

## 30. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

### 30.1. Патофизиология гипофиза

30.1.1. Гипо- и гиперсекреция соматотропного гормона

30.1.2. Гипо- и гиперсекреция адренокортикотропного гормона

30.1.3. Гипо- и гиперсекреция тиреотропного гормона

30.1.4. Гипо- и гиперсекреция гонадотропных гормонов

### 30.2. Патофизиология надпочечных желез

30.2.1. Гипо- и гиперсекреция глюкокортикостероидных гормонов

30.2.2. Гипо- и гиперсекреция минералокортикостероидных гормонов

30.2.3. Гипо- и гиперсекреция половых кортикостероидов

### 30.3. Патофизиология щитовидной железы

30.3.1. Гипосекреция тиреоидных гормонов

30.3.2. Гиперсекреция тиреоидных гормонов

### 30.4. Патофизиология половых желез

30.4.1. Патофизиология яичек

### 30.5. Патофизиология островков Лангерганса

30.5.1. Инсулиновая недостаточность

30.5.2. Инсулиновая резистентность

## 30.1. Патофизиология гипофиза

### 30.1.1. Гипо- и гиперсекреция соматотропного гормона

*Гипосекреция соматотропного гормона*

*Этиология.* Гипосекреция соматотропного гормона (СТГ) может быть вызвана многочисленными патологическими процессами на уровне гипоталамуса и гипофиза: нарушениями ликвородинамики, нейроинфекцией, интоксикациями, травмами, опухолями мозга, хирургическими вмешательствами или радиотерапией гипоталамо-гипофизарной области. Замечено, что соматотропный гормон является первым гормоном аденогипофиза, секреция которого нарушается при инсульте. Клинические исследования с использованием ультрачувствительных методов показали, что висцеральное ожирение, старение и другие состояния могут быть обусловлены снижением секреции соматотропного гормона.

Клинические и биохимические (метаболические и органогенетические) проявления недостатка секреции соматотропного гормона специфичны для возраста, в котором она установилась.

Дефицит соматотропного гормона у взрослых с выпадением его метаболических и органогенетических эффектов. Метаболические эффекты проявляются ростом массы жировой ткани, особенно в области туловища

---

(снижение липолиза), гипогликемией (снижение гликогенолиза), низкой толерантностью к глюкозе и инсулинорезистентностью (СТГ стимулирует использование глюкозы клетками), снижением концентрации в крови неэстерифицированных жирных кислот из-за нарушения мобилизации жиров из депо. Органогенетические эффекты проявляются рассасыванием и атрофией костей – остеопения (снижается остеогенез), гипотрофией соединительной ткани и внутренних органов (потеря органогенетической функции), повреждением структуры и нарушением функции сердца, уменьшением мышечной массы и физической выносливости (снижение миогенеза).

Хотя метаболические проявления многообразны, для дефицита СТГ нет патогномоничных симптомов. Единственным специфическим тестом является количественная оценка секреции гормона. Многие годы тест на толерантность к инсулину (*insuline tolerance test*, ИТТ) был золотым стандартом в диагностике дефицита СТГ. В настоящее время из многочисленных провокационных тестов (стимуляция секреции СТГ глюкагоном, аргинином, ИТТ и гипогликемией, индуцированной толбутамидом), тест с глюкагоном считается наилучшим.

Недостаток СТГ у *детей* проявляется метаболическими расстройствами, специфическими для недостатка СТГ, а также нарушениями хондроостеогенеза с задержкой роста тела – *гипофизарный нанизм* (гипофизарная микросомия).

*Гиперсекреция СТГ* у взрослых встречается чаще в связи с аденомой гипофиза, растущей из эозинофильных клеток, секретирующих соматотропин и проявляется метаболическими и морфогенетическими нарушениями.

Из метаболических нарушений, вызванных избытком соматотропина, выделяют усиление белкового синтеза путем стимуляции включения сульфатов в протеогликаны хрящей и костей и тимидина в ДНК, усиление синтеза РНК и простых белков. Параллельно снижается протеолиз и устанавливается положительный азотистый баланс.

Углеводный обмен при гиперсекреции СТГ характеризуется усилением секреции глюкагона и инсулина, параллельно со стимуляцией печеночной инсулиназы, стимуляцией гликогенолиза, одновременно ограничивается периферическое использование глюкозы, наступают гипергликемия с глюкозурией. Соматотропин обладает перmissiveм действием по отношению к инсулину и глюкокортикоидам. Поэтому, малые дозы СТГ способствуют анаболизму, а большие дозы – катаболизму. В итоге, при гиперсекреции СТГ нарушения углеводного обмена представляют собой картину инсулинрезистентного диабета.

Липидный обмен характеризуется усилением липолиза с транспортной гиперлипидемией с преобладанием в крови неэстерифицированных жирных кислот.

---

Избыточное морфогенетическое действие СТГ проявляется у взрослых акромегалией – деформирующий соматический рост скелета конечностей, которые еще сохранили в этом возрасте потенциал роста (фаланги пальцев рук и ног, лицевой скелет) и спланхномегалией – увеличение в размере внутренних органов.

Гиперсекреция соматотропина у детей проявляется гигантизмом – избыточный, но пропорциональный, соматический рост, в ассоциации с метаболическими нарушениями, специфическими для СТГ.

### 30.1.2. Гипо- и гиперсекреция адренкортикотропного гормона

*Недостаток адренкортикотропного гормона (АКТГ)* приводит к гипоплазии коры надпочечников и вторичной секреторной недостаточности глюкокортикоидов.

*Гиперсекреция АКТГ* приводит к гиперплазии коры надпочечников и вторичной гиперсекреции глюкокортикоидов. Другие проявления гиперсекреции АКТГ связаны с его прямыми метаболическими эффектами (экстраадреналовое действие) – активация тирозиназы меланоцитов и усиление синтеза меланина с гиперпигментацией кожи, липолиз, гиперлипидемия. Эффекты АКТГ, осуществляемые посредством гиперсекреции глюкокортикоидов (трансадреналовое действие) состоят в подавлении липолиза, активации глюконеогенеза и липогенеза (см. *Патофизиологию коры надпочечников*).

### 30.1.3. Гипо - и гиперсекреция тиреотропного гормона

*Гиперсекреция тиреостимулирующего гормона (ТСГ)* является следствием базофильной аденомы гипофиза. ТСГ вызывает гиперплазию и стимуляцию функции щитовидной железы (вторичный гипертиреозидизм). Первичная гиперсекреция тиреоидных гормонов, вызванная патологическими процессами, локализованными в щитовидной железе – например, опухоль – ассоциируется с гипосекрецией ТСГ.

*Гипосекреция ТСГ* приводит к вторичной недостаточности щитовидной железы. Следует отметить, что первичная недостаточность щитовидной железы, вызванная патологическими процессами в щитовидной железе, ассоциирована с гиперсекрецией ТСГ.

---

### 30.1.4. Гипо - и гиперсекреция гонадотропных гормонов

*Гипосекреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у женщин* ассоциируется с отсутствием роста и созревания примордиальных фолликулов в яичниках и бесплодием. Соответственно, введение экзогенного гормона женщинам вызывает созревание большого числа фолликулов в яичнике (гиперстимуляция яичника), что используется при лечении гипофизарного бесплодия.

*Гипосекреция ФСГ у мужчин* приводит к подавлению сперматогенеза, к олигозооспермии и стерильности.

*Гипосекреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) у женщин* имеет специфические эффекты в зависимости от фазы менструального цикла. Так, снижение базальной секреция ЛГ приводит к гипоестрогении, а отсутствие секреторного пика ЛГ в середине менструального цикла делает невозможной овуляцию зрелого фолликула и, как результат, наступает стерильность.

*Гипосекреция ЛГ у мужчин* приводит к гипосекреции тестостерона – гипоандрогении, со всеми специфическими последствиями.

*Гиперсекреция лактотропного гормона (пролактина, ПРЛ) – гиперпролактинемия*, возникает в результате аденомы гипофиза и проявляется у женщин лактореей, аменореей и стерильностью, а у мужчин – гипоандрогенией, подавлением сперматогенеза, гинекомастией.

## 30.2. Патофизиология надпочечных желез

### *Роль надпочечников в антенатальном онтогенезе*

У приматов и у человека в последние  $\frac{2}{3}$  беременности адреналовая железа представляется непропорционально большой с необычно высокой активностью стероидогенеза в специализированной области, названной *фетальной зоной*. После рождения, фетальная зона быстро инволюционирует даже в присутствии кортикотропина, который является физиологическим регулятором секреции стероидов фетальной зоной надпочечников. Возможно, фетальная зона регулируется не гипофизарным, а плацентарным кортикотропином и факторами роста, секретлируемыми местно фетальными надпочечниками.

*В антенатальном периоде* стероидные гормоны коры надпочечников имеют жизненно важное значение, которое состоит в регуляции внутриматочного гормонального гомеостаза, в обеспечении созревания систем органов плода и подготовке плода к постнатальной жизни, в инициации родов, продукции глюко- и минералокортикоидов, которые обеспечивают независимую жизнь плода после отделения от плаценты.

---

*Мониторизация беременности.* Известен физиологический антагонизм эстрогенов и прогестерона в их действии на матку. Так, прогестерон, секретируемый в начале беременности желтым телом, а, в дальнейшем, плацентой, поддерживает беременность, сохраняя «покой» матки. Эстрогены, напротив, стимулируют процессы необходимые для родов, например образование контактов миоцитов матки, расширение канала шейки матки, стимулируют сокращение матки. Таким образом, беременность обеспечивается большой концентрацией прогестинов и минимальной эстрогенов, а роды – уменьшением концентрации прогестерона к концу беременности, параллельно со стимуляцией секреции и ростом концентрации эстрогенов в матке. Так как синтез плацентарных эстрогенов необходимых для родов возможен только из предшественников стероидов, синтезируемых фетальными надпочечниками, становится понятна решающая роль последних в акте родов.

