении отека щитовидной железы (зоба).

Эти ранние аспекты клинической эндокринологии и изучения СД, как правило, были основаны на распознавании и описании. С тех пор наше понимание продвинулось:

- благодаря успешному количественному определению циркулирующих гормонов;
- молекулярному описанию сложного действия гормонов;
- механистическому описанию патофизиологии, лежащей в основе эндокринной дисфункции;
- молекулярно-генетической диагностике.

Некоторые важные события за последние 100 лет показаны во **вставке 1.2**. Эндокринология и изучение СД знамениты исследователями, которые были удостоены Нобелевской премии по медицине, физиологии или химии за свои эпохальные открытия (**табл. 1.1**).

Вставка 1.2. Некоторые вехи в эндокринологии за последнее столетие (приблизительно)

1905	Впервые термин «гормон» был использован Старлингом в лекции Кроуна в Королевском колледже врачей.
1909	Күшинг удалил часть гипофиза и увидел клиническое улучшение при акромегалии.
1914	Кендалл выделил йодсодержащее вещество из щитовидной железы.
1921	Бантинг и Бест извлекли инсулин из островковых клеток поджелудочной железы собаки и использовали его для снижения уровня глюкозы в крови.
Начало 1930-х	Питт-Риверс и Харрингтон определили структуру гормона щитовидной железы, тироксина (T_4).
1935–1940	Кристаллизация тестостерона.
1935–1940	Идентификация эстрогена и прогестерона.
1940-е годы	Харрис распознал взаимосвязь между гипоталамусом и передней долей гипофиза в гипотезе «портальный сосуд — гемомедиатор (гемотрансмиттер)».
1952	Гросс и Питт-Риверс идентифицировали трийодтиронин (T_3) в сыворотке крови человека.
1955	Лаборатории Шалли и Гийемена показали, что экстракти гипоталамуса стимулируют высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ).
1950-е годы	Адамс и Пурвес идентифицировали аутоантитела, стимулирующие щитовидную железу. Эксперименты Йоста по гонадэктомии и трансплантации привели к открытию роли тестостерона в половом развитии кроликов.
1955	Марсель Жанбон и его коллеги впервые распознали гипогликемический эффект сульфаниламидных антибиотиков во время эпидемии брюшного тифа в Марселе в 1942 г. Это привело к введению производных сульфонилмочевины в клиническую практику.

1955	Сенгер сообщил о первичной структуре инсулина.
1956	Дониах, Ройтт и Кэмпбелл связали антитиреоидные антитела с некоторыми формами гипотиреоза — первое описание аутоиммунного феномена.
1957	ГР был использован для лечения детей с низким ростом.
1966	Первая трансплантация поджелудочной железы человека для лечения сахарного диабета 1-го типа (СД1), выполненная Келли, Лиллехей, Гетцом и Меркель в университете Миннесоты.
1964	Ходжкин сообщила об открытии трехмерной кристаллографической структуры инсулина.
1969–1971	Описание тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ) и гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) с помощью группы Шалли и Гаймена.
1973	Открытие соматостатина группой Гаймена.
1981–1982	Открытие кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и рилизинг-гормона ГР Вейлом.
1983	Клонирование гена, кодирующего глюкагон и два глюкагоноподобных пептида, включая глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) Беллом и коллегами.
1994	Идентификация лептина Фридманом и коллегами.
1994	Первая трансплантация островков поджелудочной железы для лечения СД1 Пипелеерс и коллегами в Бельгии.
1999	Открытие грелина Кангавой и коллегами.
1999	Секвенирование генома человека — публикация кода дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) хромосомы 22.
2000	Усовершенствована трансплантация островков с использованием модифицированной иммуносупрессии Шапиро и его коллегами для лечения СД1.
2005	Агонисты рецептора ГПП-1 введены в клиническую практику.
2010	Ингибиторы котранспортера натрия и глюкозы 2 (sodium–glucose cotransporter 2 — SGLT2) введены в клиническую практику

