

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

ПРЕПАРАТЫ С АКТИВНОСТЬЮ ГОРМОНОВ

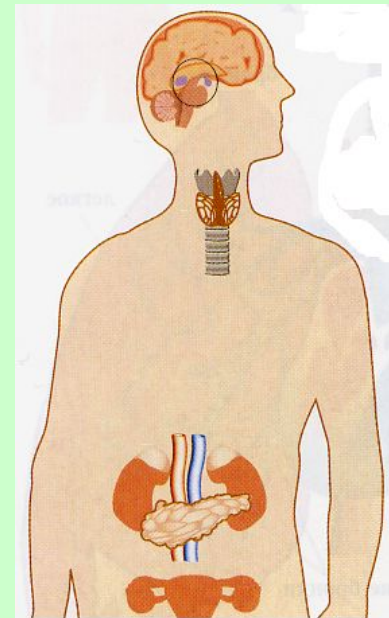
ГИПОТАЛАМУСА,
ГИПОФИЗА,
ЭПИФИЗА

2 РЕГУЛЯТОРА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ и ТКАНЕЙ

1. **НЕРВНАЯ СИСТЕМА** – это система обеспечения **быстрых** приспособительных реакций при изменениях внешней или внутренней среды посредством электрохимических импульсов, передающихся по нервным волокнам.
2. **ГУМОРАЛЬНАЯ СИСТЕМА** (более древняя) - это система регуляции **длительных** адаптивных процессов жизнедеятельности посредством химических веществ, диффузно передающихся через внутренние жидкие среды организма.

ГОРМОНЫ - это БАВ (белки, пептиды, произв. АМК, стероиды), вырабатываемые клетками **эндокринной системы**, координирующей процессы роста, размножения и обмена веществ.

Термин гормон (греч. *hormao* - приводить в движение, побуждать) ввел в июне 1905 г. англо-американский физиолог Эрнест Старлинг на 1-й в истории лекции по эндокринологии в Королевском колледже врачей Лондона



ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА (2 части):

1. **Локальная эндокринная система** - включает в себя «классические» железы внутренней секреции

9 (14) - у мужчин и 10 (15) - у женщин:

гипоталамус (его секреторные ядра), гипофиз, эпифиз, надпочечники, щитовидную и паращитовидные железы, островковую часть поджелудочной железы, половые железы, вилочковую железу (тимус) и плаценту (временная железа).

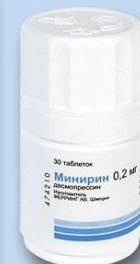
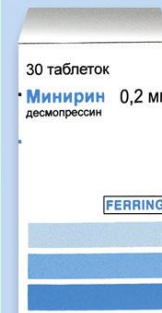
2. **Диффузная эндокринная система** (АПУД-система) (*система захвата предшественников аминов и их декарбоксилирования*) – это диффузные **скопления клеток**, локализующиеся в различных органах и тканях (сердце, печень, почки, желудок, кишечник, лимфоциты и т.д.). **Локальные (местные) гормоны (паракринные гормоны + аутокоиды или аутокринные гормоны – действующие на ту же клетку, где синтезируются):** регуляторные пептиды и биогенные амины (серотонин, гистамин, дофамин, др.).

Российская Федерация > 2 тысяч гормональных ЛП;
Торговых названий > 1 тысячи (из 27 тысяч в РФ);
97 МНН из 1800 в РФ (2 группы):

1. Производные АМК, пептидов, белков;
2. Стероидные соединения.

В качестве ЛС применяют:

1. Препараты естественных гормонов
2. Синтетические аналоги естественных гормонов
3. Заменители (гормоноподобные вещества),
4. Антагонисты гормонов (антигормоны) - блокаторы специфических рецепторов гормонов.



Принципы применения гормональных средств:

- 1. Заместительная терапия** – введение извне физиологических доз гормонов при гипопродукции.
- 2. Стимуляция функции периферических желез** – применение тропных гормонов передней доли гипофиза; применение блокаторов специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы для активации выделения рилизинг-гормонов гипоталамусом и тропных гормонов передней долей гипофиза.
- 3. Подавление функции периферических желез** – угнетение синтеза гормона в самой железе; лечение гормонозависимых опухолей (большие дозы); стимуляция специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы для угнетения выделения рилизинг-гормонов гипоталамусом и тропных гормонов передней долей гипофиза.
- 4. Патогенетическая терапия** (внегормональная) - при кровотечениях, воспалении, аллергии, шоке, остеопорозе.

Типовые механизмы действия гормонов

(на уровне клетки, по Боумену и Рэнду, 1980 г.)