В середине беременности фетальная зона занимает 80–90% из общего объема коры надпочечников и продуцирует 100–200 мг андрогенного стероида  $C_{19}$  (дегидроэпиандростерон сульфат), который в количественном отношении является главным стероидом коры надпочечников плода (фетальная кора продуцирует и кортизон, который завершает созревание систем органов у плода, включая легкие, щитовидную железу, кишечник). Стероид  $C_{19}$  является исходным материалом для синтеза в плаценте эстрогенов. Показано, что стероид  $C_{19}$  синтезируется исключительно фетальной зоной (плацента не может синтезировать стероид из прегненолона или из прогестерона из-за отсутствия необходимых ферментов, но может синтезировать эстрогены из стероида  $C_{19}$ ). В третьем триместре беременности фетальная адреналовая кора экспрессирует высокий уровень фермента P450c17 и продуцирует большие количества стероидов. Комбинация обоих путей биосинтеза в этих двух органах – адреналовой коре, которая синтезирует стероид  $C_{19}$ , и плаценты, которая синтезирует эстрогены из стероида  $C_{19}$ , взаимодополняют друг друга и формируют интегральную систему синтеза эстрогенов. Таким образом, роль фетальной коры состоит в обеспечении плаценты стероидами  $C_{19}$  (субстрат для синтеза эстрогенов), формируя уникальную фето-плацентарную систему.

*Синхронизация созревания плода и начала родов* является решающей для постнатального выживания новорожденного. Было показано, что рост активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси дает не только старт (*trigger*) начала родов, но и одновременно стимулирует созревание органов плода необходимое для жизни вне матки. У человека рост секреции кортизола надпочечниками в последнюю неделю беременности инициирует целый каскад процессов, кульминацией которых является появление на свет новорожденного.

---

Кортизол стимулирует процессы необходимые для жизни плода вне матки – продукцию сурфактанта легкими, обеспечивающего самостоятельное легочное дыхание, активацию ферментов кишечника и поджелудочной железы необходимых для энтерального питания, отложение гликогена в печени, созревание сетчатки глаза и мозга. Другими словами, постнатальное выживание зависит от достаточного созревания органов, позволяющего жизнь новорожденного независимо от матери.

*Инициация родов.* К концу беременности, к тому времени, когда адrenaловая кора увеличивает синтез стероида  $C_{19}$ , плацента увеличивает синтез эстрогенов. Одновременно, инволюция желтого тела приводит к уменьшению синтеза прогестерона. Рост концентрации эстрогенов параллельно со снижением концентрации прогестерона к концу беременности является необходимым условием, определяющим момент родов у большинства биологических видов.

Считается, что CRH (*Corticotrophin Releasing Hormone*, кортиколиберин) служит в качестве биологических «часов», которые определяют длительность беременности и момент начала родов. Этот гормон через собственные прямые эффекты и эффекты кортизола участвует в процессе родов. Помимо гипоталамуса, кортиколиберин синтезируется также и плацентой. Начиная с 28-й недели беременности и до самых родов, резко возрастает концентрация CRH крови плода и матери. Установлено также, что, в отличие от ингибирующего эффекта глюкокортикоидов на секрецию CRH гипоталамусом, обусловленным отрицательной обратной связью, в плаценте глюкокортикоиды стимулируют секрецию CRH (положительная обратная связь). Другими словами, перед родами растет концентрация CRH в плацентарном кровообращении, что приводит к росту продукции глюкокортикоидов плода, а эти, в свою очередь, приводят к рождению плода.

Данные о наличии в миометрии и оболочках плода рецепторов для CRH, о стимуляции CRH синтеза  $PGF_2$  из децидуальной оболочки и амниона человека *in vitro*, об усилении эффектов  $PGF_2$  и окситоцина под действием CRH *in vitro* и *in vivo* подтверждают концепцию, согласно которой одновременно с кортизолом и сам CRH прямо регулирует процесс родов, повышая сократимость миометрия во время схваток.

Концентрация CRH в плазме матери определяет, будут ли роды вовремя, преждевременными или запоздалыми. Кривая секреции CRH у женщин, которые родили преждевременно, имеет высшую точку в более ранние периоды беременности, соответствуя степени преждевременности родов. Наоборот, у женщин, которые родили позднее срока, наивысший уровень секреции CRH наблюдается в более поздние периоды беременности.

После рождения ребенка коре надпочечников принадлежит важная физиологическая роль, а именно, обеспечение новорожденного глюкокор-

---

тикоидами, которые поддерживают метаболический гомеостаз и ответ на стресс, и минералокортикоидами, которые поддерживают водно-электролитное равновесие. Хотя во внутриутробном периоде эти функции осуществляются плацентарными стероидами, у приматов ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, даже в этот период, способна отвечать на стресс ростом продукции кортизола. В поздние сроки беременности надпочечники способны секретировать также и альдостерон.

*Роль глюкокортикоидов в контроле иммунного и воспалительного ответа*

Глюкокортикоиды и глюкокортикоидные рецепторы давно известны как главные модуляторы ряда внутриклеточных процессов и межклеточной коммуникации.

У млекопитающих иммунный и воспалительный ответ являются сложными физиологическими процессами, имеющими решающее значение в поддержании гомеостаза и для выживания организма. Регуляция иммунного и воспалительного ответа преследует обеспечение своевременной и адекватной реакции организма, не допускающей её чрезмерности – гиперреакции, которая могла бы стать опасной для организма. Считается, что именно глюкокортикоиды являются теми гормонами, которые поддерживают иммунный и воспалительный ответ на оптимальном для организма уровне.

Два пути внутриклеточной сигнализации были идентифицированы как важные регуляторы иммунитета и воспаления – нуклеарный фактор В (*nuclear factor NF-B*) и каскад эффектов глюкокортикоидов, осуществляемых через специфические рецепторы (*glucocorticoid-mediated signal transduction cascades*).

NF-B и глюкокортикоидные рецепторы являются факторами, индуцирующими транскрипцию факторов с диаметрально противоположными действиями на воспалительную и иммунную реакции: NF-B активирует транскрипцию провоспалительных цитокинов и генов, ответственных за иммунитет, а глюкокортикоидные рецепторы действуют как супрессоры иммунитета и воспаления – ингибируют экспрессию большинства цитокинов, активированных NF-B.

Ядерный фактор NF-B присутствует повсеместно и может быть активирован в различных типах клеток.

В нелимфоцитарных клетках NF-B находится в форме неактивного белка, секвестрированного в цитоплазме. Его активация осуществляется множеством внеклеточных провоспалительных факторов – вирусами и вирусными белками, бактериальными липополисахаридами, провоспалительными цитокинами типа TNF $\alpha$ , IL-1, IL-2, агентами, повреждающими

---

ДНК, оксидативным стрессом и др. В момент действия этих внеклеточных стимулов на клетку активируется внутриклеточный путь сигнализации и, в результате, происходит перемещение NF- $\kappa$ B к ядру клетки. Одновременно, резко возрастает транскрипционная активность NF- $\kappa$ B. Активированный NF- $\kappa$ B связывается со специфическими участками, экспрессируя соответствующие гены. В итоге, большое количество генов, чувствительных к NF- $\kappa$ B, включаются в иммунный и воспалительный ответ на действие патогенного фактора. Хорошо изучена роль NF- $\kappa$ B в функционировании иммунной системы (развитие лимфоцитов, воспалительный ответ, защитные механизмы), а недавние исследования показывают, что NF- $\kappa$ B является важным регулятором апоптоза и эмбрионального развития.

В иммунокомпетентных клетках млекопитающих NF- $\kappa$ B регулирует экспрессию большого количества генов, вовлеченных в иммунный и воспалительный ответ. К важнейшим генам, транскрипция которых регулируется NF- $\kappa$ B, относятся следующие: факторы роста, молекулы клеточной адгезии, селектины, цитокины IL-1,2,6,8, TNF,  $\beta$ -интерферон, лимфотоксин, белки острой фазы (ангиотензиноген, белки-предшественники сывороточного амилоида А, С-реактивный белок), факторы комплемента, иммунорецепторы, рецепторы лимфоцитов Т и МНС класса I и II, антиапоптозные факторы и др.

Кортикостероиды действуют через специфические рецепторы. Семейство стероидных рецепторов включает специфические рецепторы для глюкокортикоидов, минералокортикоидов, прогестерона, эстрогенов. Все члены этого суперсемейства ядерных рецепторов функционируют как транскрипционные лигандзависимые факторы, которые связываются с ДНК и действуют через базальный аппарат транскрипции.

В отсутствие глюкокортикоидов, классические стероидные рецепторы удерживаются в цитоплазме клеток в неактивном состоянии, будучи ассоциированными с белками термического шока (*heat shock proteins*). Неактивная конформация глюкокортикоидных рецепторов демонстрирует высокий аффинитет к стероидным лигандам. Попав в клетку, глюкокортикоиды связываются с неактивными цитоплазматическими рецепторами и активируют их, что выражается изменением их конформации. Активированные рецепторы отщепляются от белков термического шока, гиперфосфорилируются и перемещаются к клеточному ядру, где связывается со специфическим локусом ДНК, названным глюкокортикоид реактивным. Это индуцирует либо усиливает транскрипцию соответствующего гена-мишени, предположительно взаимодействуя с аппаратом базальной транскрипции.

Глюкокортикоиды и глюкокортикоидные рецепторы регулируют гены иммунитета и обмена веществ, каналов и транспортеров.



---

Общее действие глюкокортикоидов состоит в индукции ингибитора гена IB (ингибирует NF- $\kappa$ B) и в супрессии ключевых генов иммунитета и генов провоспалительных цитокинов (IL-1,2,3,4,6,8,10,12, TNF и IFN, E-селектина, молекул адгезии ICAM-1, ELAM-, циклооксигеназы 2, ингибитора NO-синтетазы).

