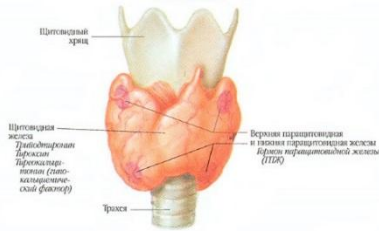
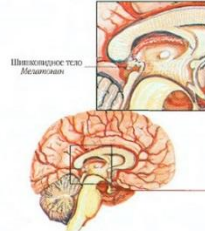


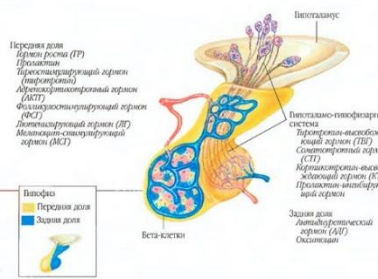
Щитовидная и паращитовидные железы



Шишковидное тело



Гипофиз и гипоталамус



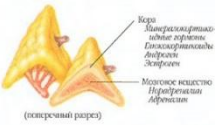
Тимус



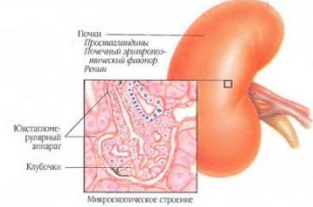
Сердце



Надпочечники



Почки



Яичники



Плцентарные гормоны

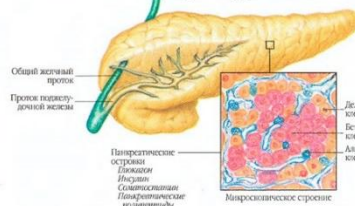
(вырабатываются матерью во время беременности)

Хорионический гонадотропин (ХГТ)
Лактоген
Эстроген
Релизин

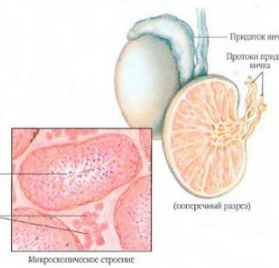
Желудок, двенадцатиперстная и тощая кишка



Поджелудочная железа



Яички



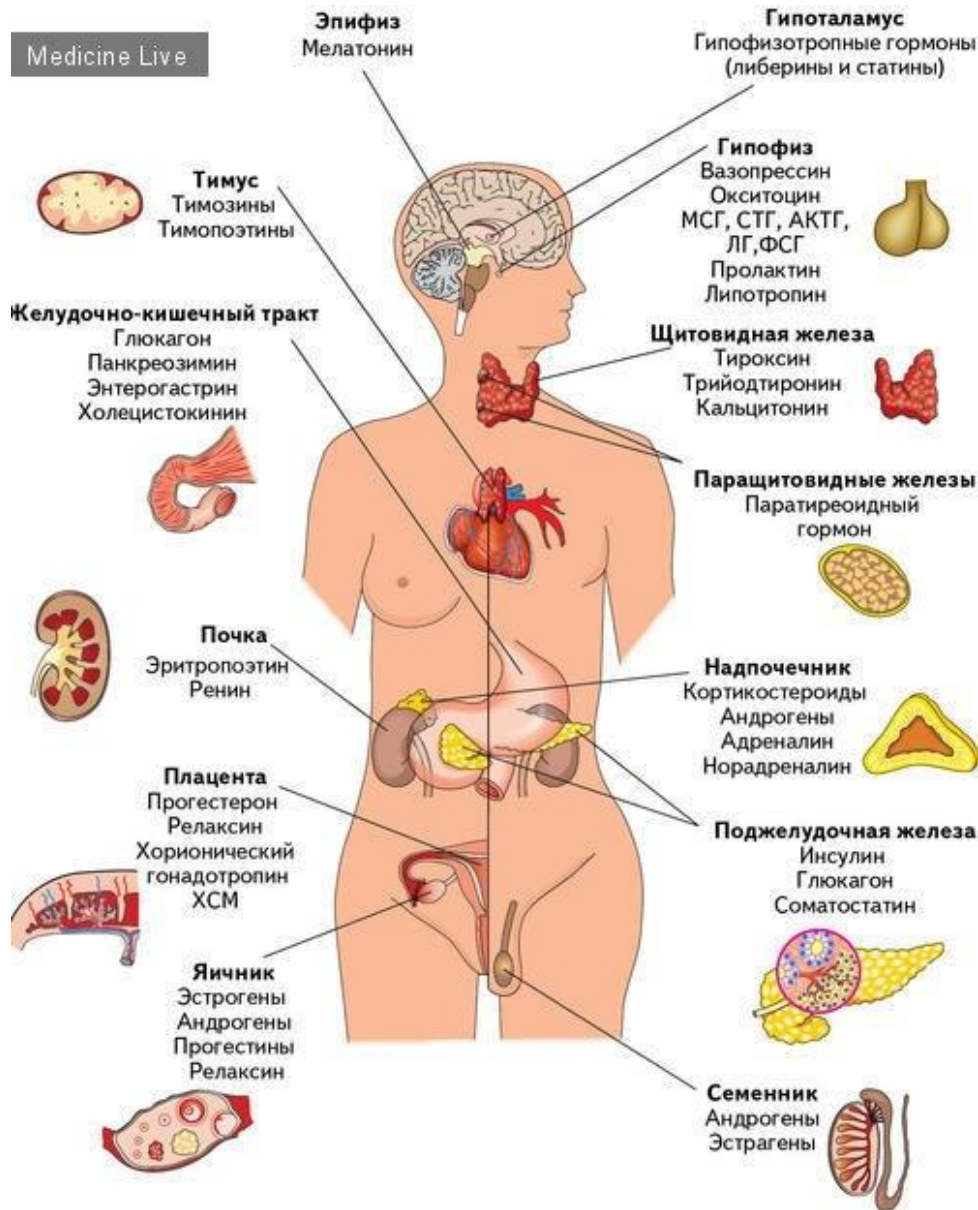
Основы анатомии и физиологии эндокринной системы

Эндокринная система

- более 60 гормонов
 - более 20 специфических транспортных гормонсвязывающих белков
 - Более 200 гормональных рецепторов
-
- Морфогенные гормональные эффекты
 - Гормональное управление процессами жизнедеятельности
 - Интеграция потоков информации внутри и вне эндокринной системы

Анатомия эндокринной системы

Medicine Live



Эндокринную систему образует совокупность **желез внутренней секреции** (эндокринные железы) и **группы эндокринных клеток**, рассеянных по разным органам и тканям, которые синтезируют и выделяют в кровь высокоактивные биологические вещества — **гормоны** (от греч. *hormon* — привожу в движение), оказывающие стимулирующее или подавляющее влияние на функции организма:

- обмен веществ и энергии,
- рост и развитие,
- репродуктивные функции
- адаптация к условиям существования.

Функция эндокринных желез находится под контролем нервной системы.

Железы внутренней секреции – специализированные органы, не имеющие выводных протоков и выделяющие секрет в кровь, церебральную жидкость, лимфу через межклеточные щели.

- Эндокринные железы отличаются сложной морфологической структурой с хорошим кровоснабжением, расположены в различных частях организма.
- Особенностью сосудов, питающих железы, является их высокая проницаемость, что способствует легкому проникновению гормонов в межклеточные щели, и наоборот.
- Железы богаты рецепторами, иннервируются вегетативной нервной системой.

Эндокринная система включает в себя:

Эндокринные железы:

- Гипофиз (подразделяется на аденогипофиз и нейрогипофиз);
- Щитовидная железа;
- Околощитовидные (паращитовидные) железы;
- Надпочечники;
- Эпифиз

Органы с эндокринной тканью:

- Поджелудочная железа (островки Лангерганса);
- Половые железы (семенники и яичники)

Органы с эндокринными клетками:

- ЦНС (в особенности — гипоталамус);
- Сердце, легкие, почка;
- Плацента, предстательная железа
- Тимус
- Желудочно-кишечный тракт (APUD-система);

Классификация эндокринных структур:

I. Центральные регуляторные образования эндокринной системы:

- гипоталамус (нейросекреторные ядра);
- гипофиз (аденогипофиз и нейрогипофиз);
- эпифиз.