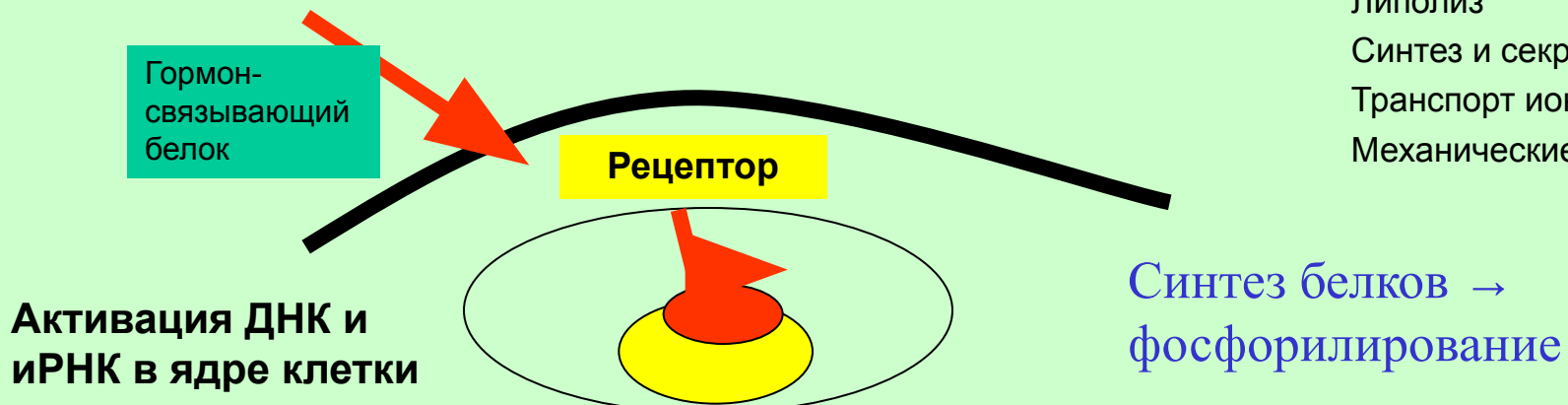
1. Мембранно-локальный (косвенный, быстрый)

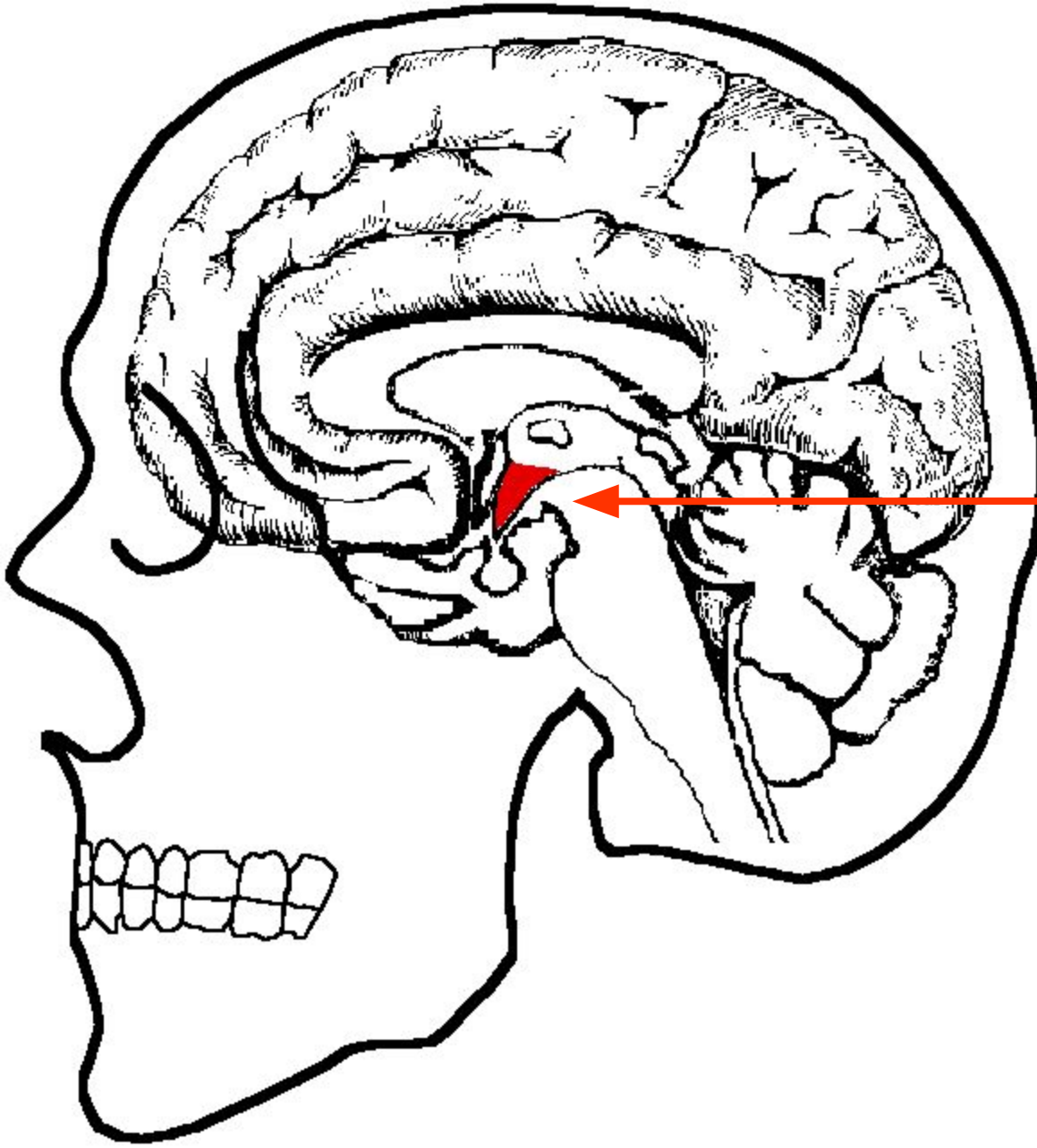
(АМК, пептиды, белки)