Глюкокортикоидные рецепторы индуцируют большое количество метаболических генов- тирозинаминотрансферазы, глутаминсинтетазы, гликогенсинтетазы, глюкозо-6-фосфатазы, глутаминазы, фибриногена, холестерол-7-гидролазы, аргининсукцинатсинтетазы, аргиназы, каналов Na, аквапорина-1, эндотелинов из миоцитов сосудов,  $\beta$ -2-микроглобулина печени.

Глюкокортикоидные рецепторы и NF- $\kappa$ B являются физиологическими антагонистами. NF- $\kappa$ B – это ключевой проиммунный и провоспалительный фактор транскрипции, а глюкокортикоидные рецепторы, активированные лигандом, являются сильными супрессорами иммунитета и воспаления.

#### *Роль глюкокортикоидов (ГК) в стресс-реакции*

Секреция глюкокортикостероидов является классическим ответом эндокринной системы на стресс. Вопреки этому утвердившемуся представлению, роль глюкокортикостероидов в стрессе остается неоднозначной, противоречивой. Согласно точке зрения Hans Selye ГК являются медиаторами стресса и обеспечивают проявление и стимуляцию стресс-ответа. Другая точка зрения утверждает, что глюкокортикостероиды подавляют стресс-ответ, предотвращая патологическую суперактивность (гиперэргическую реакцию).

Действие глюкокортикостероидов направлено на сердечно-сосудистую систему, на регуляцию объема жидкостей, иммунитета и воспаления, метаболизм, нервные процессы и репродукцию.

С современной точки зрения физиологическое значение гиперсекреции глюкокортикоидов во время стресса является не защитой от самого стрессогенного фактора, а механизмом, предотвращающим повреждение организма реакциями, запущенными стрессогенным фактором. Глюкокортикоиды выполняют эту функцию путем поддержания стрессовых реакций, которые угрожают гомеостазу, в адекватных пределах интенсивности. Образно можно представить, что стресс является пожаром, защитные реакции – это вода, применяемая для тушения пожара, а глюкокортикоиды имеют роль предотвратить возможное вредное действие избытка воды.

Реакция на стресс протекает в несколько фаз (волн).

Первая «волна» стресса появляется буквально в течение секунд после действия стрессогенных факторов и включает:

- 1) увеличение секреции катехоламинов (КА) и активацию симпатической нервной системы;
- 2) высвобождение кортиколиберина (CRH) из гипоталамуса;

- 
- 3) снижение секреции гипоталамусом гонадолиберинов и снижение секреции гонадотропинов гипофиза;
  - 4) увеличение секреции пролактина (PRL) и соматотропина (STH);
  - 5) увеличение секреции глюкагона.

В случае кровотечения первая волна включает также секрецию аргинин-вазопрессина (AVP), ренина (в ответ на другие стрессоры секреция AVP растет умеренно); этот ответ является специфичным для стресса в сочетании с кровопотерей, так как это способствует восполнению потерянной жидкости.

Быстрая секреция гормонов первой волны обуславливает большинство эффектов через вторичные внутриклеточные мессенджеры уже в период от нескольких секунд до нескольких минут.

Вторая волна, более медленная, включает секрецию стероидных гормонов. В течение нескольких минут секреция ГК стимулируется, а половых стероидов – подавляется. Так как действие стероидов опосредуется через геном, их активность проявляется только через час от начала действия стресс-реакции, а снижение уровня половых стероидов проявляется через несколько часов. Эффекты второй фазы стресса следующие:

- 1) мобилизация энергии в работающих мышцах (посредством мобилизации запасенной энергии, приостановки дальнейшего запасания энергии, глюконеогенеза);
- 2) увеличение поставки энергетического субстрата в мышцах путем увеличения их гемоперфузии;
- 3) улучшение мозгового кровообращения и утилизации глюкозы в мозге с улучшением познавательной деятельности;
- 4) стимуляция иммунных функций;
- 5) подавление репродуктивной и поведенческой сексуальной функции (быстрое падение процептивного и рециптивного сексуального поведения у обоих полов и потеря эрекции у мужчин);
- 6) подавление аппетита и приема пищи.

В отдельных случаях (кровопотеря) ответ включает задержку воды почечными и сосудистыми механизмами.

Глюкокортикоиды, в зависимости от концентрации и фазы стресса, действуют по-разному, проявляя перmissive, стимулирующее, подавляющее либо подготавливающее действие.

*Перmissive* действие глюкокортикоидов является первым механизмом защиты, посредством которого организм противодействует стрессу. Оно характеризуется тем, что глюкокортикоиды в физиологической концентрации (базальная секреция) усиливают действие катехоламинов, секретируемых в первой волне стресс-ответа; наоборот, отсутствие глюкокортикоидов в ранний период стресса ослабляет ответ на действие стрессора.

---

*Стимулирующее* действие глюкокортикоидов является также благоприятным в осуществлении стресс-ответа и состоит в том, что их высокий уровень, индуцированный стрессом, стимулирует действие гормонов первой волны стресс-ответа и усиливают ранние физиологические реакции; искусственное снижение высокого уровня глюкокортикоидов ослабляет физиологический ответ на стресс.

*Супрессивное* действие глюкокортикоидов заключается в подавлении избыточного стресс-ответа, который может быть вредным для организма. Оно состоит в том, что высокий уровень глюкокортикоидов ингибирует действие гормонов первой фазы стресс-ответа и ослабляют физиологические реакции, вызванные стрессором. Искусственное снижение высокого уровня глюкокортикоидов, вызванного стрессом, усиливает физиологический ответ на стрессор с возможными патологическими последствиями.

*Подготавливающее* действие глюкокортикоидов меняет ответ организма на стрессор и состоит в том, что высокий уровень глюкокортикоидов, вызванный предыдущим стрессом, взаимодействует с гормонами первой фазы последующего, второго стресса и, таким образом, изменяют ответ на повторный стресс; искусственное снижение высокого уровня ГК изменяет физиологический ответ на повторный стрессор. Модуляция может иметь стимулирующий или подавляющий характер. Таким образом появляется «перекрестная» устойчивость организма к стрессогенным факторам.

Все перечисленные действия проявляются в комплексе и редки случаи, когда действие глюкокортикоидов состоит только в одном из перечисленных эффектов. Принципиально важно, что эффекты зависят от концентрации глюкокортикоидов, от кривой дозы-эффекта, от рецепторов.

Так как эффекты ГК проявляются только после связывания с рецепторами, латентный период их действия составляет от нескольких минут до нескольких дней, а действие гормона длится от нескольких часов до нескольких дней и даже недель в зависимости от продолжительности жизни мРНК и белков, передающих эффект. Длительность действия гормонов может существенно влиять на ответ. Избыток глюкокортикоидов может оказать положительное действие без вредных последствий в течение нескольких дней, но он становится фатальным в случае более продолжительного действия.

Итак, глюкокортикоиды осуществляют первичную защиту организма путем предотвращения избыточной стресс-реакции и уменьшения потенциально опасных эффектов гормонов первой линии защиты.

#### *Биологические эффекты глюкокортикоидов (ГК) в стрессе*

Физиологические системы организма чувствительны к действию ГК. Наиболее изученными эффектами ГК являются следующие: влияние на сердечно-сосудистый тонус, объем жидкостей и ответ на кровотечение,

---

иммунитет и воспаление, обмен веществ, нейро-поведенческие функции, репродукцию.

*Сердечно-сосудистые эффекты* ГК состоят в увеличении артериального давления, частоты сердечных сокращений и сердечного выброса. Происходит перераспределение крови к работающим мышцам путем дилатации их сосудов с одновременным спазмированием сосудов почек и брюшных органов. Эти явления возможны благодаря положительному кардиоинотропному и перmissive (потенцирующему) действию ГК в отношении катехоламинов. Этот эффект заключается в том, что ГК усиливают синтез КА в адренергических структурах (активируют фенилаланин-N-метилтрансферазу), удлиняют действие КА в нейромышечных синапсах путем ингибиции обратного захвата КА из синаптической щели и уменьшением периферического уровня КОМТ (катехол-O-метилтрансферазы) и MAO (моноаминоксидазы) – ферментов, которые инактивируют катехоламины. ГК повышают также чувствительность сердечно-сосудистой системы к катехоламинам, увеличивая способность адренергических рецепторов гладкой мускулатуры сосудов связывать амины и увеличивая синтез цАМФ в миоцитах. При стрессе, в большинстве случаев, ГК облегчают симпатические влияния, а преобладающим физиологическим эффектом является активация сердечно-сосудистой системы. Другими словами, своим перmissive действием ГК осуществляют сердечно-сосудистую составляющую стресса. Увеличивая сердечно-сосудистый тонус, ГК приспособляют организм к стрессу. Различные стрессоры инициируют активацию сердечно-сосудистой системы посредством секреции катехоламинов, а ГК усиливают и поддерживают этот эффект.

*Кровотечение* – это особый вид стресса, отличающийся от других ростом секреции аргининвазопрессина (AVP) и ренина с последующей вазоконстрикцией и задержкой воды в организме. Гиперсекреция AVP при кровопотере является одним из патогенетических механизмов стресса, так как приводит к спазму коронарных сосудов и сосудов печени и, соответственно, к ишемии, коронарной недостаточности и глубокой гипогликемии (отсутствие кровообращения в печени уменьшает до минимума глюконеогенез). ГК ингибируют секрецию AVP и таким образом уменьшают сосудистую реакцию при кровотечении. С точки зрения поддержания гомеостаза, важность супрессивного действия ГК в ответе на кровотечение состоит в защите организма от возможных повреждений или от смерти, вызванных чрезмерными защитными механизмами (например, вазоконстрикцией в жизненно важных органах).