Таблица 1.1. Лауреаты Нобелевской премии в области эндокринологии и изучения сахарного диабета и те исследователи, чьи открытия существенно повлияли на эту область

Год	Имя лауреата	Заслуги, область исследований
1909	Эмиль Теодор Кохер	Физиология, патология и хирургия щитовидной железы
1923	Фредерик Грант Бантинг и Джон Джеймс Ричард Маклеод	Открытие инсулина
1928	Адольф Отто Рейнхольд Виндаус	Состав стеринов и их связь с витаминами
1939	Адольф Фридрих Йохан Бутенандт	Половые гормоны
1943	Георг Чарльз де Хевеши	Использование изотопов в качестве маркеров при изучении химических процессов
1946	Джеймс Батчеллер Самнер, Джон Говард Нортроп и Уэнделл Мередит Стэнли	Возможность кристаллизации и получения ферментов в чистом виде
1947	Карл Фердинанд Кори, Герти Тереза Кори (Радниц) и Бернардо Альберто Хуссе	Открытие процесса каталитического превращения гликогена
1950	Эдуард Кэлвин Кендалл, Тадеуш Рейхштейн и Филип Шоултер Хенч	Открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов
1955	Винсент дю Виньо	Биохимически важные соединения серы, особенно для первого синтеза полипептидного гормона
1958	Фредерик Сенгер	Структуры белков, в частности структуры инсулина
1964	Конрад Блох и Феодор Линен	Открытия, касающиеся механизма и регуляции метаболизма холестерина и жирных кислот
1964	Дороти Ходжкин	Рентген-кристаллография — метод, используемый для определения трехмерных структур молекул, в том числе инсулина
1966	Чарльз Брентон Хаггинс	Открытия, касающиеся гормонального лечения рака предстательной железы
1969	Дерек Бартон и Одд Хассель	Разработка концепции конформации и ее применение в химии
1970	Бернард Кац, Ульф фон Эйлер и Юлиус Аксельрод	Открытия, касающиеся гуморальных медиаторов в нервных окончаниях и механизма их хранения, высвобождения и инактивации

Окончание табл. 1.1

Год	Имя лауреата	Заслуги, область исследований
1971	Эрл Сазерленд-мл.	Открытия, касающиеся механизмов действия гормонов
1977	Роже Гиймен, Эндрю Шалли и Розалин Ялоу	Открытия, касающиеся синтеза пептидных гормонов в головном мозге, и разработка радиоиммунологического анализа пептидных гормонов
1979	Аллан Кормак и Годфри Хаунсфилд	Разработка метода компьютерной томографии (КТ)
1982	Суне Бергстрем, Бенгт Самуэльсон и Джон Вейн	Открытия, касающиеся простагландинов и биологически родственных им активных веществ
1985	Майкл Браун и Джозеф Голдстайн	Открытия, касающиеся регуляции метаболизма холестерина
1986	Стэнли Коэн и Рита Леви-Монтальчини	Открытие факторов роста
1992	Эдмонд Фишер и Эдвин Кребс	Открытия, касающиеся обратимого фосфорилирования белков как биологического регуляторного механизма
1994	Альфред Гилман и Мартин Родбелл	Открытие G-белков и их роли в передаче внутриклеточных сигналов
2003	Питер Агре и Родерик Маккиннон	Открытие водных каналов, а также структурные и механические исследования ионных каналов
2003	Пол Лотербур и Питер Мансфилд	Открытия, касающиеся магнитно-резонансной томографии (МРТ)
2010	Роберт Эдвардс	Разработка метода экстракорпорального оплодотворения

Традиционно эндокринология сосредоточена на специализированных органах, секретирующих гормоны (рис. 1.2), и в значительной степени базируется на «эндокринных постуатах» Эдварда Дойзи (вставка 1.3). Хотя основное внимание в этом учебнике уделено этим органам, практически все ткани вырабатывают гормоны того или иного типа или, что не менее важно, модулируют действие гормонов иного происхождения. Все эти различные аспекты важны для полного понимания эндокринологии и ее значимости.