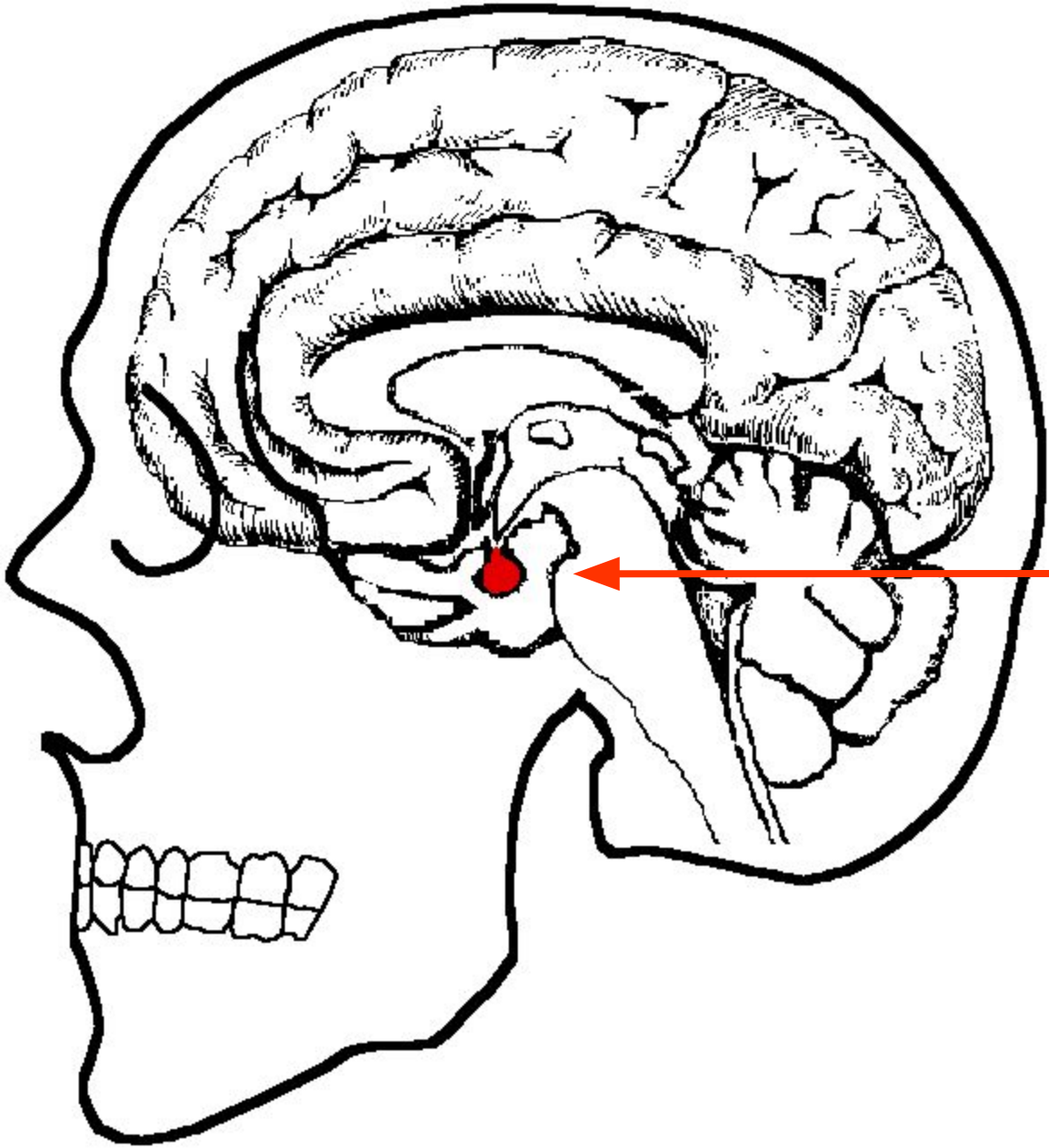
2. Цитозольный (прямой, медленный)

(стероиды).