*Иммуносупрессивное и противовоспалительное* действие ГК состоит в подавлении синтеза, выделения и в снижении эффекта цитокинов и других медиаторов, которые вызывают иммунную и воспалительную реакции.

---

К цитокинам, чувствительным к действию ГК, относятся IL-1,2,3,4,5,6,12, IFN-гамма, медиаторы и ферменты воспаления, такие как гистамин, эукозаноиды, NO, коллагеназы, эластазы, активатор плазминогена. ГК уменьшают синтез эукозаноидов, ингибируя экспрессию индуцибельной циклооксигеназы-2, ингибируют синтез молекул межклеточной адгезии, презентацию антигена и экспрессию белков МНС II класса, уменьшают активацию и пролиферацию Т и В-лимфоцитов, подавляют хемотаксис лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, уменьшая, таким образом, количество фагоцитов в воспалительном очаге. ГК также приводят к атрофии тимуса и лимфоидной ткани, инициируя апоптоз предшественников и зрелых Т- и В-лимфоцитов.

*Метаболическое действие ГК.* При стрессе уровень гликемии резко возрастает. Эти эффекты усиливаются КА, глюкагоном, соматотропином, секреция которых при стрессе увеличивается очень рано. Суммарно-метаболические эффекты при стрессе следующие: стимуляция ГК аппетита, стимуляция гликогенолиза и глюконеогенеза (совместно с глюкагоном и КА), угнетение периферической утилизации глюкозы, подавление синтеза белков и стимуляция протеолиза в мышцах, липолиз и мобилизация липидов из адипоцитов.

ГК и инсулин оказывают антагонистическое действие на уровень гликемии, глюконеогенез, транспорт глюкозы, атрофию мышц, синтез белков, липолиз. В тоже время, ГК и инсулин являются синергистами в депонировании гликогена в печени и липогенез. Хроническая гиперкортизолемиа (например, болезнь Кушинга) вызывает выраженную атрофию мышц, отложение и перераспределение жиров, имеет диабетогенный эффект.

*Нейробиологические эффекты.* В течение нескольких секунд от начала стресса увеличивается утилизация глюкозы мозгом. Стрессовые факторы облегчают формирование памяти.

При стрессе угнетается *половое поведение*. Это обусловлено угнетением секреции гипоталамического гонадолиберина и гипофизарных гонадотропинов уже в первые минуты стресса. В результате быстро снижается эректильная способность и половая мотивация у обоих полов. В первую гормональную волну этот эффект осуществляется центрально – кортиколиберин подавляет половое поведение. Это доказывается тем, что назначение антагонистов кортиколиберина частично возвращает к норме секрецию ЛГ. Опиоиды, секретируемые при стрессе, также подавляют репродуктивную функцию и, подобно кортиколиберину, ингибируют секрецию гонадолиберина. Симпатическая нервная система также оказывает антирепродуктивный эффект – блокирует эрекцию, вызванную парасимпатической стимуляцией. Таким образом, ГК нарушают репродуктивную функцию, уменьшая секрецию гонадолиберина и лютеинизирующего гормона (ЛГ), уменьшая

---

концентрацию рецепторов и чувствительность половых желез к ЛГ. Вероятно, эти эффекты не вызываются базальной, физиологической концентрацией ГК. Например, адреналэктомия у животных, которые не подвергались стрессированию, не поднимает уровень тестостерона, указывая, что обычные дозы ГК не подавляют секрецию андрогенов и не нарушают репродукцию. Назначение физиологических доз дексаметазона (20–100 мкг/кг в день в течение 5 дней) не уменьшает обычный уровень ЛГ у мужчин, в то время как назначение высоких доз (500 мкг/кг) подавляет секрецию гормона.

### 30.2.1. Гипо- и гиперсекреция глюкокортикостероидных гормонов

Причинами *гиперсекреции* ГК, помимо стресс-реакции, являются патологические процессы в гипоталамусе (гиперпродукция кортиколиберина), гипофизе (гиперпродукция кортикотропина) или в надпочечниках (избыточный синтез глюкокортикоидов). Это соответствует третичной, вторичной и первичной формам гиперкортицизма.

Клинические проявления гиперкортицизма определяются биологической активностью ГК. К ним относится остеопороз, ожирение с характерной топографией жировых отложений, артериальная гипертензия, атрофия тимуса и лимфоидной ткани, изъязвление или обострение ранее существовавших язв желудка и 12-перстной кишки, лимфоцитопения, эозинопения, иммуносупрессия, снижение сопротивляемости к инфекциям, гипергликемия со сниженной толерантностью к глюкозе, сексуальные и репродуктивные расстройства.

Причинами *гипосекреции* ГК могут быть патологические процессы в гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках (третичные, вторичные и первичные формы). Из поражений надпочечников наиболее часто встречаются травмы, тяжелые кровотечения, кровоизлияния в орган (апоплексия), туберкулез, опухолевые метастазы, интоксикации, аутоиммунные процессы.

Проявляется гипокортицизм нейро-мышечной астенией, артериальной гипотензией, сосудистым коллапсом, сердечно-сосудистой недостаточностью, гипонатриемией и задержкой ионов К, диареей, анорексией, пониженной устойчивостью к стрессу, инфекциям, предрасположенностью к аллергическим реакциям.

При первичной недостаточности глюкокортикостероидов наблюдается гиперсекреция АКТГ с гиперпигментацией кожи, в то время как при вторичной и третичной формах недостаточности уровень АКТГ снижен.

---

### 30.2.2. Гипо- и гиперсекреция минералокортикостероидных гормонов

*Гиперальдостеронизм* может быть первичным и вторичным.

*Первичный гиперальдостеронизм* представляет собой гормонсекретирующую опухоль надпочечников и проявляется почечными (олигурия с последующей полиурией), нервно-мышечными (мышечная астения, парестезии, судороги) и сердечно-сосудистыми феноменами. Нарушения водно-солевого обмена заключаются в задержке  $\text{Na}^+$  (гипернатриемия) и потере  $\text{K}^+$ . Это приводит к выходу из клетки калия и поступлению в клетки натрия, что вызывает гипергидратацию клетки, включая эндотелиоциты, что, наряду с сенсбилизацией сосудов к катехоламинам, приводит к сужению просвета сосудов и артериальной гипертензии. Сердечная деятельность нарушается из-за гипокалиемии.

*Вторичный гиперальдостеронизм* возникает вследствие повышенной его секреции, вызванной гиповолемией, ишемией почек, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Другим патогенетическим механизмом вторичного гиперальдостеронизма является накопление его в избытке из-за недостаточного разрушения печенью (при печеночной недостаточности).

*Гипоальдостеронизм* встречается реже и связан с генетическими энзиматическими дефектами в надпочечниках, адреналэктомией или с нарушением активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Из поражений надпочечников, приводящих к тотальной их недостаточности (в том числе и к недостаточности минералокортикоидов), чаще встречаются травмы, тяжелые кровотечения, кровоизлияния в орган (апоплексия), туберкулез, опухолевые метастазы, интоксикации, аутоиммунные процессы.

Гипоальдостеронизм проявляется избыточным выведением натрия с мочой, гипонатриемией, задержкой калия и гиперкалиемией, нервно-мышечной астенией, артериальной гипотензией, брадикардией, атриовентрикулярным блоком.

### 30.2.3. Гипо- и гиперсекреция половых кортикостероидов

Первичная врожденная форма *гиперсекреции* половых кортикоидов встречается при врожденной гиперплазии надпочечников. Она проявляется измененными половыми органами при рождении. Из-за того, что надпочечники секретируют преимущественно андрогены, изменения половых органов носят изосексуальный характер у мальчиков и гетеросексуальный – у девочек. У мальчиков первичная гиперсекреция андрогенов проявля-

---

ется маленькими, недоразвитыми яичками (дефицит гонадотропинов), развитым пенисом, выраженным оволосением по мужскому типу, ранней остановкой соматического роста. У девочек гиперандрогения проявляется ложным гермафродитизмом – гипертрофия клитора и больших половых губ, мужское оволосение лобка, грубый голос, гирсутизм.

Другие формы гиперсекреции вызваны опухолями коркового вещества надпочечников, эктопической гиперсекрецией половых кортикостероидов. Особой формой гиперандрогении наблюдается при врожденном отсутствии в надпочечниках 21-гидроксилазы со снижением секреции кортизола. Это вызывает гиперсекрецию АКТГ, который, в свою очередь, стимулирует синтез андрогенов. У мальчиков проявляется азооспермией, атрофией яичек, у девочек – атрофией матки и наружных половых признаков, недоразвитием молочных желез, аменореей, инверсией полового инстинкта, вирилизмом, гирсутизмом.

*Адреногенитальные синдромы* связаны с секрецией надпочечниками андрогенов и эстрогенов. Клинические проявления зависят от пола, возраста, вида гормонов, секретируемых в избытке (андрогены или эстрогены). Проявляется в двух формах: изосексуальная и гетеросексуальная. У мужчин избыточная секреция андрогенов (андростендион и адреностерон) вызывает подавление секреции гонадотропных гормонов с последующей атрофией половых желез. У женщин имеет место атрофия первичных половых признаков, инволюция вторичных половых признаков, маскулинизация, выраженная мускулатура (анаболическое действие андрогенов). У мальчиков наступает раннее половое созревание, а у мужчин преобладает анаболический эффект.

Гиперсекреция эстрогенов вызывает у девочек раннее половое созревание, а у мужчин – инволюцию вторичных половых признаков и феминизацию.



---

## 30.3. Патопфизиология щитовидной железы

### 30.3.1. Гиперсекреция тиреоидных гормонов

*Гипертиреозидизм* – это синдром гиперфункции щитовидной железы с избытком тиреоидных гормонов и выраженными тиреоидными эффектами (тиреотоксикоз). Различают три формы гипертиреоза: первичная, вследствие первичного поражения щитовидной железы (напр., гормонально активная аденома щитовидной железы); вторичная, вследствие нарушения секреции гипофизарного тиреотропина (активная гипофизарная аденома); третичная, при поражении нейросекреторных клеток гипоталамуса, секретирующих тиролиберин.