Вставка 1.3. «Эндокринные постулаты»: Эдвард Дойзи, медицинский факультет Университета Сент-Луиса, США, 1936

- Железа должна выделять определенное вещество («внутренняя секреция»).
- Должны быть доступны методы обнаружения секреции.
- Очищенное вещество (гормон) должно быть извлечено из экстрактов желез.
- Гормон должен быть способен к выделению для определения его структуры и синтеза.

К этому можно было бы добавить:

- гормон должен воздействовать на определенные клетки-мишени посредством рецептора таким образом, что избыток или дефицит гормона обуславливает специфический фенотип.

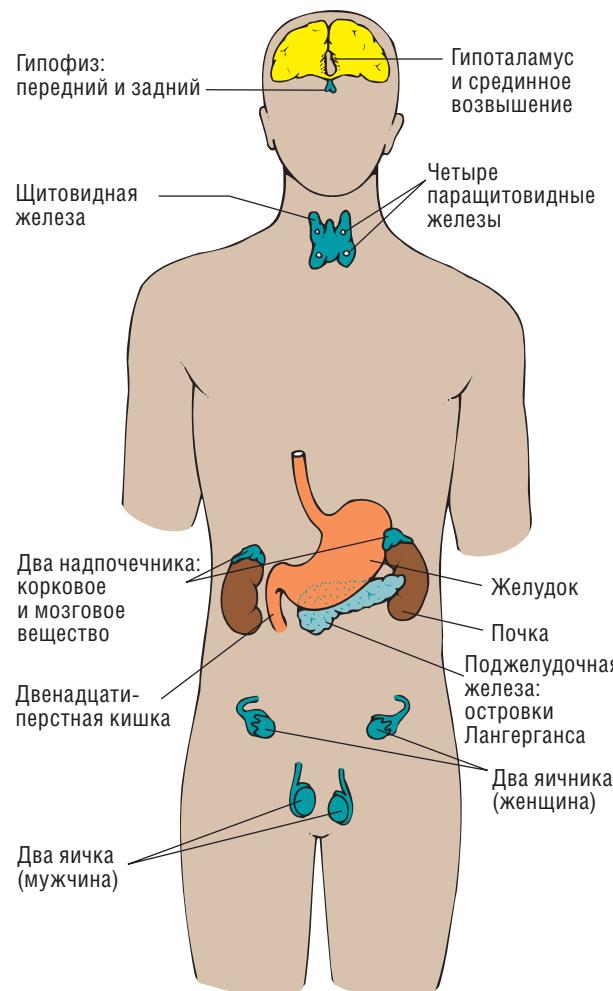


Рис. 1.2. Расположение основных желез внутренней секреции. Кроме того, показаны желудок, почки и двенадцатиперстная кишка, так как по всему желудочно-кишечному тракту выделяется множество различных гормонов

Роль гормонов

Эндокринные (то есть секретирующие гормоны) клетки могут существовать в виде отдельных желез или располагаться в виде отдельных клеток в дру-

гих органах, таких как желудочно-кишечный тракт (**табл. 1.2**). Главы части 2 данного издания в значительной степени базируются на этой анатомической основе.

Гормоны связываются со специфическими рецепторами, расположенными либо на мемbrane клетки-мишени, либо внутри нее. Таким образом инициируется каскад внутриклеточных реакций, которые часто усиливают первоначальный сигнал и генерируют окончательный ответ. Эти реакции изменяются при дефиците или избытке гормонов: например, дефицит ГР приводит к низкорослости у детей, в то время как его избыток вызывает чрезмерный рост (либо гигантизм, либо акромегалию; глава 5).