II. Периферические эндокринные железы:

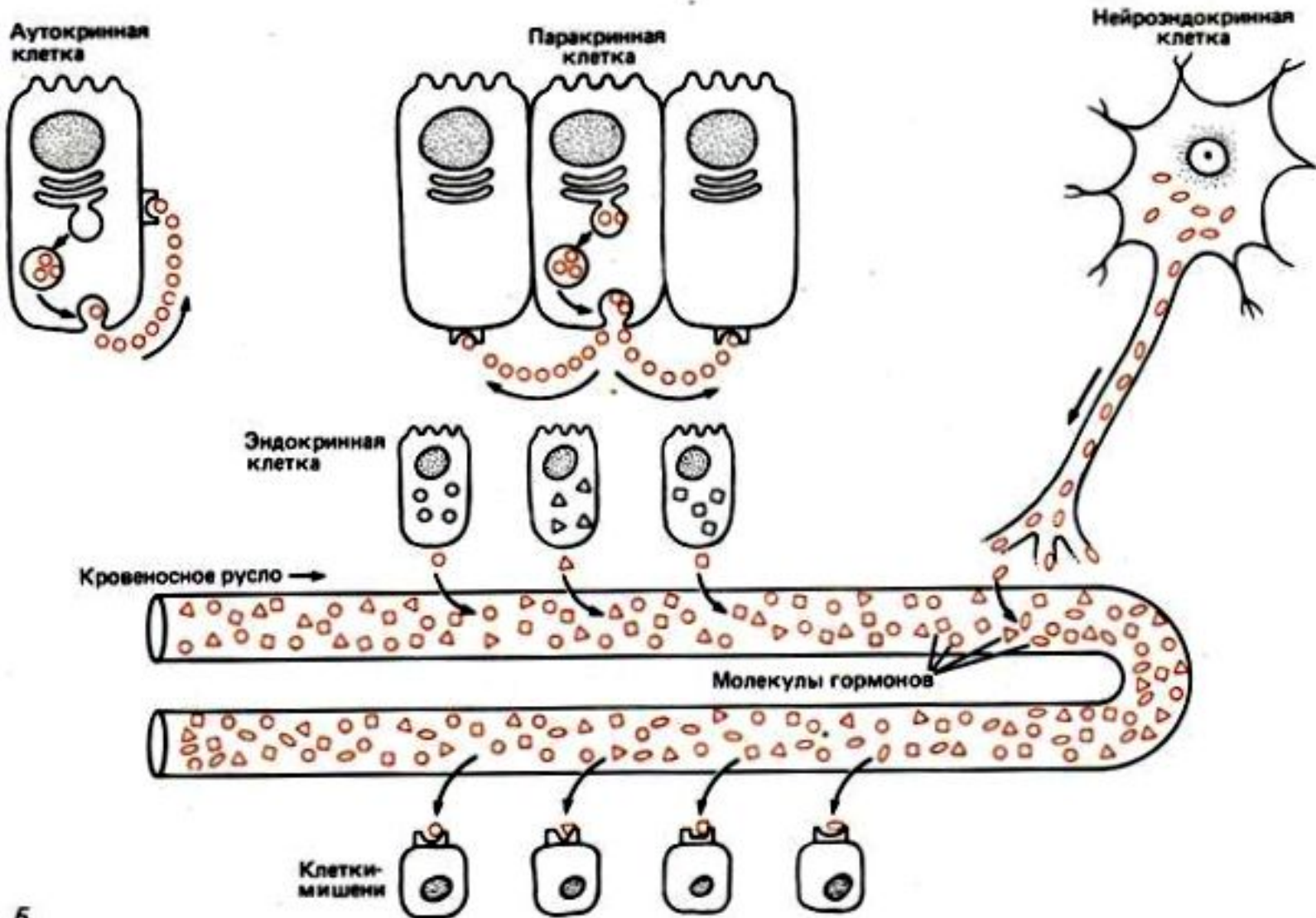
- щитовидная железа;
- околощитовидные железы;
- надпочечники (корковое и мозговое вещество).

III. Органы, объединяющие эндокринные и неэндокринные функции:

- гонады (половые железы - семенники и яичники);
- плацента;
- поджелудочная железа.

IV. Одиночные гормонпродуцирующие клетки, апудоциты.

Различные формы гуморальных связей между клетками



Понятие гормона

- **Гормоны** – это высокоспецифические вещества, обладающие высокой биоактивностью, секретирующиеся во внутреннюю среду организма и действующие дистантно.

Гормоны – это эндогенные химические соединения, обладающие высокой биологической активностью и вызывающие в очень малых концентрациях конкретную биохимическую или биофизическую реакцию в клетке-мишени.

По химической структуре гормоны, подразделяют на:

1. пептиды,
2. стероиды,
3. производные аминокислот,
4. производные арахидоновой
кислоты.

Белковые и пептидные гормоны

относятся к полярным веществам,
поэтому не могут проникать через
мембраны.

Секретируются путем экзоцитоза.

Рецепторы пептидных гормонов встроены
в плазматическую мембрану клетки –
мишени, а передачу сигнала к
внутриклеточным структурам
осуществляют вторичные посредники.

Стероидные гормоны

- *производные холестерина*

(минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены, прогестины, кальцитриол).

Относятся к неполярным, поэтому они свободно проникают через мембраны.

Рецепторы расположены внутри клетки–мишени. Такие *рецепторы* в общем виде называют *ядерными*.

Холестерол поступает в клетки извне.

Синтез стероидных гормонов — многоэтапный процесс, происходящий при участии десятков ферментов, расположенных в гладкой эндоплазматической сети и в митохондриях соответствующих желез.

Производные аминокислот

Производные тирозина – йодсодержащие гормоны щитовидной железы (Т3 и Т4), норадреналин, адреналин и дофамин.

Молекулы тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) неполярные Их рецепторы относятся к ядерным.

Катехоламины полярные и секретируются путём экзоцитоза. Их рецепторы встроены в мембрану клеток–мишеней.

Производное гистидина — гистамин – полярный и рецепторы встроены в мембрану.

Производные триптофана — мелатонин и серотонин – полярные, их рецепторы встроены в мембрану.

Производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды)

- простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены.

Эйкозаноиды действуют как локальные биорегуляторы путем связывания с мембранными рецепторами в непосредственной близости от места их синтеза как на синтезирующие их клетки (аутокринное действие), так и на соседние клетки (паракринное действие).

Транспорт гормонов осуществляется кровью

Большинство гормонов образует в крови комплексы с белками плазмы.

Часть этих белков - специфические транспортные протеины (например, транскортин, связывающий гормоны коры надпочечников), часть - неспецифические (например, γ -глобулины).

Образование комплексов - процесс обратимый.

Часть гормонов связана в крови с форменными элементами, в частности с эритроцитами.

Внутриклеточное взаимодействие гормонов

Взаимодействие гормонов в клетках осуществляется в разных формах: эффекты одних могут блокировать, усиливать либо ослаблять действие других гормонов.

- **Синергизм**- однонаправленное действие гормонов (адреналин и глюкагон являются синергистами в регуляции уровня глюкозы, стимулируя распад гликогена и приводя к повышению содержания глюкозы в крови; соматотропин, инсулин, тироксин синергичны в стимуляции ростовых процессов; лютропин, эстрогены, глюкокортикоиды и инсулин в отношении молочной железы)
- **Антагонизм** - противоположно направленное действие гормонов (паратирин (паратгормон) и кальцитонин антогонисты в регуляции кальциевого обмена; глюкагон и инсулин по отношению к углеводному и липидному обмену)
- **Пермиссивный эффект** - гормон, сам не вызывая физиологического эффекта, создает условия для действия других гормонов на клетки-мишени (глюкокортикоиды значительно повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам; тироксин обладает пермиссивным действием по отношению к гормонам, регулирующим рост).