Гипертиреозидизм возникает вследствие гиперфункции всей щитовидной железы либо отдельной ее части. Самой частой нозологической единицей является Базедова болезнь, представляющая собой автономную гиперфункцию щитовидной железы аутоиммунной природы. Патогенез заключается в избыточной, независимой от аденогипофиза, стимуляции тиреоцитов антителами против рецепторов к тиреотропину (антирецепторные антитела). Следствием гиперстимуляции является паренхиматозная гиперплазия с лимфоцитарной инфильтрацией и периферическими эффектами гипертиреозидизма.

«Искусственный» и ятрогенный тиреотоксикоз может быть вызван избыточным применением тиреоидных гормонов (часто пациенты принимают гормоны без ведома врача, с целью похудения).

Гипертиреозидизм любого происхождения проявляется нейропсихическими, метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями.

Нарушения энергетического метаболизма при гипертиреозидизме возникает из-за разобщения тиреоидными гормонами процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях со снижением синтеза АТФ. В результате увеличивается концентрация АДФ и неорганического фосфора, усиливается энергогенез и производство тепла (калоригенез), растет основной обмен. Углеводный метаболизм характеризуется активацией печеночной фосфорилазы с усилением гликогенолиза, уменьшением запасов гликогена в печени, усилением периферической утилизации глюкозы, активацией гексокиназы и усилением всасывания глюкозы из кишечника, гипергликемией. Активация пентозофосфатного цикла тиреоидными гормонами приводит к синтезу NADPH. Одновременно активируется печеночная инсулиназа с распадом инсулина и дефицитом этого гормона. Дефицит инсулина стимулирует бета-клетки поджелудочной железы, что может привести к их истощению. Нарушения белкового обмена проявляются усилением катаболизма белков, отрицательным азотистым балансом, интенсивной экскре-

---

цией азота, калия и фосфора с мочой, гиперазотемией за счет остаточного азота, гипераминоацидезией, атрофией скелетных мышц, остеопорозом.

Нарушения обмена липидов проявляются сенсibilизацией симпатических волокон, иннервирующих клетки жировой ткани и усилением липолиза, а также ускорением липолиза в печени, подавлением липогенеза из глюкозы, интенсификацией кетогенеза с гиперкетонемией и кетонурией.

Нейрогенные нарушения проявляются эффектами гипертенууса симпатической нервной системы.

Сердечно-сосудистые симптомы обусловлены ростом концентрации  $\beta$ -адренорецепторов в сердце и гиперсенсibilизацией органа к адренергическим влияниям. Кроме того, происходит распад тиреоидных гормонов с образованием так называемых псевдокатехоламинов. Кардиотропное действие тиреоидных гормонов включает сумму положительных кардиотропных эффектов и метаболических эффектов в миокарде – усиление процессов окисления, разобщение окисления и фосфорилирования, истощение резервов гликогена и креатинфосфата, увеличение содержания лактата. В результате появляется гиперфункция сердца – тахикардия, рост возбудимости, предсердная фибрилляция, гипертрофия миокарда. Последняя, в сочетании с метаболическими нарушениями, приводит к дегенерации миокардиоцитов (миокардиодистрофия) и кардиогенной недостаточности кровообращения.

При гипертиреозидизме возрастает также и тонус артериол с артериальной гипертензией.

Главными клиническими признаками гипертиреозидизма являются диффузный однородный зоб с вовлечением обеих долей щитовидной железы, быстрое похудание, одновременно с сохраненным или даже повышенным аппетитом (булимия, «обжорство»). Наблюдается также мышечная астения, преимущественно проксимальных мышц (например, *m. quadriceps* с «симптомом табуретки» – человек, посаженный на стул, не может встать на ноги). Характерными являются тахикардия с синусовым ритмом (100–130 ударов в минуту), которая резко возрастает при физической нагрузке, одышка, глазные симптомы – блестящие глаза, отставание верхнего века с образованием лимба сверху радужки, асинергия глазных яблок и век при направлении взгляда вниз, редкие мигания. Экзофтальм наблюдается в 85% случаев, но не является специфическим симптомом для болезни Базеда, так как и при тиреоидите Хашимото встречается в 10% случаев). Экзофтальм развивается из-за отека ретробульбарных мышц, которые выталкивают наружу глазное яблоко, вызывая появление лимба сверху и снизу радужки.

К другим симптомам относится раздражительность, изменчивое настроение, тремор, неуклюжие жесты, олиго-гипоменорея, остеопороз, особенно в менопаузу, сексуальная астения, импотенция и гинекомастия у мужчин, термофобия, жажда. Характерен перитибиаальный слизистый отек голеней.

---

### 30.3.2. Гипосекретция тиреоидных гормонов

Гипотиреозидизм – это состояние, характеризующееся недостатком в организме и/или уменьшением эффектов тиреоидных гормонов.

Гипотиреозидизм может быть в трех формах:

- первичный – врожденные дефекты синтеза гормонов, первичные поражения щитовидной железы, воспалительные, аутоиммунные процессы, тиреоидэктомия, радиотерапия, дефицит йода);
- вторичный – поражение гипофиза с недостатком тиреотропина;
- третичный – поражение гипоталамуса с недостатком тиреолиберина (TRH).

Гипотиреозидизм у детей приводит к тиреоидному кретинизму, а у взрослых – к микседеме.

Гипотиреозидизм проявляется многочисленными метаболическими нарушениями: расстройствами энергетического обмена (уменьшение окислительных процессов, основного обмена), углеводного метаболизма (снижение активности фосфоорилазы и накопление гликогена в печени, снижение активности гексогеназы с нарушением всасывания углеводов в кишечнике, снижение окисления углеводов с дефицитом оксалацетата, угнетение пентозофосфатного цикла с дефицитом NADPH, активизацией кетогенеза с гиперкетонемией, кетонурией, метаболическим ацидозом), белкового (снижение анаболических процессов с одновременным усилением катаболизма).

*Врожденная микседема* является спорадической и имеет в качестве прямой причины гипо- или аплазию щитовидной железы и проявляется физическим и психическим недоразвитием – тиреопривный кретинизм, идиотизм.

*Эндемический кретинизм* связан с недостатком йода в почве и воде в определенных географических регионах. Одновременно с дефицитом йода в патогенезе эндемического кретинизма имеют значение некоторые экзогенные вещества – тиреостатики – это экскременты домашних животных, которые содержат тиреостатические вещества, синтетические вещества – тиомочевина, тиоурацил, сульфаниламиды. Низкая концентрация тиреоидных гормонов в крови приводит к гиперсекреции TSH с гиперплазией щитовидной железы (зоб).

*Гипотиреозидизм у взрослых.* Недостаточность щитовидной железы у взрослых может быть вследствие ее деструкции, тиреоидэктомии, применения лекарственных средств, которые подавляют функцию и пролиферацию щитовидной железы, поступления в организм радиоактивного йода, аутоиммунного тиреоидита, старческого склероза щитовидной железы, врожденного нарушения гормоногенеза, применения антигипотиреоидных

---

средств, поражения гипофиза с недостатком ТСГ, поражения гипоталамуса с недостатком TRH. Уменьшение содержания тиреоидных гормонов в крови может встречаться при нарушении питания, врожденном дефиците тироксинсвязывающего глобулина (TBG), при выработке антигормональных антител.

Первичный гипотиреозидизм чаще бывает при врожденных или приобретенных органических дефектах: ятрогении (назначение радиоактивного йода, тиреостатиков, лития, йода, тиреоидэктомия, радиотерапия), аутоиммунных процессах (тиреоидит Хашимото).

Клинические проявления тиреоидизма сводятся к эффектам дефицита тиреоидных гормонов. Внешние проявления гипотиреозидизма – это слизистая инфильтрация кожи, слизистый отек – микседема, сухая, холодная кожа, особенно в области конечностей, холодные пальцы, лицо округлое, одутловатое, отечное, белые отечные веки, фиолетовые губы с пожелтевшей кожей, большой язык, ломкие ногти, редкие волосы, облысение, выпадение подмышечных и лобковых волос, ощущение холода и гипотермия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы выражены брадикардия, глухие сердечные тоны, цианоз губ, перикардит, мегалокардия, коронарный атероматоз, на ЭЭГ – микровольтаж и нарушение реполяризации миоцитов. Со стороны дыхательной системы наблюдается одышка, альвеолярная гиповентиляция.

Нервно-психические нарушения проявляются в виде снижения интеллекта, инертностью реакций, потерей памяти, сонливостью. Движения замедлены, поза сидячая, апатия, пассивность, галлюцинаторные психозы, снижение полового влечения, парестезии.

Из других проявлений регистрируются мышечные подергивания, гипертрофическая миопатия (отечность мышц), запоры, вздутие живота, паралитический илеус, асцит, менорагии, гиперпролактинемия и галакторея, расширение турецкого седла из-за гиперплазии тиреотропных клеток.

В крови устанавливается гиперхолестеролемиа, микроцитарная, нормоцитарная и, часто, макроцитарная анемия. В случае периферического (первичного) гипотиреозидизма, увеличивается концентрация в плазме тиреотропина, уменьшается  $T_4$  и отношение  $T_4/T_3$ . При центральном (вторичном) гипотиреозидизме одновременно уменьшается и  $T_4$  и тиреотропин. Тест с тиреолиберинном позволяет дифференцировать гипофизарный гипотиреозидизм от надгипофизарного, гипоталамического. Увеличение секреции тиреотропина при назначении тиреолиберина указывает на гипоталамический (третичный) гипотироидизм, а при отсутствии реакции на введение тиролиберина – на гипофизарный (вторичный) гипотироидизм.