Гормональные реакции могут быть широко распространенными или невероятно сфокусирован-

ными в зависимости от того, насколько широко представлен рецептор данного гормона на мембранах клеток в организме. Например, гормон щитовидной железы действует на многие, если не на все, из более 200 типов клеток организма. При увеличении его концентрации общий уровень метаболизма в организме повышается и, наоборот, снижается при его недостатке (глава 8). Аналогичным образом инсулин действует на большинство тканей. Значимость этого подчеркивается его ключевой ролью в выживании и росте многих типов клеток в лабораторной культуре. Напротив, другие гормоны могут действовать только на одну ткань. Например, ТТГ, АКТГ и гонадотропины секреции передней доли гипофиза, они регулируют определенные типы клеток в щитовидной железе, коре надпочечников и половых железах соответственно (**см. табл. 1.2**).

Таблица 1.2. Эндокринные органы и их гормоны*

Железа	Гормон	Молекулярная характеристика
Гипоталамус/срединное возвышение	Высвобождающие и ингибирующие гормоны	
	ТРГ	Пептид
	Соматостатин (ингибитор ГР)	Пептид
	ГНРГ	Пептид
	КРГ	Пептид
	Рилизинг-гормон ГР	Пептид
Передняя доля гипофиза	Дофамин [ингибитор пролактина (ПРЛ)]	Производное тирозина
	Тиреотропин, или тиреостимулирующий гормон [тиреотропный гормон (ТТГ)]	Гликопротеин
	Лютенизирующий гормон (ЛГ)	Гликопротеин
	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	Гликопротеин
	ГР (соматотропин)	Белок
	ПРЛ	Белок
Задняя доля гипофиза	АКТГ	Пептид
	Вазопрессин (также называемый антидиуретическим гормоном)	Пептид
Щитовидная железа	Окситоцин	Пептид
	T_4 и T_3	Производные тирозина
Паращитовидная железа	Кальцитонин	Пептид
	Паратиреоидный гормон (ПТГ)	Пептид
Кора надпочечников	Альдостерон	Стероид
	Кортизол	Стероид
	Андростендион	Стероид
	Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)	Стероид
Мозговое вещество надпочечников	Эпинефрин (адреналин)	Производное тирозина
	Норэпинефрин (норадреналин)	Производное тирозина
Желудок**	Гастрин	Пептид

Окончание табл. 1.2

Железа	Гормон	Молекулярная характеристика
Поджелудочная железа (островки Лангерганса)	Инсулин	Белок
	Глюкагон	Белок
	Соматостатин	Белок
	Панкреатический полипептид	Белок
Тонкая и толстая кишка**	Грелин	Белок
	Секретин	Белок
	ГПП-1	Белок
Печень	Инсулиноподобный фактор роста (ИФР) I	Белок
Яичник	Эстрогены	Стероид
	Прогестерон	Стероид
Яичко	Тестостерон	Стероид

* Различие между пептидом и белком несколько условно. В этой таблице пептид — соединение, длина которого составляет менее 50 аминокислот.

** Это далеко не полный список для желудочно-кишечного тракта (см. главу 11).

Классификация гормонов

Существуют три основные группы гормонов, определенные в соответствии с их биохимическим синтезом (**вставка 1.4**). Пептидные или белковые гормоны синтезируются подобно любому другому клеточному белку. Производные аминокислот и стероидные гормоны — результат каскада внутриклеточных ферментативных реакций.

Пептидные гормоны

Большинство гормонов являются пептидами и варьируют по размеру от совсем маленьких, состоящих всего из трех аминокислот (например, ТРГ), до небольших белков, содержащих >200 аминокислот, таких как ТТГ или ЛГ. Некоторые пептидные гормоны секретируются непосредственно после синтеза, их типичной особенностью является хранение в гранулах, а высвобождение из последних обычно контролирует другой гормон (как часть каскада) или происходит путем иннервации.