Внутриклеточное взаимодействие гормонов

- Каждый гормон может разнонаправленно действовать в пределах одной и той же клетки в зависимости от его концентрации и функционального состояния клетки. Такие эффекты характеризуются **полиморфизмом действия**. Например, **пролактин** (гормон аденогипофиза) способствует развитию специфической ткани молочных желез и стимулирует лактацию. Одновременно в других органах (яичники) он поддерживает секреторную активность желтого тела и образование прогестерона.

В женском и мужском организмах один и тот же гормон действует по-разному. Например, **у женщин** гормон гипофиза **фоллитропин** (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)) действует на яичники, способствует созреванию фолликулов и развитию яйцеклетки. **В мужском организме** фоллитропин действует на яички, активизирует развитие клеток Сертоли и обеспечивает созревание сперматозоидов.

Механизмы действия гормонов

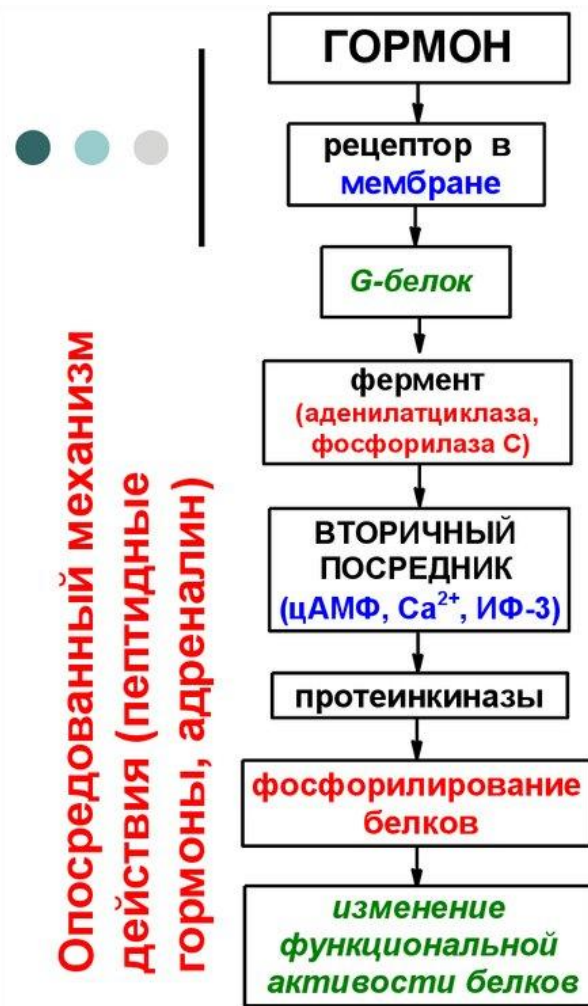
По механизму взаимодействия клеток с гормонами гормоны делятся на два типа.

- **Первый тип** (стероиды, тиреоидные гормоны) – гормоны относительно легко проникают внутрь клетки через плазматические мембраны и не требуют действия посредника (медиатора).
- **Второй тип** (белки) - плохо проникают внутрь клетки, действуют с ее поверхности, требуют присутствия медиатора, их характерная особенность – быстровозникающие ответы.



**Прямой механизм действия
(стероидные гормоны, тироксин)**

Жирорастворимый гормон проходит через мембрану и, присоединившись внутри клетки к молекуле рецептора, образует активный комплекс, который воздействует на генетический аппарат.



**Опосредованный механизм
действия (пептидные
гормоны, адреналин)**

Водорастворимый гормон присоединяется к рецептору на поверхности клетки и стимулирует ферментативное образование второго посредника, который, связавшись с другой молекулой, образует с ней метаболитически-

Клеточные рецепторы – особые участки мембраны клетки, которые образуют с гормоном специфические комплексы.

Рецепторы имеют определенные свойства, такие как:

- 1) высокое сродство к определенному гормону;
- 2) избирательность;
- 3) ограниченная емкость к гормону;
- 4) специфичность локализации в ткани.

Эти свойства характеризуют количественную и качественную избирательную фиксацию гормонов клеткой.

Связывание рецептором гормональных соединений является пусковым механизмом для образования и освобождения медиаторов внутри клетки.

Рецепторы

Внутриклеточные
Ядерны

e

Мембранные

С собственной
ферментативной
активностью

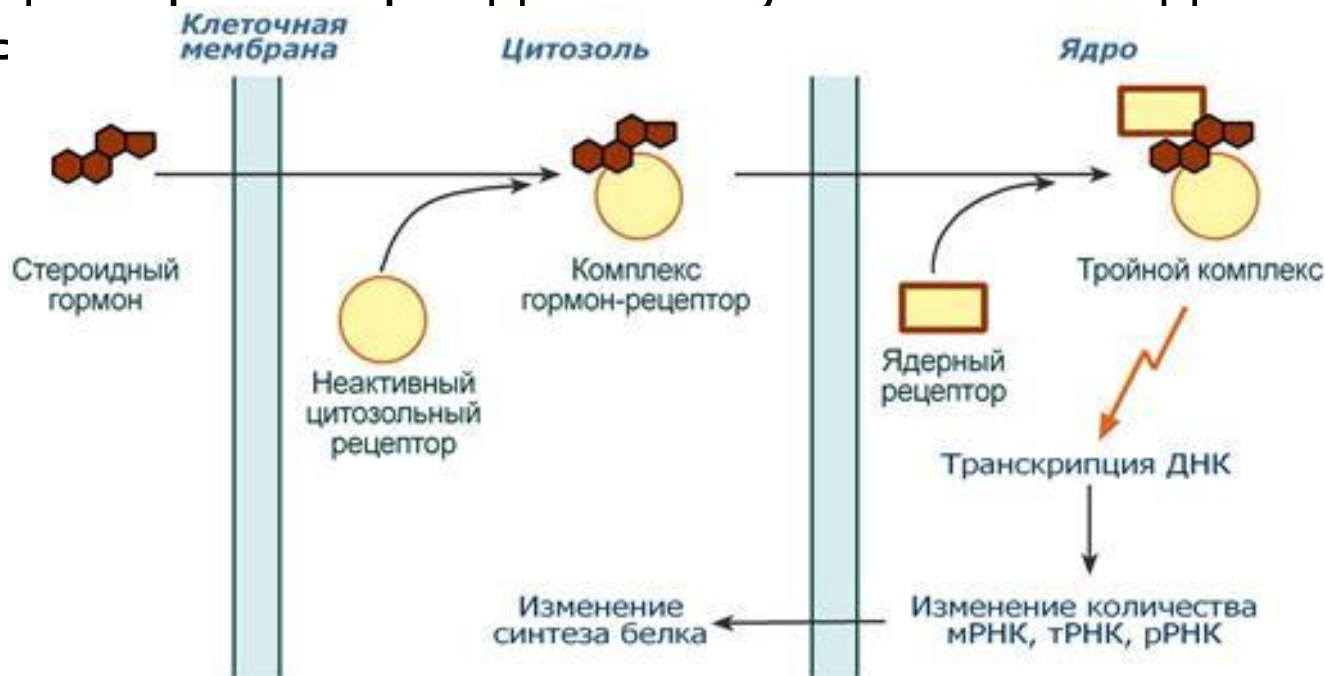
Сопряженные
с ферментами

Сопряженные
с G-белками

Рецепторы

1. Ядерные рецепторы представляют собой ДНК-связывающие факторы транскрипции, активность которых контролируется липофильными лигандами, фосфорилированием и взаимодействиями с другими белками.