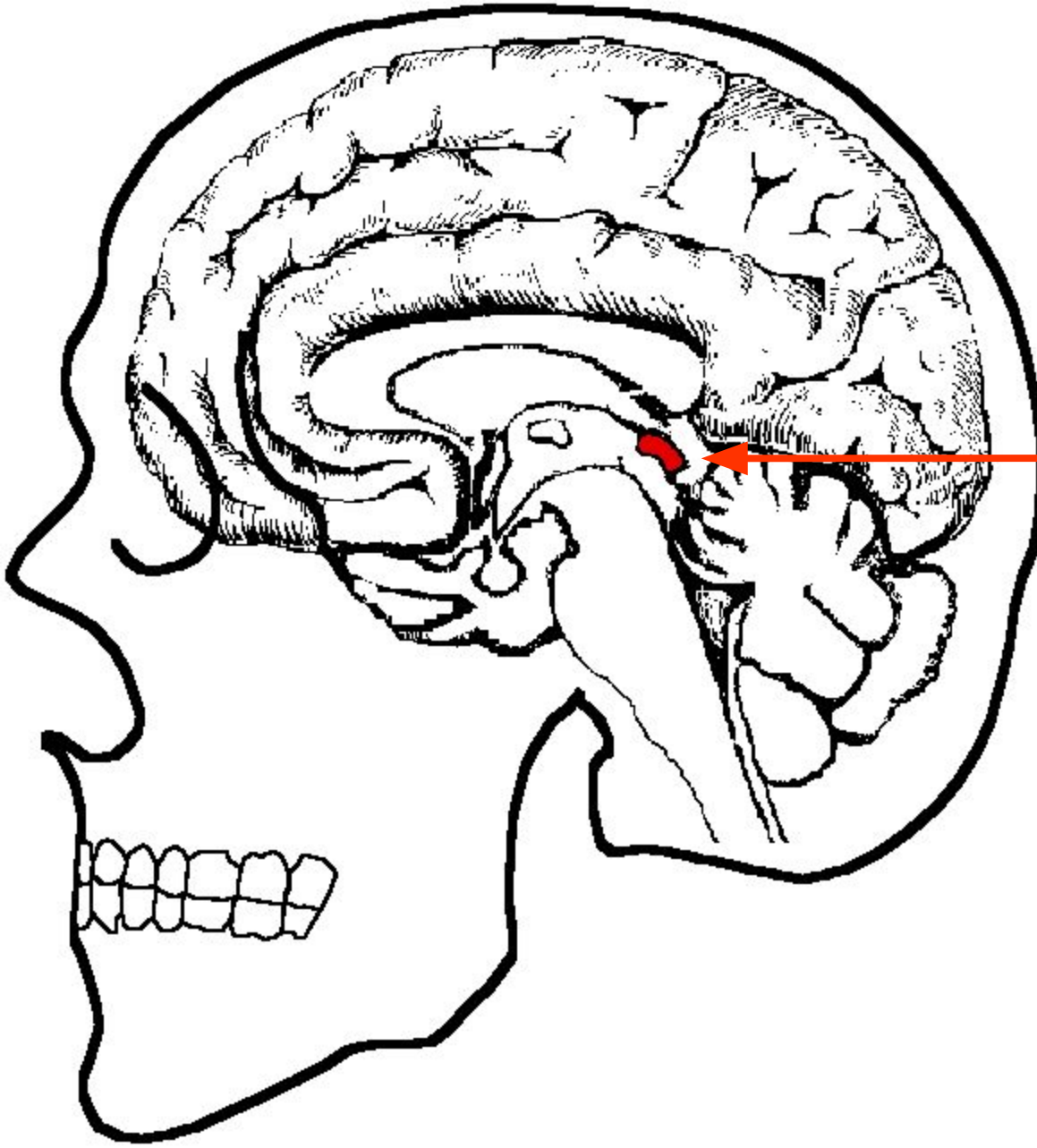
ГИПОТАЛАМУС
(9 гормонов)



ГИПОФИЗ
10 гормонов

пер.+ ср. доли =
аденогипофиз =
7+1 гормон

задняя доля =
нейрогипофиз =
2 гормона



ЭПИФИЗ

7 гормонов

Связь между гормонами

обмен

рост

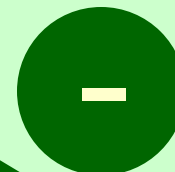
<i>Гипоталамический гормон</i>	<i>Гормон передней доли гипофиза</i>	<i>Гормоны органа-мишени</i>
Соматотропин-рилизинг-гормон (СТРГ) (+)	Гормон роста (соматотропин, СТГ) ↑	Соматомедины печени
Соматотропин-ингибирующий гормон (СИГ) (-)	Гормон роста (соматотропин, СТГ) ↓	Соматомедины печени
Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) (+)	Адренокортикотропин (АКТГ) ↑	Минерало-, глюкокортикостероиды, половые гормоны коры надпочечников
Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТТРГ) (+)	Тиротропин (ТТГ) ↑	Тироксин, трийодтиронин щитовидной железы
Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ, ЛГРГ) (+)	Фолликул-стимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны ↑	Эстроген, прогестерон, тестостерон половых желез
Пролактин-рилизинг-гормон (ПРГ) (+)	Пролактин (ПЛ) ↑	Лимфокины лимфоцитов
Пролактин-ингибирующий гормон (ПИГ, дофамин) (-)	Пролактин (ПЛ) ↓	Молочные железы

Меланолиберин (+)
Меланостатин (-)

Средняя доля - МеланоцитСГ α, β, γ (регулятор зрения)

ГИПОТАЛАМУС

ДОФАмин
(пролактостатин)



D₂

Дофаминомиметики

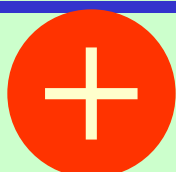
Бромокриптин
Леводопа

ГИПОФИЗ

Лактотропный
гормон
(пролактин)