Некоторые пептидные гормоны имеют сложные третичные структуры или содержат более одной пептидной цепи, кодируемой несколькими генами. Окситоцин и вазопрессин — два гормона задней доли гипофиза, имеющие кольцевые структуры, соединенные дисульфидными мостиками. Несмотря на поразительное сходство по строению, они выполняют заметно различающиеся физиологические функции (**рис. 1.3**).

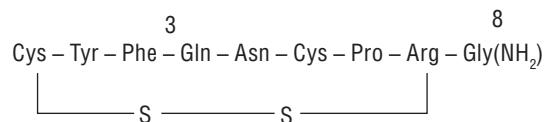
Инсулин состоит из α - и β -цепей, соединенных дисульфидными связями. Подобно некоторым гормонам, он синтезируется в виде неактивного пред-

шественника, который требует модификации перед высвобождением и активным функционированием. В какой-то степени эта регуляция защищает синтезирующую клетку от подавления ее действием секретируемого ей же гормона. Гонадотропины, ФСГ и ЛГ, ТТГ и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) также имеют две цепочки. Однако эти α - и β -субъединицы синтезируются отдельно из совершенно разных генов. α -Субъединица является общей для всех гормонов. Именно различные β -субъединицы придают им биологическую специфичность.

Вставка 1.4. Основные группы гормонов

- Пептиды и белки.
- Производные аминокислот.
- Стероиды.

Вазопрессин → Регуляция выделения воды



Окситоцин → Сокращение матки

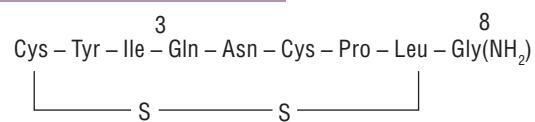


Рис. 1.3. Структуры вазопрессина и окситоцина удивительно схожи, однако физиологические эффекты этих двух гормонов сильно различаются

Производные аминокислот

Эти гормоны представляют собой небольшие водорастворимые соединения. Мелатонин синтезируется из триптофана, тогда как к производным тирозина относят гормоны щитовидной железы, катехоламины и дофамин. Последний регулирует секрецию ПРЛ в передней доле гипофиза. Гормоны катехоламины, эpineфрин (также называемый адреналином) и норэpineфрин (норадреналин) секретируются мозговым веществом надпочечников, а также являются симпатическими нейромедиаторами. Это подчеркивает тесную взаимосвязь между нервной и эндокринной системами (см. рис. 1.2). Подобно пептидным гормонам, они хранятся в гранулах перед высвобождением.

Стероидные гормоны

Стероидные гормоны — это жирорастворимые молекулы, полученные из холестерина. Он присутствует во всех клетках в качестве основного компонента клеточной мембранны. Однако холестерин также извлекается из кровообращения и хранится внутри клеток коры надпочечников, половых желез и плаценты, синтезирующих стероидные гормоны, в виде сложных эфиров холестерина. Стероидные гормоны нерастворимы в воде и циркулируют в основном в связанном с белками плазмы виде.

Системы контроля, регулирующие выработку гормонов

Синтез, высвобождение и уровень циркулирующих гормонов регулируют системы управления, аналогичные тем, что используются в машиностроении. Эти механизмы гарантируют, что гормональные сигналы могут быть ограничены по амплитуде и продолжительности. Центральное место в регуляции многих различных эндокринных желез занимает передняя доля гипофиза, которая, в свою очередь, контролируется несколькими гормонами и факторами, выделяемыми специализированными нейронами гипоталамуса (глава 5). Таким образом, основные эндокринные оси организма включают гипоталамус, переднюю долю гипофиза и регулируемый орган-мишень: кору надпочечников, щитовидную железу, яичко или яичник. Понимание этих механизмов контроля имеет решающее значение для достижения эндокринной физиологии и ее клинических исследований.