Большинство ядерных рецепторов локализовано почти исключительно в клеточном ядре. В то же время основная часть рецепторов стероидов в отсутствие лиганда может находиться



2. **Рецепторы, ассоциированные с**

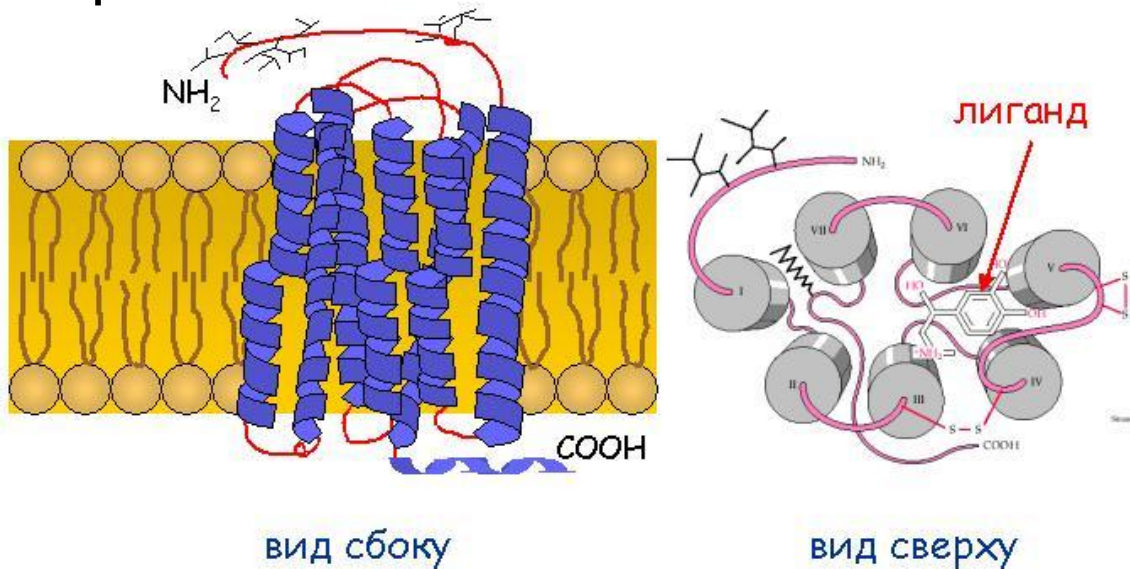
ферментативной активностью. Практически у всех этих рецепторов полипептидная цепь их мономерных субъединиц единственный раз пересекает клеточную мембрану.

По механизму взаимодействия с внутриклеточными мишенями рецепторы данного типа разделяются на две группы:

- Первая группа включает **рецепторы-ферменты**, с цитоплазматической стороны которых находится каталитический участок, активируемый при действии на рецептор внешнего сигнала.
- Вторая группа рассматриваемых рецепторов собственной ферментативной активностью не обладает. Однако в присутствии внешнего сигнала они приобретают способность связывать цитоплазматические (не рецепторные) **протеинкиназы (ферменты)**, которые в свободном состоянии неактивны, но в комплексе с рецептором активируются.

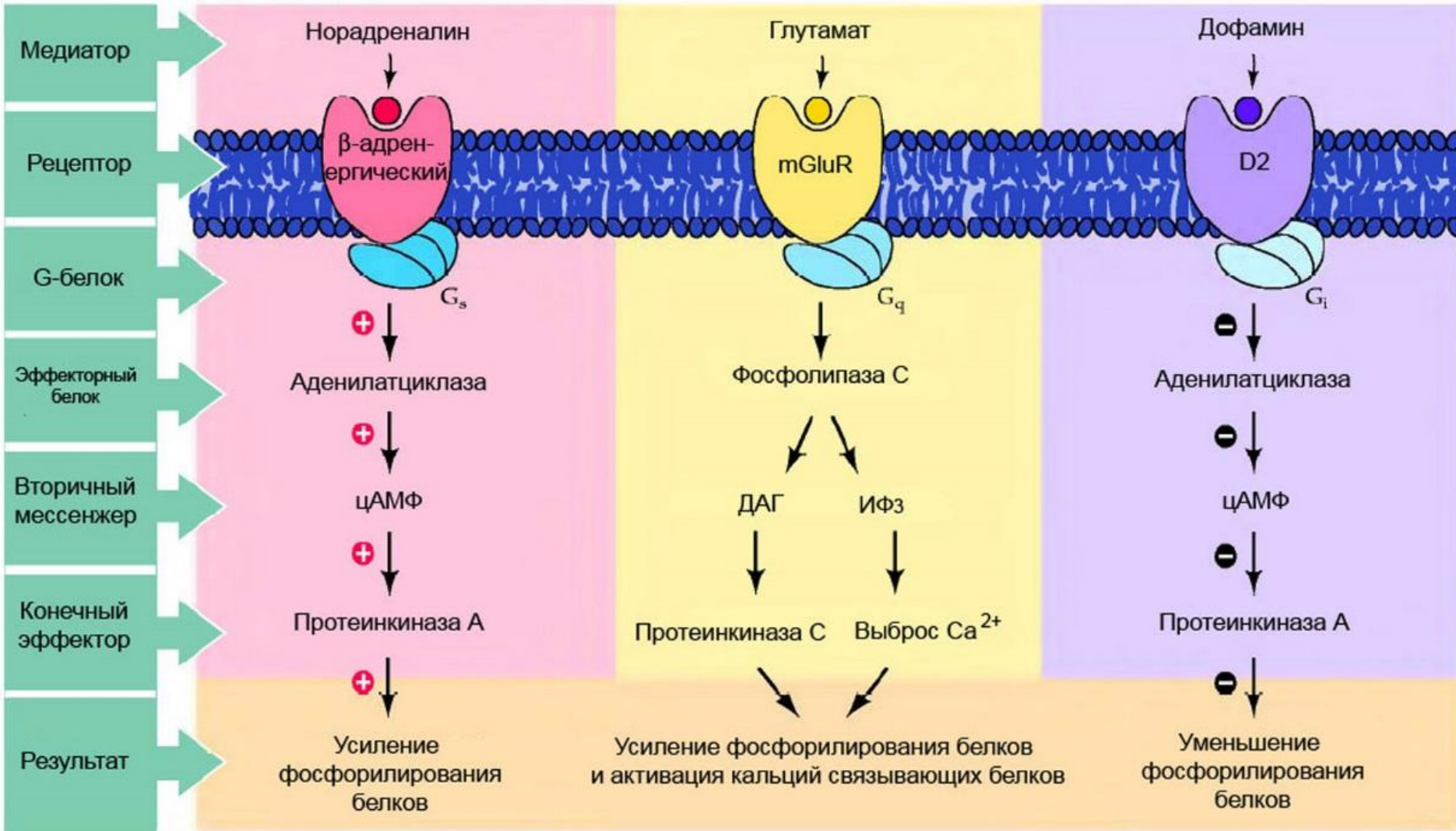
3. Рецепторы, сопряженные с G-белками (передают сигнал от гормонов (первичных мессенджеров) к внутриклеточным мишеням с помощью каскада: рецептор → G-белок → эффекторный белок).

Это мономерные интегральные мембранные белки, полипептидная цепь которых семь раз пересекает клеточную мембрану. Во всех случаях участок рецептора, ответственный за взаимодействие с первичным сигналом, локализован с внешней стороны мембраны, а участок, контактирующий с G-белком - на ее цитоплазматической стороне.