Дофаминоблокаторы

Нейролептики
Метоклопрамид

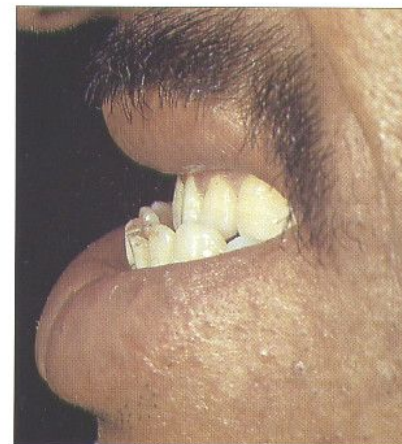
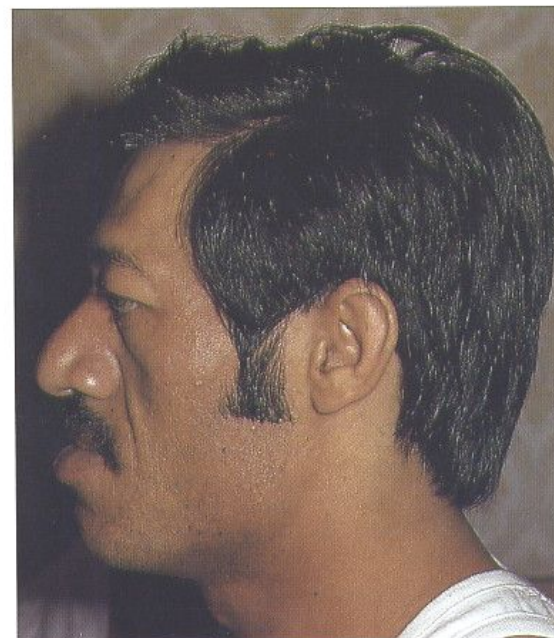
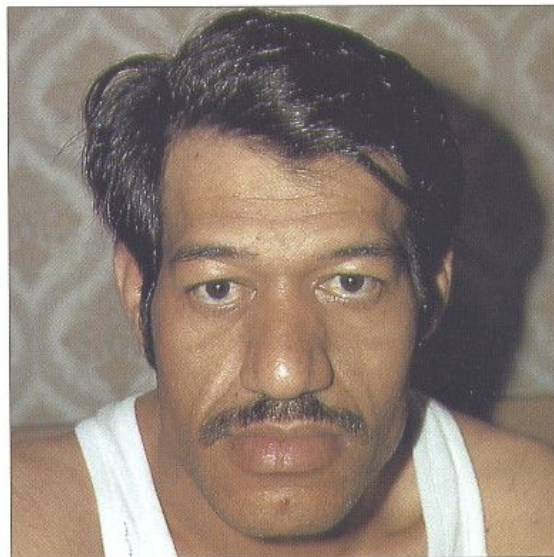


Молочные железы

НАРУШЕНИЯ В РАБОТЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ



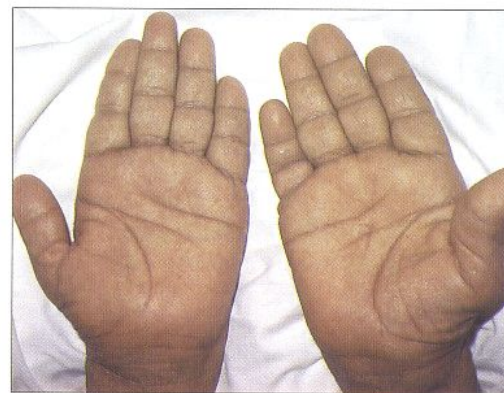
139. Болезнь Кушинга. Из-за мышечной слабости больная не может встать с пола после падения, у нее множественные синяки, легкий гирсутизм, багровые стрии на руках (см. 606) и тяжелый остеопороз со спонтанными компрессионными переломами позвоночника.



101. Акромегалия (тот же больной). Удлинена нижняя челюсть, увеличены губы. Рост нижней челюсти приводит к нарушению прикуса (прогнатия). Губы из-за гипертрофии мягких тканей становятся мясистыми. Кожа сальная. Этот мужчина носил усы и до болезни, а некоторые больные специально отпускают бороду, чтобы скрыть изменения внешности.



102. Акромегалия: гипертрофия мягких тканей лба. Характерная жалоба: «Стала мала шляпа». Кожу лба легко собрать в складки — это признак утолщения мягких тканей.



103. Акромегалия: кисти. Жалобы на мышечную боль и парестезию рук по ночам. Мягкие ткани кистей утолщены, имеется атрофия мышц возвышения большого пальца. Атрофия короткой мышцы, отводящей большой палец, возможно, вызвана сдавлением срединного нерва в запястном канале (синдром запястного канала). Однако нельзя забывать и о других причинах синдрома запястного канала (см. 409).

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Препараты гормонов гипоталамуса (средства, регулирующие выделение тропных гормонов гипофиза):

Протирелин (Тиролиберин).

Соматостатин,

Октреотид (Сандостатин) - инъекции 0,05-1 мг,

Ланреотид (Соматулин),

Трипторелин (Гонадорелин, Декапептил, ГТ-РФ),

Бусерелин, Гозерелин (синт.аналог ГР-РГ),

Ганиреликс (синт.антагонист ГТ-РГ)

2. Препараты гормонов передней доли гипофиза

а. Препараты гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ)

Гонадотропин хорионический (ЛГ, Прегнил, Профази, Хорагон) - 500-5000 МЕ,

Гонадотропин менопаузный (ФСГ),

Фоллитропин α , и β (Пурегон)

Менотропин (ФЛГ+ЛГ, 1:1),

Пергонал, Гозерелин (Золадекс, аналог ГТ-РГ, ингиб. ЛГ)

б. Препараты АКТГ

Кортикотропин (АКТГ),

Тетракозактид (Синактен-Депо) -сусп.1 мг/мл

в. Препараты ТТГ

Тиротропин (-)

г. Препараты СТГ

Соматропин - сам действует на органы-мишени

д. Препараты ЛГ

Пролактин (-) + сам действует на органы-мишени,

Каберголин (антагонист ЛГ)

3. Препараты задней доли гипофиза

Окситоцин,

Демокситоцин,

Десмопрессин (Эмосинт) - 0,01% - 5 мл,

Вазопрессин (АДГ),

Терлипессин (Реместип) – синт. аналог вазопресс.

4. Препараты гормонов эпифиза

Мелатонин (Мелаксен, Мелатон, Юкалин)

I. Гормоны гипоталамуса (рилизинг-факторы, статины).

Протирелин – синтетический трипептидный аналог тиротропин-рилизинг-гормона (ТРГ).