Простой контроль

Это элементарная система регуляции, в которой сам сигнал ограничен либо по величине, либо

по длительности таким образом, чтобы вызвать только транзиторный отклик. Определенные нервные импульсы относятся к этому типу. Чувствительность клетки-мишени настроена так, чтобы различать как положительный сигнал, когда клетка реагирует, так и фоновый «шум», когда реакции нет. Примером может служить пульсирующий выброс ГнРГ из гипоталамуса.

Отрицательный ответ

Отрицательная обратная связь — наиболее распространенная форма регуляции, используемая биологическими системами. Например, в энзимологии продукт часто ингибитирует собственную катализируемую реакцию. В эндокринологии гормон может воздействовать на свою клетку-мишень, вызывая реакцию (часто секрецию другого гормона), которая затем ингибитирует выработку исходного гормона (рис. 1.4, а). Такой же эффект может быть получен в результате метаболического процесса. Например, β -клетка поджелудочной железы вырабатывает инсулин в ответ на высокий уровень глюкозы в окружающей среде. Эффект инсулина заключается в снижении уровня глюкозы, что, в свою очередь, подавляет дальнейшую его выработку. Оси гипоталамус–передняя доля гипофиза–органы-мишени являются несколько более сложным продолжением этой модели. Гормон гипоталамуса (например, КРГ) стимулирует высвобождение гормона передней доли гипофиза (например, АКТГ), который, в свою очередь, увеличивает выработку периферических гормонов (например, кортизола). Затем периферический гормон с кровотоком попадает в головной мозг, подавляя дальнейшую выработку гормонов передней доли гипофиза и гипоталамуса. Рис. 1.4, б иллюстрирует компоненты передней доли гипофиза и конечных органов этой модели, где гормоном 1 может быть АКТГ, а гормоном 2 может быть кортизол.

Положительная обратная связь

При более необычных обстоятельствах гормональная обратная связь усиливает, а не подавляет первоначальную реакцию. Такой механизм называют положительной обратной связью (проиллюстрировано знаком «плюс» наряду с более обычной отрицательной обратной связью на рис. 1.4, а). Она по своей сути нестабильна и всегда имеет встроенные самоограничивающие функции, что может быть временным преимуществом. Например, действие эстрогена на гипофиз вызывает овуляторный всплеск ЛГ и ФСГ, дополнительно стимулирует выработку эстрогена в развивающемся фолликуле (глава 7). Во время родов рецепторы растяжения и нервы расширенного влагалища стимулируют за-