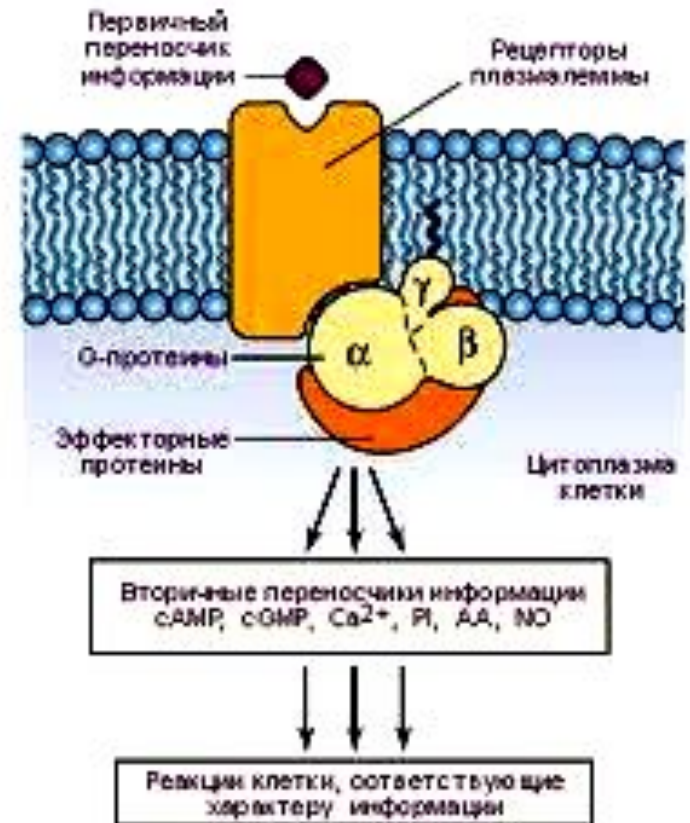
Рецептор с 7 трансмембранными доменами, сопряженный с G-белком

Сопряжение рецептора с эффекторной системой с помощью G-белков



Известны четыре основные системы вторичных мессенджеров (посредников) :

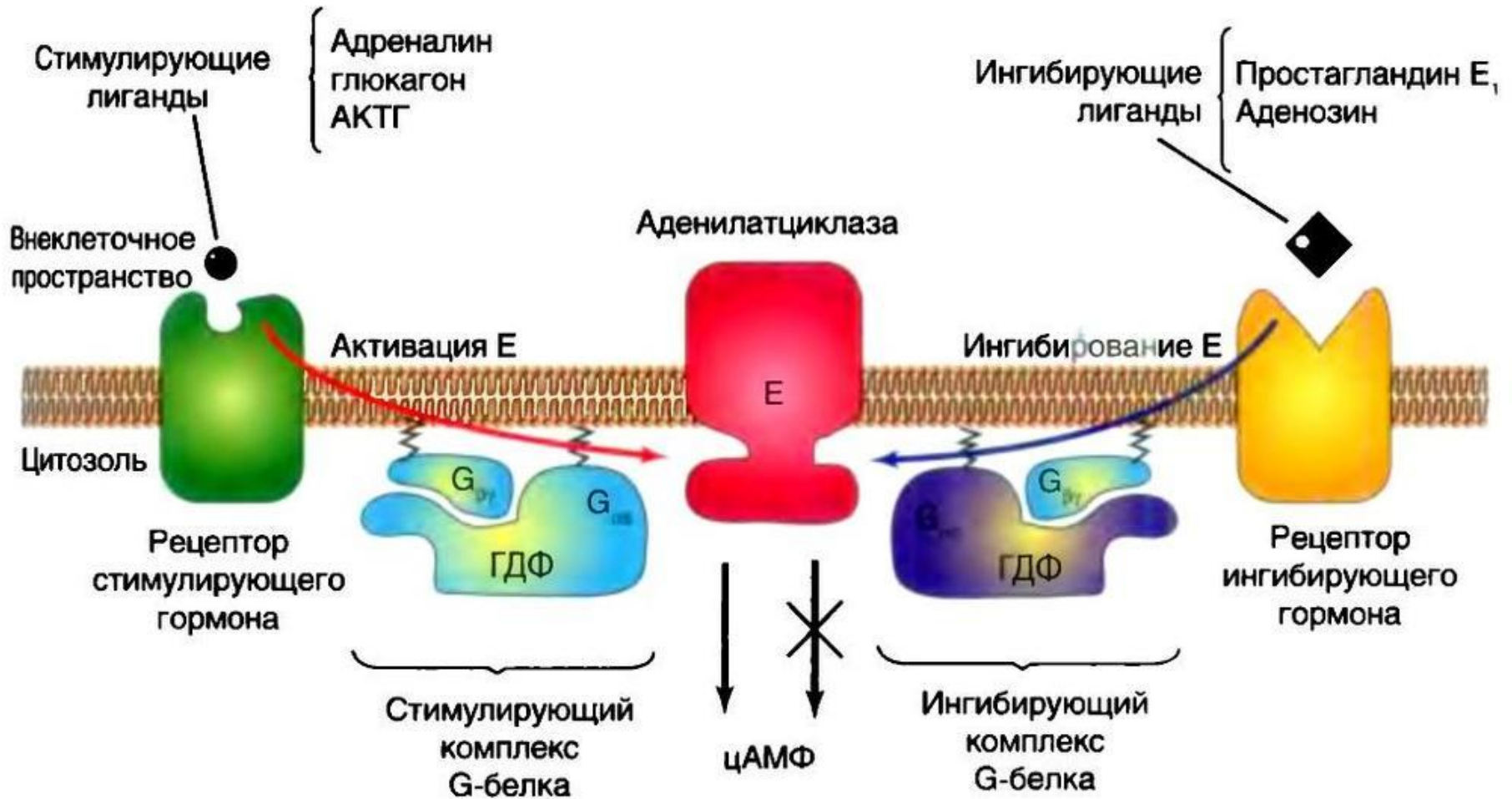
1. аденилатциклаза -
цАМФ;
2. гуанилатциклаза -
цГМФ;
3. фосфолипаза C - ИФ₃;
4. Ca²⁺ кальмодулин



Наиболее характерные свойства вторичного мессенджера:

1. его относительно небольшая по сравнению с биополимерами молекулярная масса (чтобы с высокой скоростью диффундировать в цитоплазме),
2. должен легко проникать через мембрану,
3. он обязан быстро расщепляться, а в случае Ca^{2+} откачиваться. В противном случае сигнальная система останется во включенном состоянии и после того, как действие внешнего сигнала уже прекратилось.

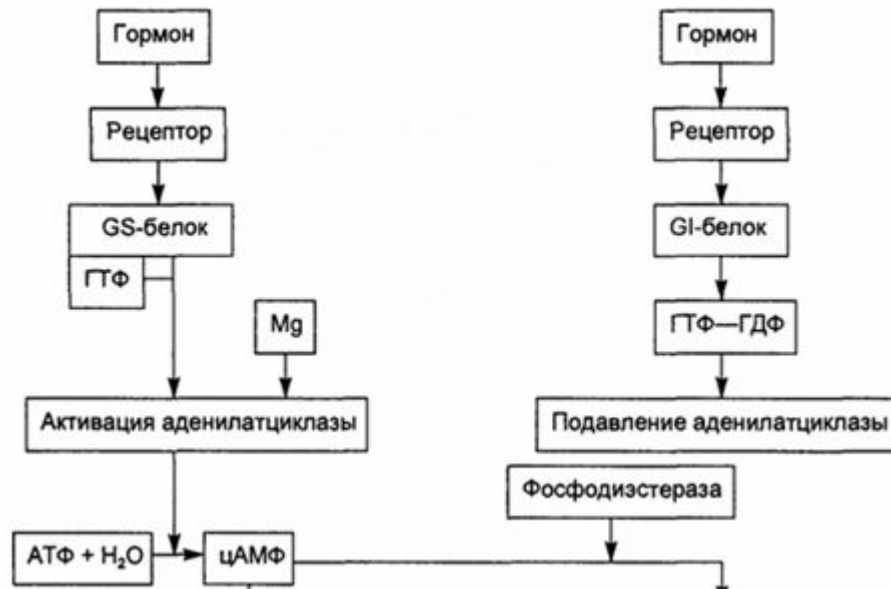
Система аденилатциклаза - цАМФ



Под влиянием аденилатциклазы из АТФ синтезируется цАМФ,

цАМФ вызывает:

- активацию протеинкиназ и системы Ca^{2+} -кальмодулин, а затем фосфорилирование белков. Это меняет проницаемость мембран, активность и количество ферментов.
- активацию трансметилаз и метилирование ДНК, РНК, белков, гормонов, фосфолипидов. Это влияет на процессы пролиферации, дифференцировки, состояние проницаемости мембран и свойства их ионных каналов.
- Прекращение гормонального эффекта осуществляется с помощью фосфодиэстеразы, вызывающей гидролиз цАМФ с образованием АМФ.