Ф-Д: стимулятор продукции и секреции тиреотропного гормона и пролактина в передней доле гипофиза.

Показания: диагностика дисфункций ЩЖ, диагностика гипо-, и агалактии у женщин.

Побочные эффекты: головная боль, тревожность, потливость, колебания АД, чувство сжатия в груди, аллергические реакции и реакции в месте инъекции.

Противопоказания: нестабильная стенокардия, аритмии, бронхообструкция.

Соматостатин – синтетический циклический тетрадекапептидный аналог соматостатина.

Ф-Д: Уменьшает объем кровотока во внутренних органах, не изменяет САД.

Применение – остановка кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода (снижает кровоток в чревных артериях).

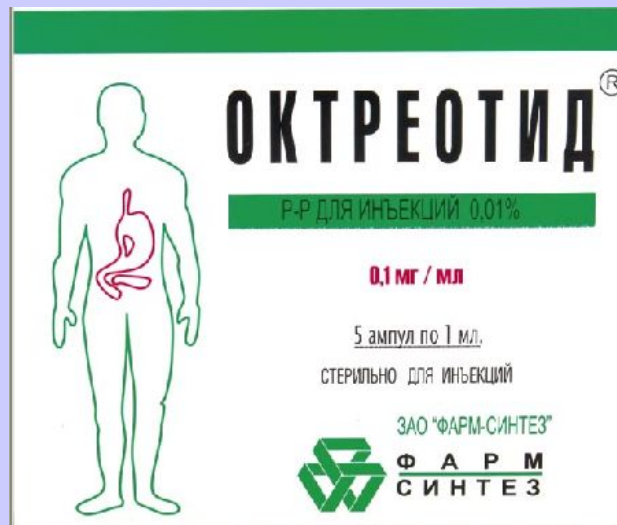
Ф-К: $T_{1/2}$ 2-6 минут (короткий). Легко расщепляется эндопептидазами и аминопептидазами плазмы.

Путь введения: - внутривенно капельно.

Побочные эффекты: ощущение приливов крови к лицу, головокружение, брадикардия, диспепсия.

Октреотид - синтетический октапептидный аналог соматостатина – для лечения акромегалии.

Ф-Д: $T_{1/2}$ - 100 мин. при в/в и п/к. Действует 12 часов
Р-р для инъекций 0,05-0,5 мг/мл – 1 мл.



Лантреотид

Ф-К: действует еще продолжительнее.

$T_{1/2}$ - 2-7 сут. Вводят в/м - 1 раз в 10 - 14 суток.

Показания к применению:

1. Акромегалия (подавляет инкрецию СТГ).
2. ЯБЖ, секреторные опухоли (подавляет экскреторную активность железистой ткани).
3. Остановка и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени.

Гонадорелин - синтетический полипептидный аналог естественного ГТ-РГ. После в/в быстро повышает секрецию ФСГ и ЛГ (в диф.диагностике поражений «гипоталамус – гипофиз»).

Ф-Д: «двухфазное» действие:

При однократном или прерывистом (“пульсирующем”) введении препарата - стимулирует рецепторы мембран гонадотрофных клеток передней доли гипофиза → в них накапливаются ДАГ и ИТФ → увеличение продукции и выделение этими клетками гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) → увеличение инкреции половых гормонов (эстрогенов и гестагенов у женщин, и тестостерона у мужчин).

При длительном воздействии (>12-14 дней) в плазме крови стимулирующий эффект сменяется угнетающим.

Это связано с десенситизацией гипофизарных рецепторов к ГТ-РГ. блокирует гонадотропную функцию гипофиза (ингибируя выделение ЛГ и ФСГ) - подавляется синтез половых гормонов в яичниках и снижается концентрация эстрадиола в плазме крови до постклимактерических значений.

Бусерелин, Трипторелин, Гозерелин, Лейпрорелин -

аналоги ГТРГ (и/н, п/к, в/м)

ФД - антигонадотропное, антиандрогенное, антиэстрогенное.

Конкурентные агонисты рецепторов аденогипофиза, вызывают кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови.

Показания: эндометриоз, рак мол.жел., бесплодие (ЭКО) - индукция овуляции – по 150 мкг 3 р/д в 1-й день цикла

Побочные эффекты: кисты яичников, диспепсия, невроты, акне, нарушения функций печени, слуха, диабет.

Противопоказания – беременность, лактация, возраст до 14 лет.



Гормоны передней доли гипофиза (адено...)

ФСГ (Г-М, фоллитропин).

Ф-Д: У женщин - вызывает рост и созревание фолликулов яичников и их подготовку к овуляции. У мужчин - стимулирует образование сперматозоидов.

ЛГ (Г-Х, лютропин)

Ф-Д: У женщин - стимулирует образование эстрогенов, способствует разрыву оболочки созревшего фолликула, т.е. овуляции и образованию желтого тела. У мужчин - способствует образованию андрогенов.

АКТГ (кортикотропин) - стимулятор коры надпочечников. В большей степени ↑ образование глюкокортикоидов, в меньшей - минералокортикоидов и половых гормонов.

Ф-Д: за счет ↑ синтеза белка (цАМФ-зависимая активация) вызывает гиперплазию коркового вещества надпочечников, ↑ синтез холестерина и скорость образования прегненолона из холестерина.

Вненадпочечниковые эффекты АКТГ - стимуляция липолиза, увеличение секреции инсулина и соматотропина, накопление гликогена в клетках мышечной ткани, усиление пигментации.