*Простой зоб* представляет собой увеличение в объеме тела щитовидной железы без воспалительных и дегенеративных изменений и без нару-

---

шения секреции. По этиологии зоб классифицируется на врожденный, эндемический, спорадический и экспериментальный.

Врожденный зоб обусловлен нарушением гормоногенеза из-за дефицита поступления в организм йода, нарушения включения йода в органические соединения, отсутствия дегалогеназы, аномалией тиреоглобулина.

Диагноз «эндемический зоб» устанавливается в тех случаях, когда он встречается как минимум у 10% населения в зонах с недостатком йода. К этим географическим областям относятся не только горные регионы. Этиологические факторы эндемического зоба многочисленны: ежедневное потребление йода в количестве менее 50 мкг, природные гойтрогены (струмогены, способствующие образованию зоба) – маниока, недоедание, отягощенная наследственность, радиация.

«Экспериментальный» зоб наступает при частичной тиреоидэктомии, при приеме синтетических антитиреоидных средств, препаратов йода, лития, при потере с мочой белков, которые связывают тиреоидные гормоны (нефротический синдром). Зоб, вызванный отсутствием йода или применением синтетических антитиреоидных средств, представляет собой ответ гипофиза на дефицит тиреоидных гормонов – стимуляция секреции тиреотропного гормона посредством отрицательной обратной связи. Это является компенсаторным механизмом и проявляется гиперплазией щитовидной железы под действием тиреотропина, что позволяет поддерживать нормальную концентрацию тиреоидных гормонов в крови – эутиреозидизм.

*Нарушение секреции тиреокальцитонина.* Тиреокальцитонин секретруется парафолликулярными клетками, которые входят в состав диффузной эндокринной системы (системы АПУД). Кальцитонин – антагонист паратгормона – подавляет остеокласты, способствует их трансформации в остеобласты, тормозит рассасывание костей, имеет кальцийуретический эффект, усиливает формирование 1,25-дигидроксивитамина D и всасывания кальция в кишечнике.

---

формирует Вольфов проток в придаток яичка, семявыносящий канал и семенные пузырьки. Дегидротестостерон, образованный в клетках-мишенях из тестостерона, способствует образованию мужской уретры, простаты и наружных половых органов. Нарушение любого из этих трех процессов может быть причиной аномального полового развития и вызывает нарушения хромосомного, гонадного или фенотипического полообразования.

*Роль половых гормонов в детерминации полового влечения и потенции у человека*

С биологической точки зрения, стероиды вызывают два типа поведенческих эффектов: организующие и активирующие.

Организующие эффекты вызываются гормонами еще в антенатальном периоде, на стадии органогенеза и состоят в направлении анатомического развития мозга соответственно биологическому виду и полу, запечатлевая необратимо определенные стереотипные модели полового поведения. Эти модели, будучи запечатленными в структурах мозга, сохраняются на всю жизнь и в отсутствии половых гормонов. К моделям полового поведения относятся гетеросексуальное влечение, стереотип брачного поведения у животных, последовательность процессов копулятивного акта и др.

Активирующие эффекты состоят в том, что половые гормоны запускают в действие модели-программы полового поведения (например, половое возбуждение, эрекцию у мужчин). Таким образом, для проявления этих поведенческих половых актов требуется присутствие стероидов. Другими словами, организующие эффекты – это латентные программы, сформированные в онтогенезе под влиянием половых гормонов, но приводимые в действие лишь сексуальными стимулами в присутствии половых гормонов.

Понятие либидо, или половое желание, определяется как биологическая потребность в сексуальной активности и представляет собой инстинктивное половое влечение, выражающееся типично «половым поиском» («сексуальная охота»). Интенсивность либидо варьирует у различных индивидов и даже у одного и того же индивида в разное время. Психологическая основа либидо недостаточно изучена. Определяющими факторами либидо являются половые гормоны, дофаминергические рецепторы головного и спинного мозга, сексуальная активность в прошлом и настоящем («сексуальный опыт»), психосоциальное окружение.

Потенция – это способность осуществить полный половой акт. У мужчин она включает специфическую реакцию на эрогенные раздражения, проявляющуюся эрекцией пениса, достаточной для введения во влагалище, фриക്ഷиями оптимальной продолжительности и эякуляцией. Эти функции зависимы от половых гормонов. Кастрация мужчин до полового созревания, т.е. еще до пубертатной секреции андрогенов, делает невозможным развитие полового

---

желания, в то время как кастрация взрослых мужчин вызывает постепенный закат половой активности. Иногда, в очень редких случаях, кастрированный мужчина способен осуществить половой акт еще около двух лет после кастрации. Заместительная терапия андрогенами у таких мужчин быстро восстанавливает половое влечение. При назначении ингибиторов ароматазы кастрированным самцам обезьян снижается половое влечение, что демонстрирует решающую роль в половом влечении именно эстрогенных метаболитов тестостерона, а не собственно тестостерона.

Либи́до зависит от концентрации тестостерона в сыворотке крови, но дозозависимая роль андрогенов в регуляции полового поведения более выражена у пожилых, чем у молодых людей. Высокий уровень тестостерона укорачивает латентный период эрекции, вызванной эрогенными факторами (период времени от начала действия эрогенных стимулов и до наступления эрекции), а также и рефрактерный период (период времени необходимый для наступления новой эрекции после предыдущей эякуляции). Нормализация уровня тестостерона у мужчин с недостаточной функцией половых желез (напр., заместительной терапией тестостероном), восстанавливает половой интерес, укорачивает постэякуляторный рефрактерный период, увеличивает частоту и интенсивность ночных эрекций. Наоборот, отмена заместительной гормональной терапии у таких мужчин приводит к снижению либи́до в течение 3–4 недель, одновременно с урежением спонтанных эрекций.

У женщин отсутствие овариальной секреции эстрогенов при овариэктомии или в период менопаузы не оказывает существенного влияния на половую активность. Объясняется это тем, что паттерн полового поведения женщины, сформированный в онтогенезе, является гормонально независимым. Возможно, половое поведение женщины, так же, как у мужчин, зависит от андрогенов. Поскольку овариэктомия не влияет на секрецию надпочечниковых андрогенов, она не влияет и на половое влечение. Наоборот, гипофизэктомия или адrenaлоэктомия у кастрированных женщин, лишает их андрогенов и уменьшает половое желание. Считается, что адреналовые андрогены имеют прямое действие на сексуальное желание или действуют как гормоны для синтеза в тканях других стероидных гормонов, которые могут поддерживать половое влечение в отсутствии яичниковых гормонов.

У кастрированных мужчин из адреналовых андрогенов в тканях образуется значительное количество эстрогенов, но очень мало тестостерона, которое лишь у некоторых кастрированных мужчин может быть достаточным для поддержания либи́до и потенции.

Таким образом, гонадные стероиды играют важную роль в половом влечении у самцов всех видов и контролируют половое влечение у самок животных и, возможно, у женщин.

---

### *Роль половых гормонов в эрекции пениса*

Эрекция – это конечный ответ на множество эrogenных, психогенных и чувственных стимулов. Эrogenные стимулы могут происходить из виртуальных источников (литература, аудио-видеоисточники), из собственного воображения и воспоминаний (фантазии), либо из реальных ощущений, вызванных женщиной (у гетеросексуалов) и поступающих в реальном времени по всем каналам восприятия – зрение, слух, осязание, обоняние, вкус. Эти стимулы вызывают каскад нейро-сосудистых феноменов, приводящих к затвердению и ригидности пениса.

Эрекция сопровождается важными физиологическими и психическими изменениями – половое «пробуждение», набухание яичек, расширение луковицы уретры, увеличение головки и толщины полового члена, гиперемия кожи выше эпигастральной области, груди, ягодиц, «эрекция» сосков. Вегетативные изменения сводятся к тахикардии, повышению артериального давления, гипервентиляции, генерализованному миотонусу. Местные изменения полового члена возникают вследствие парасимпатической вазодилатации под действием импульсов из ЦНС или возникающей рефлекторно, как ответ на местную афферентную стимуляцию крестцовых парасимпатических ядер. Считается, что андрогены изменяют реактивность нервных центров на действие эrogenных стимулов. Современные данные показывают участие андрогенов в модуляции эрекции полового члена посредством местного влияния на секрецию NO (монооксида азота, фактора, расслабляющего гладкую мускулатуру кровеносных сосудов, что приводит к артериальной гиперемии). Опыты показывают снижение активности NO-синтазы в тканях полового члена при кастрации и восстановление резервов фермента при заместительной терапии андрогенами. Это опровергло старое представление о том, что андрогены действуют лишь центрально на нервную систему, модулируя либидо.

Данные о влиянии андрогенов на частоту рефлекторных эрекций («неэротические эрекции») также поддерживают представление о роли периферического действия андрогенов у человека. Исследования на крысах показали влияние дегидротестостерона (но не тестостерона), на биохимическую цепь NO – цГМФ. Тот факт, что андрогены стимулируют спонтанные ночные эрекции, а не эрекции в ответ на эротические стимулы, говорит о наличии центральных андрогеночувствительных и андрогеннечувствительных путей контроля эрекции.

Эрекция полового члена связана со снижением сопротивления сосудистого ложа пениса и, в последующем, с увеличением притока артериальной крови, приводящего к перенаполнению кавернозных тел кровью. Приток артериальной крови, увеличивающийся в 25–60 раз, приводит к набуханию и затвердению полового члена. Так, давление крови в кавер-



---

нозных телах пениса в «мягком» состоянии составляет 10–15 мм рт. ст., в начальной фазе полового цикла давление растет умеренно, оставаясь на этом уровне до достижения максимальной окружности и объема пениса. Как только половой член становится эрегированным, давление в кавернозных телах растет до 90 мм рт. ст. Более того, сокращение промежуточных мышц вызывает дальнейший рост давления свыше 120 мм рт. ст. (супрасистолическое давление), что приводит к полной ригидности и поднятию полового члена выше 90° относительно нижних конечностей. После эякуляции и оргазма давление внутри пениса резко падает, половой член становится мягким.