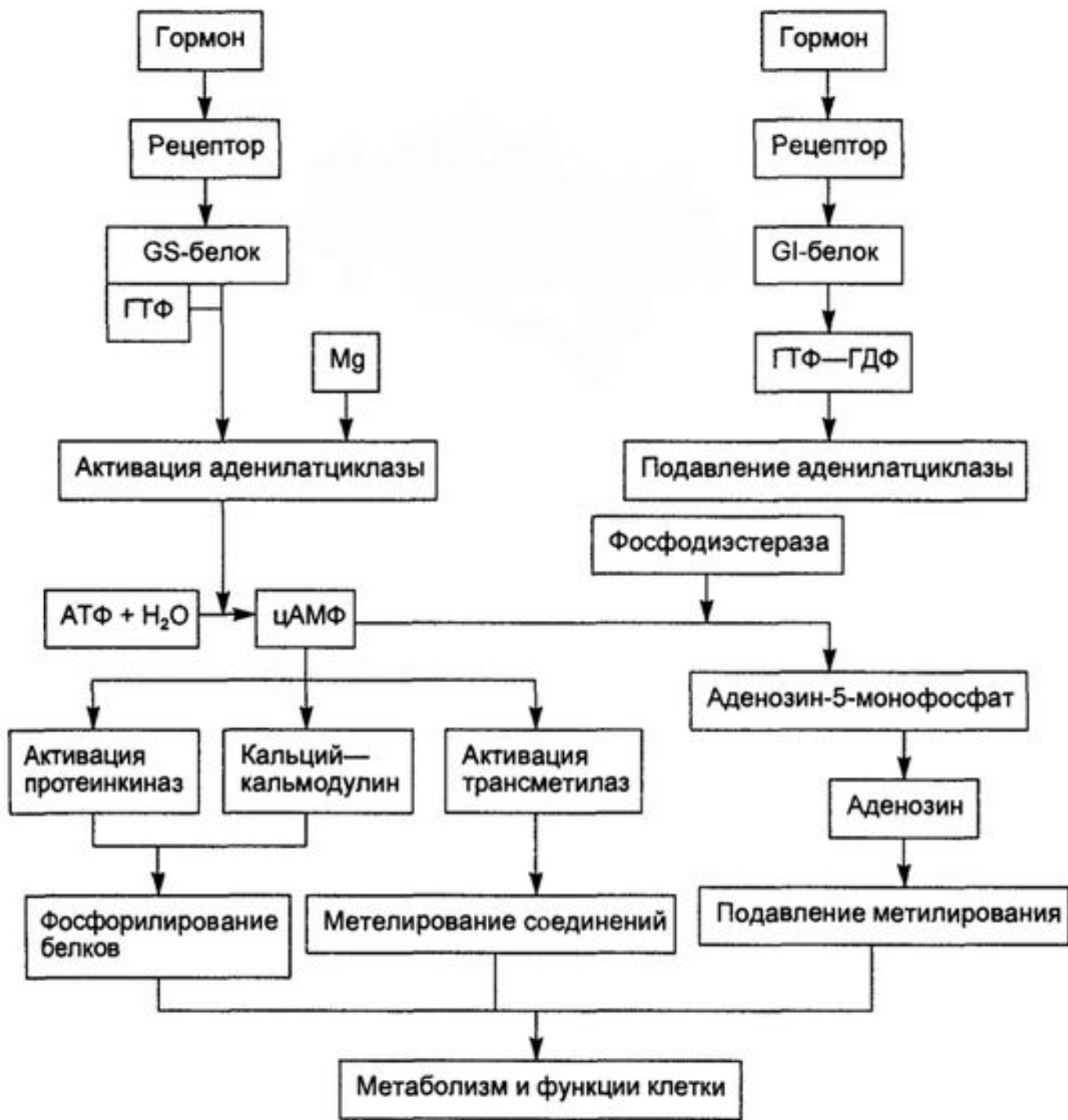


Как действуют подавляющие аденилатциклазу гормоны (соматостатин, ангиотензин II и др.)?

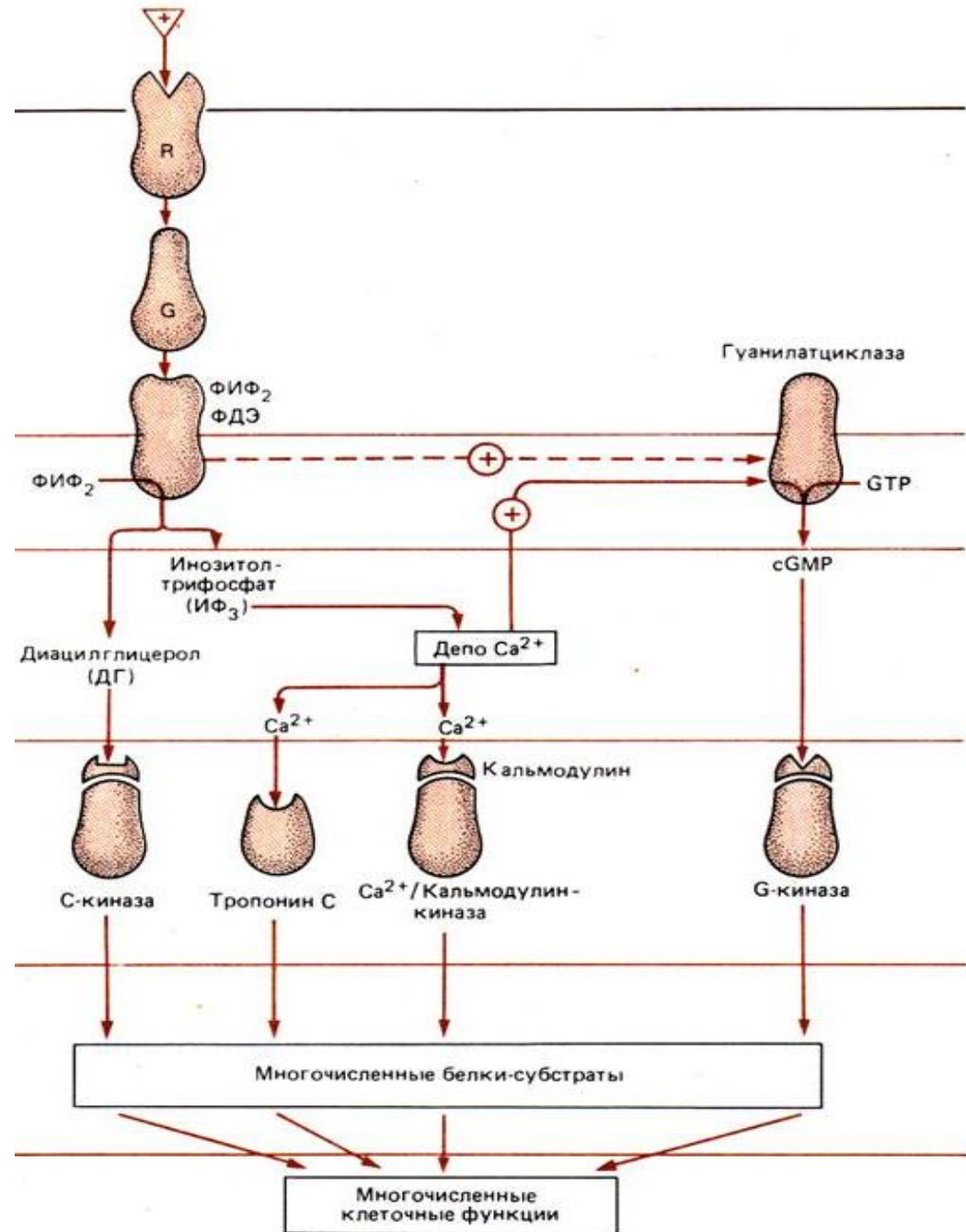
- Гормон-рецепторные комплексы взаимодействуют в мембране клетки с Gi-белком,
- Gi-белок вызывает гидролиз ГТФ до ГДФ и подавление активности аденилатциклазы.