Побочные эффекты - гиперкортицизм (болезнь Иценко-Кушинга - гипертония, ожирение лица и туловища, гипергликемия, снижение иммунитета).

ТТГ (тиреотропин)

Ф-Д: активирует функцию ЩЖ - вызывает гиперплазию ее железистой ткани, стимулирует выработку тироксина и трийодтиронина.

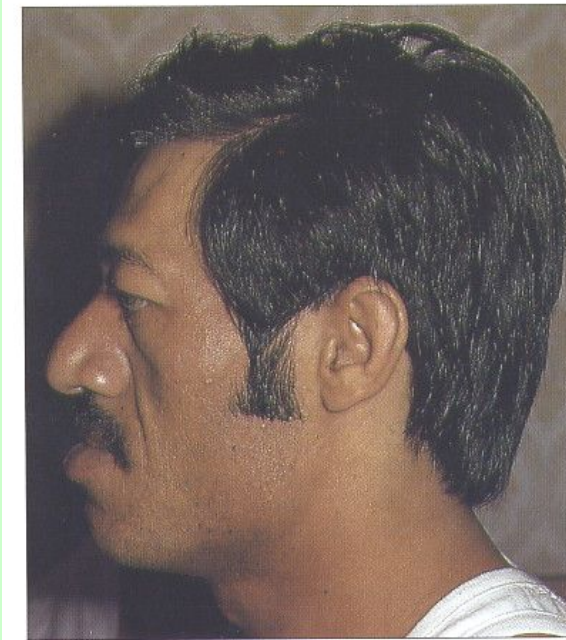
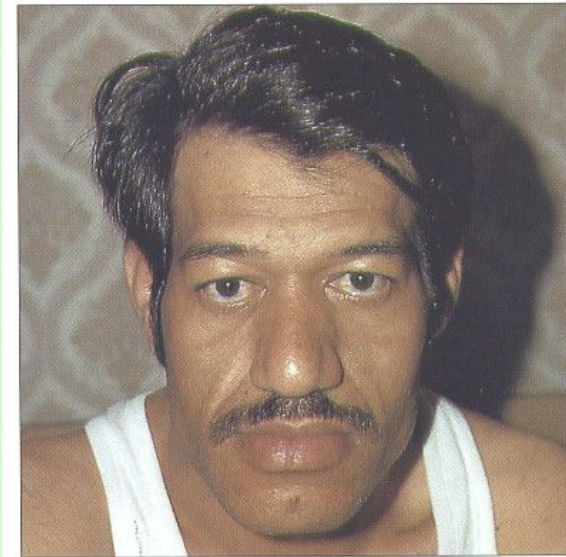
Секреция регулируется йодсодержащими гормонами ЩЖ по механизму обратной связи.

Образование тиреотропина стимулируется тиреолиберином гипоталамуса, а также при охлаждении организма, что приводит к повышению выработки гормонов щитовидной железы и повышению тепла, угнетается соматостатином и глюкокортикоидами, а также при травме, боли, наркозе.

Гиперфункция передней доли гипофиза в детском возрасте - **гигантизм** (↑ пропорционального роста в длину).

Гиперфункция у взрослого человека (когда рост тела в целом уже завершен) - **акромегалия** (увеличение тех частей тела, которые еще способны расти - пальцы рук и ног, кисти и стопы, нос и нижняя челюсть, язык, органы грудной и брюшной полостей).

Гипофункция в детстве - **карликовость** ("гипофизарный нанизм», задержка роста).
Умственное развитие не нарушено.



СТГ (соматотропин, гормон роста, 16 ЕД = 5,3 мг) - регулятор процессов роста и физического развития за счет усиления синтеза белка и РНК.

Ф-Д: СТГ стимулирует образование в печени "соматомединов» - ↑ транспорт АМК из крови в клетки + оказывают инсулиноподобное действие + мобилизуют депо липидов

Наиболее ярко влияние гормона выражено на костную и хрящевую ткани - у пигмеев на фоне нормального содержания СТГ не образуется соматомедин С.

Применение: (Генотропин; Нордитропин, Сайзен, Хуматроп)- п/к, в/м – 3,6 или 7 раз в неделю по 0,125-1,0 ЕД/кг/неделю.

Побочные эффекты: головная боль (повышение ВЧД), задержка жидкости, артралгии, миалгии, местные реакции.

ЛТГ (пролактин) - стимулятор роста молочных желез и лактации.

Ф-Д: - стимулирует синтез лактальбумина, жиров и углеводов молока, стимулятор образования желтого тела и выработку им прогестерона.

Задерживает воду и Na, ↑ эффекты альдостерона и вазопрессина, ↑ образование жира из углеводов.

Образование ЛТГ регулируется пролактолиберином и пролактостатином гипоталамуса.

Стимуляцию секреции пролактина вызывают и другие пептиды гипоталамуса: тиреолиберин, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), ангиотензин II, В-эндорфин.

Секреция пролактина ↑ - после родов и рефлексорно стимулируется при кормлении грудью.

Эстрогены – также ↑ синтез и секрецию пролактина.

Угнетает продукцию - дофамин гипоталамуса и **Каберголин** (продолгованный D2-агонист), который также тормозит клетки гипоталамуса, секретирующие гонадолиберин, что приводит к нарушению менструального цикла - лактогенной аменорее.

Избыток пролактина наблюдается при доброкачественной аденоме гипофиза (гиперпролактинемическая аменорея), при менингитах, энцефалитах, травмах мозга, избытке эстрогенов, при применении некоторых противозачаточных средств.