Сывороточные андрогены могут играть определенную роль и в регуляции ночного набухания пениса (*nocturnal penile tumescence, NPT*), которая представляет собой спонтанную эрекцию (с достижением примерно 70%-ной максимальной ригидности), которая появляется в парадоксальной фазе сна. Феномен повторяется 4–5 раз за ночь с интервалом около 90 минут, а каждый эпизод длится около 30–45 минут с общей длительностью ок. 90–180 минут за ночь (20–25% от общей продолжительности сна). Количество и длительность эпизодов падает с возрастом от 6,8 – 4 в 13 лет до 3,5 – 1,7 эпизодов в 70 лет, а общее время набухания падает до 25% от времени в возрасте 13 лет. Большинство снов, совпадающих во времени с эпизодами набухания полового члена, имеют эротическое содержание. Эрекция при пробуждении является последним эпизодом ночного набухания полового члена, а не связана с наполнением мочевого пузыря.

Заместительная терапия андрогенами восстанавливает NPT у мужчин с недостаточной функцией половых желез и у пожилых мужчин. Антидепрессанты и антигипертензивные средства влияют на NPT. Тразодон, антидепрессант со сложным действием, кроме того, что подавляет обратный захват серотонина, удлиняет NPT, а амитриптилин (трициклический антидепрессант) и миансерин (агонист серотонина) уменьшают интенсивность и длительность NPT.

*Осуществление копуляции* (полового акта) также происходит с участием тестостерона, возможно через высвобождение монооксида азота и дофамина в медиальном преоптическом поле гипоталамуса. Роль дофаминэргической активации в стимуляции полового поведения у человека поддерживается следующими данными: применение апоморфина, бромокриптина (агонисты дофамина) провоцирует спонтанную эрекцию. Применение предшественника дофамина леводопа ассоциируется с ростом либидо. Так, у 20–30% пациентов с болезнью Паркинсона, леченные этими лекарственными средствами, появляются спонтанные эрекции. Применение антидофаминэргических средств провоцирует падение либидо и эректильные дисфункции в 50% случаев.

---

*Эякуляция* контролируется симпатической иннервацией половых органов и наступает в результате активации спинальной рефлекторной дуги. Эякуляция происходит в два последовательных этапа: этап эмиссии и собственно эякуляция. Эмиссия состоит в выведении семенной жидкости в заднюю часть уретры в результате одновременного сокращения ампулы *vas deferens*, семенных пузырьков и гладкой мускулатуры простаты. Собственно эякуляция – это проталкивание семенной жидкости из задней части уретры и её выброс через наружное отверстие уретры.

Влияние андрогенов на акт эякуляции заключается в усилении сперматогенеза, секреции семенной и простатической жидкости, что влияет на объем и состав эякулята.

*Оргазм.* В генезе оргазма участвуют физиологические и психогенные элементы. Афферентные стимулы, генерируемые в половых органах при половом акте, передаются через срамной нерв и вызывают физиологическую компоненту оргазма: сокращение гладкой мускулатуры половых органов, ощущение неизбежной эякуляции, подъем давления в задней уретре, сокращение луковицы уретры и промежности, ритмические сокращения мышц тазового дна, эмиссия спермы и эякуляция. За оргазмом следует обратное развитие и спад полового напряжения и возбуждения и затухание физиологических явлений, сопровождающих оргазм. Чувствительные нейроны коры воспринимают эти явления как удовольствие. Оргастическое удовольствие зависит от степени предшествующего полового возбуждения, от новизны ощущений, от психосексуального воображения.

*Детумесценция.* В эту фазу половой член возвращается в состояние размягчения, покоя. Констрикция артериол и расслабление венул кавернозных тел уменьшает приток и обеспечивает венозный отток крови. Активация местных адренэргических рецепторов является самым важным нейро-механизмом детумесценции. Блокада альфа-рецепторов может привести к приапизму (продолжительная эрекция до 12–24 часов и более).

*Рефрактерный период* – период после эякуляции, в течение которого эрогенные стимулы не могут вызвать половое возбуждение и эрекцию. Длительность рефрактерного периода зависит от возраста, физического состояния, психологического окружения. Некоторые мужчины являются мультиоргастичными – имеют повторные оргазмы без детумесценции и рефрактерного периода.

#### *Секреция андрогенов, половая функция и возраст мужчин*

С возрастом половая активность у мужчин снижается, что проявляется удлинением латентного времени необходимого для наступления эрекции под действием эрогенных стимуляций. Фаза плато – стойкое половое возбуждение, также удлиняется, но для его поддержания требуется

---

непрерывная эрогенная стимуляция. Оргазм и ощущение неотвратимости эякуляции несколько стирается. Детумесценция наступает быстрее, а рефрактерный период удлиняется. Объем эякулята снижается. Параллельно с возрастом в сосудах полового члена сокращается число нервных окончаний, которые содержат NOS (NO-синтаза), ослабевает ответ в виде эрекции на стимуляцию апоморфином, падает максимальное внутрикавернозное давление.

По мере старения уменьшается и концентрация биодоступного тестостерона в сыворотке, что уменьшает соотношение тестостерона и эстрадиола (снижается уровень андрогенов и растет уровень эстрогенов), увеличивается концентрация глобулинов, которые связывают половые гормоны, что снижает концентрацию его свободной фракции. С 40 до 70 лет концентрация тестостерона ежегодно падает на 1%. Лица с гипогонадизмом теряют половой интерес со снижением половой активности, у них урежаются ночные эрекции и уменьшается объем эякулята, теряется жизненная энергия и чувство благосостояния. Заместительная терапия тестостероном приводит к усилению либидо, половой потенции, указывая на то, что недостаточность тестостерона – это главная причина половых дисфункций, в том числе и эректильных расстройств, в случае гипогонадизма.

*Гипогонадизм* представляет собой снижение функций половых желез и носит специфический характер в зависимости от пола. Общие причины гипогонадизма (мужского и женского) могут быть как врожденными (хромосомные аномалии, агенезия, дисгенезия половых желез), так и приобретенными (патологические процессы в гипоталамусе, гипофизе, яичках).

*Мужской гипогонадизм* включает гипофункцию герминативного эпителия, приводящую к мужской стерильности и гипосекрецию клеток Лейдига, что, в свою очередь, приводит к гипоандрогении.

Препубертантный гипогонадизм проявляется задержкой полового развития (недоразвитие половых органов, вторичных половых признаков) и изменением полового поведения (снижение или отсутствие либидо, эрекции). Совокупность проявлений составляют синдром евнухоидизма, характеризующийся избыточным ростом длинных трубчатых костей, задержкой оксификации хрящей, микрогенитализмом, скудным оволосением специфических мужских зон, недоразвитием скелетных мышц, отложением подкожного жира по женскому типу.

Постпубертантный гипогонадизм приводит к инволюции первичных и вторичных половых признаков с прогрессивным ослаблением мужского полового поведения.

*Женский гипогонадизм* характеризуется нарушением созревания фолликулов в яичнике и/или нарушением овуляции и секреции эстрогенов и прогестинов.

---

Гипоэстрогения характеризуется задержкой полового созревания, недоразвитием или инволюцией наружных и внутренних половых органов, атрофией эндометрия, влагалищного эпителия, гипосекрецией половых желез, отсутствием циклических гормональных процессов и изменений в половых органах, избыточным ростом костей конечностей, стерильностью. Отсутствуют также вторичные половые признаки, молочные железы недоразвиты.

*Препубертантный гипергонадизм* проявляется ранним половым созреванием, как у мальчиков, так и у девочек, со всеми специфическими проявлениями.

## **30.5. Патофизиология островков Лангерганса**

### **30.5.1. Инсулиновая недостаточность**

Недостаток инсулина составляет главное патогенетическое звено инсулинзависимого сахарного диабета или диабета I типа (СД I).

Сахарный диабет I типа связан с дефицитом инсулина вследствие сокращения популяции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Одной из его причин является воспаление с аутоиммунным повреждением островков Лангерганса (инсулит); при этом воспаление охватывает лишь  $\beta$ -клетки, без вовлечения  $\alpha$ -клеток, которые секретируют глюкагон.

Дефицит инсулина вызывает множество метаболических нарушений с тяжелыми повреждениями структур организма.

В первую очередь нарушается синтез гликогена и липидов в связи со снижением соотношения инсулин/глюкагон. Следствием этого является неспособность печени и мышц синтезировать гликоген и адипоцитов синтезировать липиды из глюкозы. При дефиците инсулина эти органы функционируют в режиме голодания, с подавлением анаболических процессов (гликогеногенеза, липогенеза) и с преобладанием катаболических процессов (гликогенолиза, липолиза). Одновременно усиливается протеолиз и глюконеогенез.

Снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия, интенсификация белкового катаболизма, гиперлипидемия, ангиопатии и почечный синдром являются кардинальными клиническими симптомами СД I типа.

Патогенез гипергликемии заключается в том, что в отсутствие инсулина инсулинзависимые рецепторы IV типа для глюкозы в миоцитах и адипоцитах не выставляются на поверхность клеточной мембраны, а заключены в цитоплазме, из-за чего глюкоза не может захватываться этими клетками и включаться в синтез гликогена и липидов. Невозможность утилизации

---

глюкозы объясняется тем, что в отсутствие инсулина гликогенсинтетаза печени остается в фосфорилированном, неактивном состоянии, к тому же повышенная концентрация глюкагона стимулирует гликогенолиз. Из-за неактивности гликолитических ферментов и пируватдегидрогеназы блокирован распад глюкозы до ацетил-КоА, а, следовательно, и синтез жирных кислот (липогенез). При малых концентрациях инсулина активируется глюконеогенез из аминокислот и глицерола.