Как действуют активирующие аденилатциклазу гормоны (глюкагон, тиротропин, паратирин и др.)?

- Образование гормон-рецепторного комплекса приводит к связыванию ГТФ с Gs-белком,
- Gs-белок вызывает присоединение Mg к аденилатциклазе и ее активацию.



Система гуанилатциклаза цГМФ



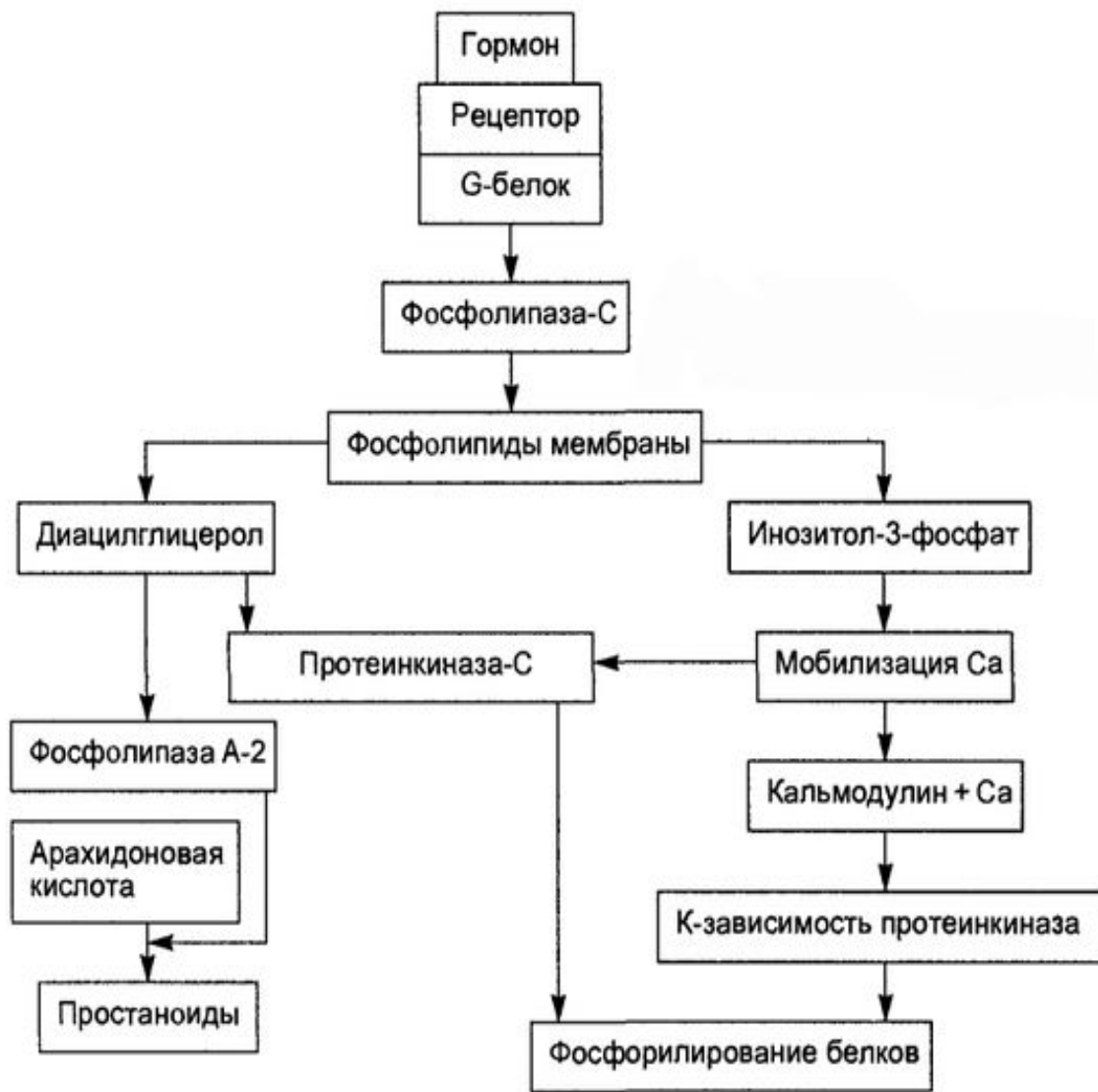
Этапы:

1. Активация гуанилатциклазы происходит опосредованно через Ca^{2+} (ацетилхолин, натрийуретический гормон) и оксидантные системы мембран (оксид азота).
2. Под влиянием гуанилатциклазы из ГТФ синтезируется цГМФ,
3. цГМФ активирует цГМФ-зависимые протеинкиназы,
4. Протеинкиназы уменьшают скорость фосфорилирования легких цепей миозина в гладких мышцах стенок сосудов, приводя к их расслаблению.

В большинстве тканей биохимические и физиологические эффекты цАМФ и цГМФ противоположны (сердце, гладкие мышцы кишечника)

Ферментативный гидролиз цГМФ, а следовательно, и прекращение гормонального эффекта, осуществляется с помощью специфической фосфодиэстеразы.