К его проявлениям относятся выделение молока у некармливающих женщин (галакторея) и аменорея.

СИГЕТИН

ФД - эстрогеноподобное, утеротонизирующее.

Стимулятор гипоталамуса и гонадотропной функции гипофиза. ↑ чувствительность миометрия к окситоцину.

↑ маточно-плацентарное кровообращение, транспортную функцию плаценты. Оказывает гиполипидемический эффект, ↑ содержание в крови бета-липопротеидов,

↑ чувствительность тканей к инсулину.

Применение:

Таблетки (Сагенит, *Нижфарм*): климактерический синдром

Раствор: слабость родовой деятельности, переносенная беременность, внутриутробная асфиксия плода.

Гормоны задней доли гипофиза (нейро...)

Эти гормоны образуются в гипоталамусе, а в нейрогипофизе происходит их накопление и в дальнейшем выделение в кровь.

Синтезированные гормоны путем аксонального транспорта с помощью белка-переносчика (нейрофизина) по гипоталамо-гипофизарному тракту - транспортируются в заднюю долю гипофиза.

АДГ (вазопрессин) - стимулятор реабсорбции воды в дистальном отделе нефрона.

Ф-Д: взаимодействует с **вазопрессиновыми рецепторами** почек типа V-2, что приводит к ↑ проницаемости стенки нефрона для воды, ↑ ее реабсорбции и концентрированию мочи.

В больших дозах (при кровопотере, болевом шоке) АДГ суживает артериолы, в результате чего повышается АД.

Поэтому его также называют **вазопрессином**.

При недостаточности образования АДГ развивается **несахарный диабет**, или несахарное мочеизнурение, который проявляется выделением больших количеств мочи (до 25 л в сутки) низкой плотности, повышенной жаждой.

Избыточная секреция АДГ ведет, напротив, к задержке воды в организме.

V₁-рецепторы: аденогипофиз (секреция АКТГ), артерии, тромбоциты

V₂-рецепторы: дистальный отдел нефрона, печень (синтез фактора VIII)

Окситоцин - вызывает сокращение гладкой мускулатуры матки при родах, способствует выделению молока.

Ф-Д: стимулятор окситоциновых рецепторов матки и миоэпителиальных клеток в молочных железах.

Увеличение секреции окситоцина происходит под влиянием эстрогенов и импульсов от рецепторов шейки матки и сосков грудной железы.

У мужчин - окситоцин - антагонист АДГ.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЭПИФИЗА

(пинеальная или шишковидная железа).

Пинеалоциты - клетки АПУД-системы вырабатывают серотонин, мелатонин, норадреналин, гистамин, аргинин-вазотоцин (стимулятор секреции пролактина); эпифиз-гормон (фактор «Милку»); эпиталамин - суммарный пептидный комплекс и др.

Влияние эпифиза на эндокринную систему носит в основном ингибиторный характер.

Основная функция эпифиза - регуляция циркадных (суточных) биологических ритмов, эндокринных функций и метаболизма и приспособление организма к меняющимся условиям освещенности.

Мелатонин (3-5 мг) - гормон, синтез и секреция которого зависит от освещенности - снижение освещенности повышает синтез и секрецию мелатонина. На ночные часы приходится 70% выработки, активность синтеза повышается с 8 часов вечера, а пик максимальной концентрации - в 3 часа утра, после чего количество начинает снижаться.

Триптофан → **серотонин** (5-ОН-триптамин) + серотонин N-метилтрансфераза → **N-ацетилсеротонин** + гидроксиндол N-метилтрансфераза → **мелатонин** (N-ацетил-5-метокситриптамин).

Синтезировавшись в эпифизе, мелатонин выделяется в спинномозговую жидкость (ликвор), через которую поступает в гипоталамус, сетчатку глаза, гонады, лимфоциты.

Рецепторы к мелатонину: Mel 1A, 1B, 1C

Ф-Д: ↑ содержание ГАМК - ↑ микроциркуляцию мозга, ↑ клеточный и гуморальный иммунитет через активацию функции задних ядер гипоталамуса, ↑ устойчивость к стрессу (универсальный адаптоген).

Экзогенный мелатонин приводит к каскаду гормональных сдвигов в сторону более молодого организма.

Применяется: для синхронизации суточных ритмов, при смене часовых поясов (предотвращает развитие десинхроноза). Нормализует ночной сон. Сновидение становится эмоционально-насыщенным.

Эффективен как иммуномодулятор при инфекционных и раковых заболеваниях, снижает токсичность химиотерапии.

Мелатонин предупреждает рак молочной железы, яичника, матки, предстательной железы, старческий остеопороз.

Нормализует жировой и углеводный обмен, снижает количество холестерина в крови, нормализует артериальное давление.

Купирует проявление климактерического синдрома, способствует улучшению качества потенции у мужчин. Восстанавливает функции печени, активизируя её детоксикационные системы.

Предупреждает сезонные депрессии.

Является мощным антиоксидантом.

В настоящее время он является ведущим препаратом профилактики старения.

Противопоказания: беременность, лактация, ХП-ПН, коллагенозы, аутоиммуннитеты, лейкоз, прием НПВП и ЛС, угнетающих ЦНС, яркое освещение.

В связи с некоторым контрацептивным действием не рекомендуется назначать женщинам, желающим забеременеть.

Обычная доза - по одной таблетке (3-5 мг) 1 раз в день за 1 час перед сном.

Лекция окончена.