Глюкагон усиливает протеолиз, вызывая гипераминоацидемию, аминокидурию, увеличение концентрации мочевины и аммония в крови.

Патогенез гиперлипидемии (с преобладанием липопротеинов очень низкой плотности и неэстерифицированных жирных кислот) объясняется тем, что в отсутствие инсулина липопротеинлипаза адипоцитов остается фосфорилированной, неактивной и алиментарные липиды не могут поступать в адипоциты. Неиспользованные жирные кислоты трансформируются в печени в липопротеины очень низкой плотности. Повышение концентрации в крови неэстерифицированных жирных кислот (транспортная гиперлипидемия) возникает вследствие мобилизации липидов из жировой ткани.

Гиперкетонемия и кетонурия возникают вследствие высокого уровня в крови жирных кислот с усилением  $\beta$ -окисления и избыточной продукции ацетилл-КоА, который, в отсутствие инсулина, не утилизируется для ресинтеза липидов, а используется для синтеза кетоновых тел – ацетона, гидроксимасляной и ацетоуксусной кислот.

Ренальный синдром при гипоинсулинизме включает глюкозурию из-за высокой гипергликемии и высокой концентрации глюкозы в клубочковом фильтрате, который превышает каталитические возможности глюкокиназы эпителия канальцев (почечный порог для глюкозы составляет 180 мг%). Глюкозурия вызывает полиурию (осмотический диурез), а полиурия приводит к обезвоживанию и полидипсии. Развитие микроангиопатии с диабетической нефропатией приводит к прогрессирующему уменьшению клубочковой фильтрации, росту проницаемости почечного фильтра с альбуминурией. Кетонурия является следствием гиперкетонемии.

Диабетическая ангиопатия, свойственная СД I типа, имеет в основе патогенеза гликозилирование белков, которые заключаются в неферментативном присоединении глюкозы к аминокетогруппам аминокислот в составе белков с формированием в сосудистой стенке комплексов из глюкозы и белков (кетоаминпротеины). Гликозилирование изменяет конформацию молекулы белка, их функцию, блокирует активный центр. Диабетическая ангиопатия поражает как сосуды мелкого, так и крупного калибра.

Макроангиопатия в форме атеросклероза поражает преимущественно сосуды сердца, мозга, ног. Патогенез включает гликозилирование белков, повреждение базальных мембран, высвобождение цитокинов, активацию

---

эндотелиоцитов, миоцитов сосудов, фибробластов, макрофагов, инфильтрацию стенки сосудов липопротеинами, формирование атероматозных бляшек. Другой патогенетический механизм состоит в гликозилировании и повреждении коллагена и эластина сосудистой стенки, что изменяет механические свойства сосудов.

Микроангиопатии встречаются примерно у  $\frac{1}{3}$  пациентов с сахарным диабетом. При этом поражаются клубочковые капилляры с исходом в гломерулосклероз. Основной компонент капиллярной стенки почечного клубочка составляет базальная мембрана, с одной стороны которой находятся эндотелиоциты, а с другой – подоциты. Капилляры клубочка поддерживаются древовидным мезангием, состоящего из мезангиальных клеток и матрицы. При диабете происходит гликозилирование белков, что приводит к утолщению базальной мембраны и сужению просвета сосудов, уменьшению перфузии клубочка и снижению скорости фильтрации, увеличению проницаемости клубочковых капилляров с альбуминурией. Происходит гипертрофия матрицы мезангия, приводя к полной обтурации сосудов и их склерозированию – процесс заканчивается гломерулосклерозом. В области канальцев почек развивается канальцево-интерстициальный фиброз. Следует отметить, что диабетические ангиопатии расцениваются как нарушение репаративных процессов, направленных на восстановление поврежденных базальных мембран и мезангия, вызванных патогенными факторами сахарного диабета.

Другой формой микроангиопатии является ретинопатия.

Сахарный диабет может привести к коме – кетоацидотической при абсолютной недостаточности инсулина, гиперосмолярной при умеренной недостаточности инсулина и лактоацидотической коме, возникающей из-за неспособности печени ресинтезировать гликоген из молочной кислоты, образованной в различных органах. Передозировка инсулина может привести к гипогликемической коме.

Главная причина кетоацидотической комы является абсолютная недостаточность инсулина (в крови не определяется ни инсулин, ни С-белок). Проявляется она гипергликемией (20–30 ммоль/л), глюкозурией, декомпенсированным метаболическим ацидозом с накоплением в крови кетоновых тел (концентрация может увеличиваться в 200 раз до 2 ммоль/100 мл), лактата, пирувата, рН падает ниже 7,0. Возникает дегидратация с общим дефицитом воды до 10% от общего объема и уменьшением внутрисосудистой жидкости на 25–30%, гемоконцентрация, полицитемия, артериальная гипотензия, недостаточность кровообращения.

Нарушения кровообращения приводят к гипонутриции и гипоксии миокарда с сердечной недостаточностью, изменения реологических свойств крови – к гиперкоагуляции.

---

Патогенетическая коррекция гомеостаза при кетоацидотической коме включает ликвидацию недостаточности инсулина, восстановление водно-электролитного баланса, кислотно-основного равновесия, запасов гликогена.

### 30.5.2. Инсулиновая резистентность

Сахарный диабет II типа характеризуется дисфункцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и устойчивостью к инсулину большинства периферических тканей-мишеней: скелетных мышц, жировой ткани, печени, почек. Генетические исследования установили, что у детей, рожденных от родителей с сахарным диабетом II типа, возможны как устойчивость к инсулину, так и дисфункция  $\beta$ -клеток.

Часто инсулинорезистентность отождествляется с неспособностью накопления глюкозы при стимуляции инсулином, измеренным посредством теста «гиперинсулинемия – эугликемия» (из-за инсулинорезистентности повышается толерантность к инсулину, вследствие чего необходимо увеличить дозу инсулина для поддержания эугликемии). В дальнейшем внимание исследователей было направлено на инсулинорезистентность органов, ответственных за захват глюкозы (мышцы, жировая ткань). Помимо этого изучается и липолиз, и продукция глюкозы через гликогенолиз – процессы, которые ингибируются инсулином. В итоге установлено, что при инсулинорезистентности захват глюкозы тканями подавлен, а липолиз и эндогенная продукция глюкозы выходит из-под контроля инсулина.

Кроме мышц и печени, жировая ткань является третьим полем метаболической активности инсулина. Существенным вкладом инсулина в углеводный обмен является регуляция липогенеза/липолиза и высвобождение в кровь глицерола и свободных жирных кислот. Глицерол представляет собой источник для синтеза эндогенной глюкозы, а увеличенная концентрация свободных жирных кислот способствует развитию инсулинорезистентности мышц. Таким образом, из-за резистентности жировой ткани к липогенетическому (антилиполитическому) действию инсулина происходит высвобождение в кровь избытка свободных жирных кислот и глицерола, что неблагоприятно влияет на гомеостаз глюкозы.

При инсулинорезистентности (у лиц с сахарным диабетом II типа) значительно растет доза экзогенного инсулина, который стимулирует захват глюкозы тканями и подавляет продукцию эндогенной глюкозы.

Липолиз – это самый чувствительный к инсулину процесс. У лиц с сахарным диабетом II типа дозы инсулина, подавляющие липолиз, в 2–3 раза больше, чем у здоровых лиц. Это указывает на то, что жировая ткань также чувствительна к инсулину, как мышцы и печень.

---

### *Патогенез инсулинорезистентности*

Инсулинорезистентность представляет собой дефект действия инсулина преимущественно в скелетных мышцах и печени.

Главными причинами инсулинорезистентности являются: генетическая предрасположенность, ожирение и гиподинамия.

При диабете II типа выявляются нарушения в информационной (сигнальной) цепи действия инсулина. Сигнальная цепь начинается с фиксации инсулина к специфическим клеточным рецепторам, что стимулирует аутофосфорилирование внутриклеточной субъединицы рецептора. У пациентов с сахарным диабетом II типа было обнаружено снижение аутоактивации инсулиновых рецепторов на миоцитах и адипоцитах. Было показано, что ожирение – это главный фактор, снижающий активность инсулиновых рецепторов. Из этого вытекает, что снижение киназной активности рецепторов является вторичным явлением, будучи следствием ожирения, гиперинсулинемии и гипергликемии.

Существуют убедительные данные о наследственном характере диабета II типа. Генами-кандидатами на эту роль являются те, которые кодируют инсулиновые рецепторы, внутриклеточные субъединицы, протеинкиназы, печеночную глюкокиназу, гликогенсинтазу, протеинфосфатазу.

Ожирение и гиподинамия являются важными факторами в развитии инсулинорезистентности. Установлено, что физические упражнения увеличивают чувствительность к инсулину, независимо от снижения массы тела и изменения состава тела. У детей от родителей с диабетом II типа физическая нагрузка в течение 6 недель активизирует захват глюкозы и синтез гликогена вследствие увеличения чувствительности к инсулину.

Неэстерифицированные жирные кислоты, освобожденные из адипоцитов, вовлекаются в патогенез инсулинорезистентности. При инсулинорезистентности падает антилиполитический эффект инсулина, что, одновременно с активацией симпатической системы, стимулирует высвобождение свободных жирных кислот в кровь. Последние противостоят эффектам инсулина путем подавления захвата и окисления глюкозы в скелетных мышцах и повышения количества ацетил-КоА.

В патогенезе инсулинорезистентности играет роль и лептин-гормон, производный из адипоцитов. Он снижает массу тела, действуя на специфические рецепторы в гипоталамусе, которые регулируют энергетические затраты организма и чувство насыщения. Секреция лептина зависит от массы жировой ткани. Дефицит лептина или дефект рецепторов вызывает ожирение, гиперинсулинемию и гипергликемию. У человека мутации в системе лептин-рецептор наблюдаются очень редко.