Система фосфолипаза С - ИФ₃



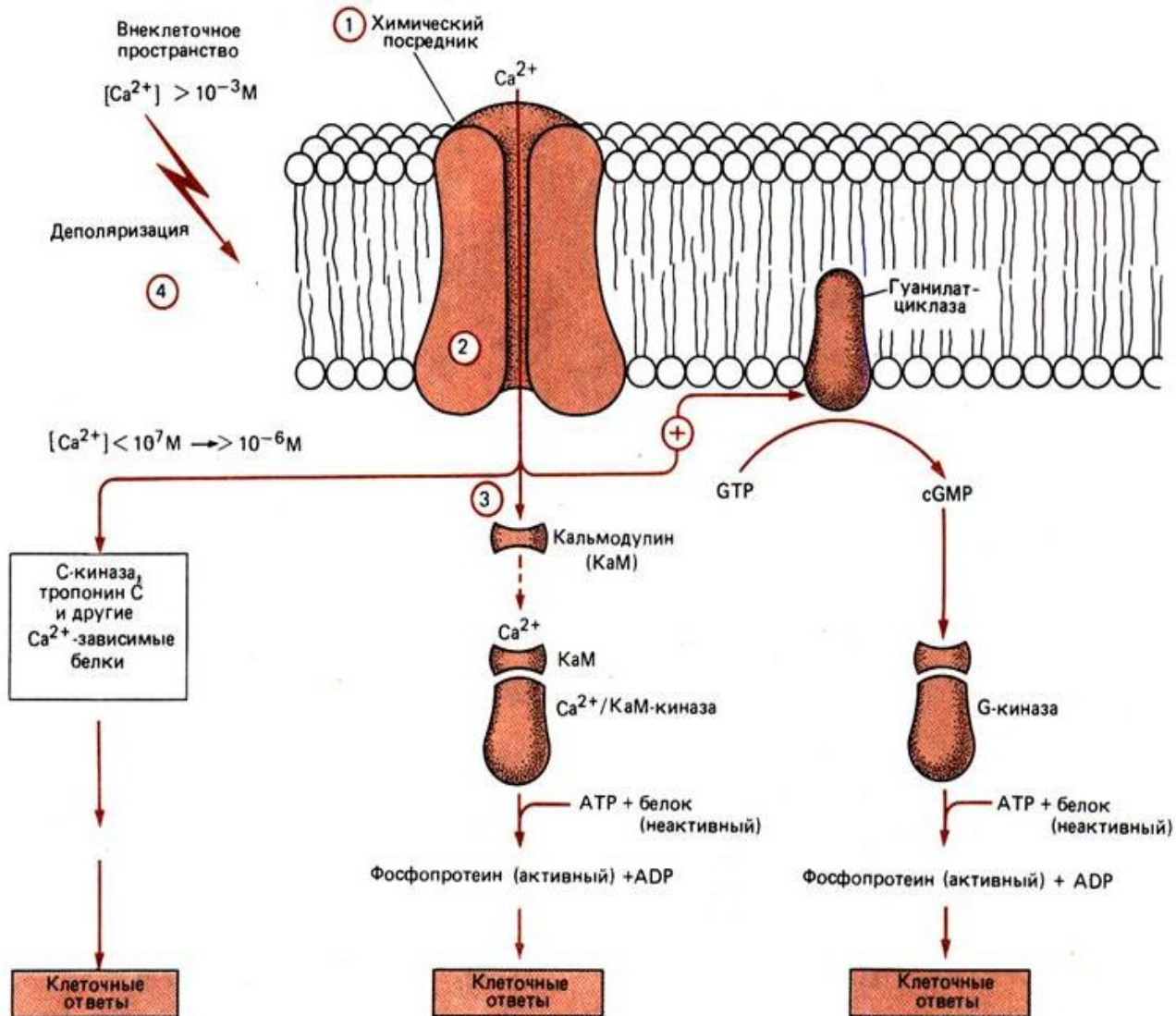
Этапы:

1. Образование гормон-рецепторного комплекса с G-белком активирует мембранную фосфолипазу-С,
2. Фосфолипаза-С вызывает гидролиз фосфолипидов мембраны с образованием: ИФ_3 и ДГ.
3. ИФ_3 ведет к выходу Ca^{2+} из внутриклеточных депо.
4. Связывание Ca^{2+} со специализированным белком кальмодулином активирует протеинкиназу-С и вызывает фосфорилирование внутриклеточных структурных белков и ферментов.
5. ДГ повышает сродство протеинкиназы-С к Ca^{2+} , способствуя ее активации, что также завершается процессами фосфорилирования белков.
6. ДГ одновременно активирует фосфолипазу А2. Под влиянием последней из мембранных фосфолипидов образуется арахидоновая кислота, являющаяся источником простагландинов и лейкотриенов.

В разных клетках организма превалирует один или другой путь образования вторичных посредников, что в конечном счете и определяет физиологический эффект гормона.

Через рассмотренную систему вторичных посредников реализуются эффекты адреналина (при связи с альфа-адренорецептором), вазопрессина, ангиотензина II, соматостатина, окситоцина.

Система Ca^{2+} -кальмодулин



Этапы:

1. Ca^{2+} поступает в клетку:
 - А) либо после образования гормон-рецепторного комплекса
 - Б) либо из внеклеточной среды через кальциевые каналы
 - В) либо из внутриклеточных депо под влиянием ИФ_3 .
2. В цитоплазме немышечных клеток Ca^{2+} связывается со специальным белком-кальмодулином, а в мышечных клетках роль кальмодулина выполняет тропонин С.
3. Комплекс Ca^{2+} -кальмодулин активирует многочисленные протеинкиназы,
4. Протеинкиназы обеспечивают фосфорилирование, а следовательно изменение структуры и свойств белков.
5. Кроме того комплекс Ca^{2+} -кальмодулин активирует фосфодиэстеразу цАМФ, что подавляет эффект цАМФ.

Система Ca^{2+} -кальмодулин является пусковым стимулом для многочисленных физиологических процессов:

1. сокращения мышц,
2. секреции гормонов,
3. выделения медиаторов,
4. синтеза ДНК,
5. изменения подвижности клеток,
6. изменение проницаемости мембраны,
7. изменения активности ферментов.



NO как вторичный мессенджер

образуется при окислении L-аргинина ферментом NO-синтазой (NOS), присутствующего в нервной ткани, эндотелии сосудов, тромбоцитах и других тканях .

NO обладает свойствами классического мессенджера (быстро диффундирует, является короткоживущим, может легко пересекать мембрану, попадать в соседние клетки без участия рецепторов).

Действие NO кратковременно ($T_{1/2}$ NO - 5-10 с).

В крови молекула существует примерно 100 мс, поскольку быстро взаимодействует с O_2 , образуя нитрит, который далее превращается в нитрат и экскретируется с мочой.

Механизм действия

- В клетках-мишенях, например, эндотелиальных клетках NO взаимодействует с входящим в активный центр гуанилатциклазы ионом железа, способствуя тем самым быстрому образованию цГМФ.
- Увеличение концентрации цГМФ в клетках гладких мышц вызывает активацию киназ, что в конечном итоге приводит к расслаблению ГМК сосудов и последующему их расширению.

Механизм действия оксида азота объясняет использование нитроглицерина в качестве лекарственного препарата для снятия острых болей в сердце, поскольку нитроглицерин - источник образующихся молекул NO, которые и вызывают расслабление кровеносных сосудов и увеличение притока крови в миокард.

Взаимосвязи вторичных посредников:

- 1) равнозначное участие, когда разные посредники необходимы для полноценного гормонального эффекта;
- 2) один из посредников является основным, а другой лишь способствует реализации эффектов первого;
- 3) посредники действуют последовательно (например, ИФ₃ обеспечивает освобождение кальция, ДГ облегчает взаимодействие кальция с протеинкиназой С);
- 4) посредники дублируют друг друга для обеспечения избыточности с целью надежности регуляции;
- 5) посредники являются антагонистами, т. е. один из них включает реакцию, а другой — тормозит (например, в гладких мышцах сосудов ИФ₃ и Ca²⁺ реализуют их сокращение, а цАМФ — расслабление).

РЕГУЛЯЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Регуляция образования и секреции гормонов желез внутренней секреции осуществляется сложной совокупностью нервных и гуморальных факторов.

Регуляторные влияния нервной системы

- опосредованно, через изменение концентрации определенных веществ (нейротрансмиттеров, медиаторов ЦНС),
- непосредственно путем нервной регуляции.

Роль вегетативной нервной системы.

При повышении тонуса **симпатического отдела ВНС** увеличивается секреция тропных гормонов гипофизом, секреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников, тиреоидных гормонов щитовидной железой, снижается секреция инсулина. Наоборот, при повышении тонуса **парасимпатического отдела** увеличивается секреция инсулина, гастрин и тормозится секреция тиреоидных гормонов.

Роль рефлексогенных зон.

Рефлекторные реакции желез внутренней секреции, возникающие в ответ на возбуждение рецепторов сердца, сосудов, ЖКТ, печени, и других внутренних органов, а также рецепторов самих желез внутренней секреции, определяют срочную координированную регуляцию исполнительных механизмов функциональных систем.

Примером рефлекторной гормональной реакции является регуляция артериального давления при возбуждении баро- и волюмо- рецепторов сердца и сосудов в случае его повышения. При растяжении правого предсердия возрастает продукция натрийуретического гормона, который расслабляет гладкую мускулатуру периферических сосудов и снижает их тонус, повышает выделение натрия с мочой, что в свою очередь усиливает диурез и тем самым