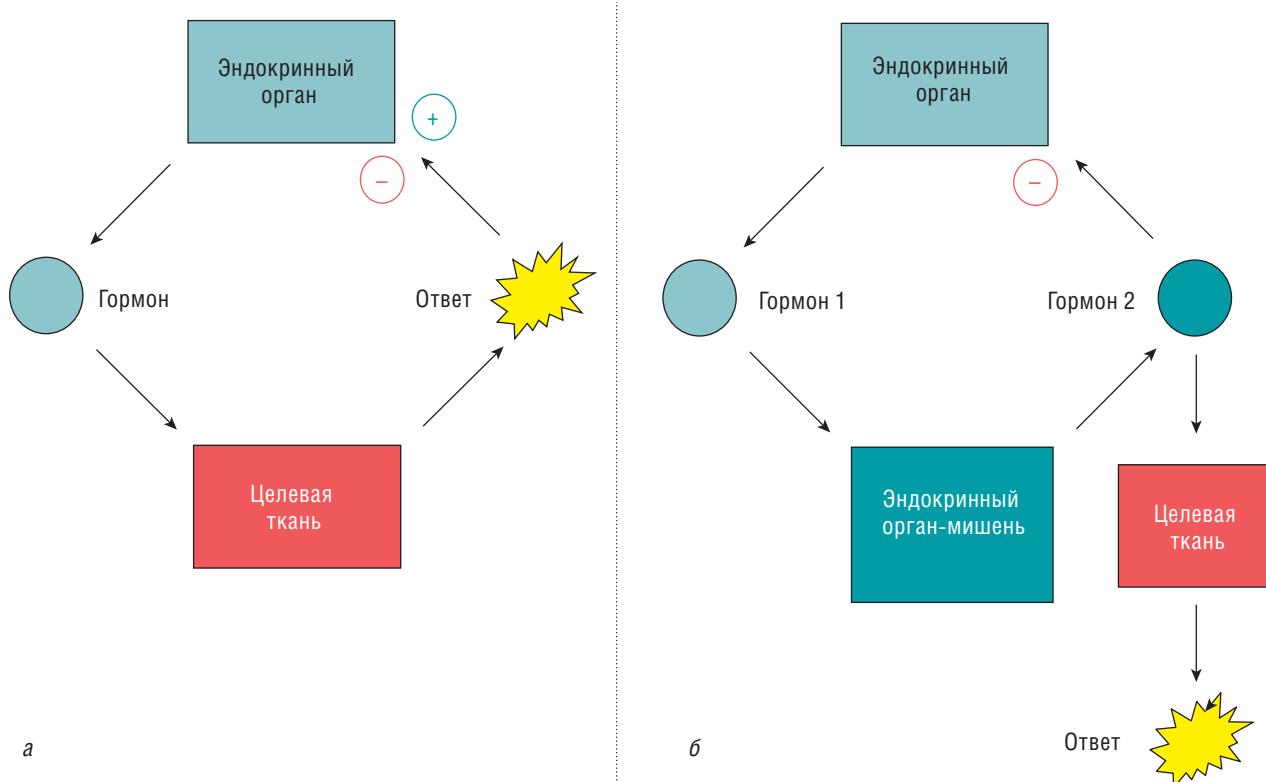


Рис. 1.4. Системы контроля, регулирующие выработку гормонов и их уровень в крови: а — эндокринный орган выделяет гормон, который воздействует на ткань-мишень, стимулируя реакцию. Реакция обычно приводит к подавлению (–) эндокринного органа и дальнейшему снижению поступления гормона. Иногда обратная связь может усиливать секрецию гормонов (+, положительная обратная связь); б — в этом немного более сложном сценарии эндокринный орган вырабатывает гормон 1, который воздействует на вторую эндокринную железу, высвобождая гормон 2. Последний, в свою очередь, двойственno воздействует на ткань-мишень, вызывая реакцию, и отрицательно влияет на исходный эндокринный орган, подавляя дальнейшее высвобождение гормона 1. Эта модель иллюстрирует оси между передней долей гипофиза и периферическими конечными органами-мишениями

днюю долю гипофиза к выделению окситоцина. Повышение его уровня вызывает усиление сокращения матки, еще больше активируя рецепторы растяжения. Роль окситоцина в рефлексе выброса грудного молока аналогична. В каждом случае положительная обратная связь усиливает сигнал до тех пор, пока в цепи не произойдет обрыв, будь то овуляция, рождение ребенка или прекращение кормления грудью.

Подавляющий контроль (отрицательная обратная связь)

Секреция некоторых гормонов находится как под подавляющим, так и под стимулирующим контролем. Соматостатин, гормон гипоталамуса, предотвращает секрецию ГР, таким образом, снижение его секреции усиливает выделение ГР. Синтез ПРЛ регулируется аналогичным образом подавляющим контролем со стороны дофамина.

Эндокринные ритмы

Наложенные на регуляторные системы, описанные выше, многие виды деятельности организма демонстрируют дополнительные периодические или циклические изменения (вставка 1.5).

Вставка 1.5. Эндокринные циклы

Циркадный = 24-часовой цикл.

- Circa — от лат. «приблизительно», dies = от лат. «день».

Ультрадианный <24-часовой цикл.

- Например, высвобождение ГнРГ.

Инфрадианный >24-часовой цикл.

- Например, менструальный цикл.

Контроль над этими ритмами обычно осуществляется нервная система через гипоталамус. Некоторые из них кажутся независимыми от окружающей среды, в то время как другие координируются и «увлекаются» внешними сигналами (например, 24-часовой цикл свет/темнота, который временно нарушается при смене часовых поясов). Секреция кортизола максимальна между 04:00 и 08:00, когда человек просыпается, и минимальна, когда он ложится спать. Напротив, ГР и ПРЛ выделяются максимально примерно через 1 ч после засыпания. С клинической точки зрения эти знания важны, поскольку на результаты исследования необходимо ссылаться в соответствии с изменениями показателей от часа к часу и изо дня в день. В противном случае такие лабораторные данные могут быть неинформативными или даже вводить в заблуждение.

Эндокринные расстройства

Главы второй части в основном посвящены органоспецифической эндокринологии и связанным с ней эндокринным расстройствам. СД и ожирение, описанные в части 3, теперь стали самостоятельным специализированным разделом эндокринологии. Тем не менее все эндокринные нарушения можно рассматривать как избыточную, недостаточную или неупорядоченную выработку гормонов. Некоторые клинические проявления возникают из-за компенсаторного избыточного синтеза гормонов. Например, болезнь Аддисона — это дефицит кортизола в коре надпочечников (глава 6), который снижает отрицательную обратную связь по выработке АКТГ в передней доле гипофиза. АКТГ повышается и стимулирует меланоциты в коже к усилению пигментации, особенно в необычных местах, что является ярким признаком болезни Аддисона.

Несбалансированная выработка гормонов может возникать, когда определенный фермент отсутствует из-за генетического дефекта. Например, при врожденной гиперплазии надпочечников (ВГН) недостаток 21-гидроксилазы препятствует адекватному синтезу кортизола (глава 6). Другие пути внутри клеток коры надпочечников остаются нетронутыми, что приводит к избыточной выработке половых стероидов, которые маскируют женский организм. Эндокринные расстройства также могут возникать из-за аномалий гормональных рецепторов или нисходящих сигнальных путей. Наиболее распространенным примером является сахарный диабет 2-го типа (СД2), который характеризуется, по крайней мере частично, резистентностью тканей-мишеней к действию инсулина (глава 13).

Для контролируемых гипоталамусом и передней долей гипофиза эндокринных органов наруше-

ния, связанные с повреждением оси, также могут быть классифицированы в зависимости от их локализации. Когда патология заключена в органе-мишени, ее называют первичной. Если конечный орган поражается из-за проблемы, возникающей в передней доле гипофиза (либо недостаточность функции, либо избыточная активность), то патологию называют вторичной, в то время как при третичном заболевании нарушение локализуется в гипоталамусе.

Опухоли поражают все органы и ткани. В эндокринологии эти опухоли чаще всего спорадические и доброкачественные, однако они могут повышать секрецию гормонов, что приводит к органоспецифическим синдромам. Они описаны в соответствующих главах части 2. В генез опухолей эндокринной системы могут быть вовлечены несколько эндокринных органов с развитием необычных клинических синдромов. Они описаны в главе 10.



Ключевые положения

- Эндокринология — наука, изучающая гормоны, классифицируемые по их секреции в кровоток.
- Эндокринная и нервная системы являются двумя основными коммуникационными системами организма.
- Гормон — это химическая сигнальная молекула, которая вызывает специфические эффекты путем связывания с рецептором, расположенным на клетках-мишениях или внутри них.
- Три основных типа гормонов: пептиды и производные аминокислот или холестерина.
- Отрицательная, а иногда и положительная обратная связь, а также циклические механизмы, обычно как часть сложных полиорганных систем или осей, регулируют выработку гормонов.
- Клинические эндокринные расстройства обычно отражают избыточную, недостаточную или нерегулируемую выработку гормонов.