

Частная эндокринология

(продолжение)

Половые гормоны

Гормоны надпочечника

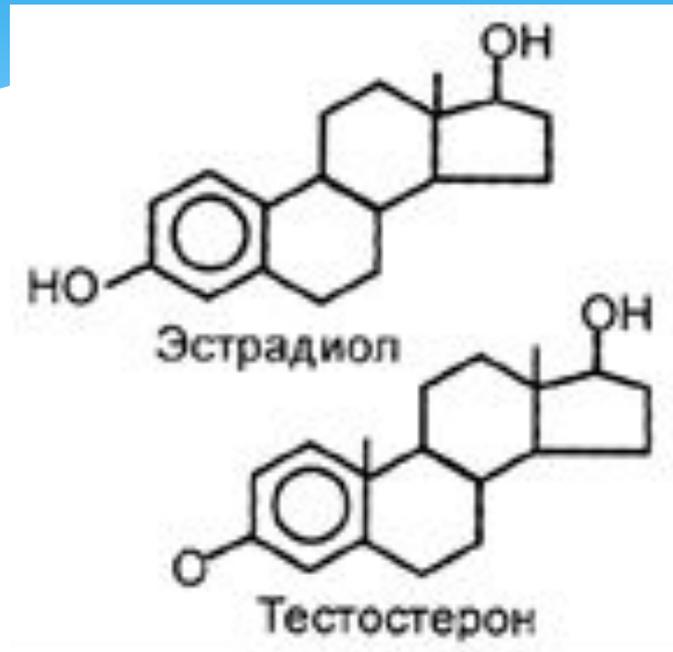
Гормоны щитовидной железы

Гормоны нейрогипофиза

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

- * Различают мужские (андрогены) и женские (эстрогены) гормоны.
- * Но они оба имеются в крови как мужчин, так и женщин.
- * В постнатальном периоде в норме у мужчин преобладает синтез андрогенов, а у женщин – эстрогенов.
- * По своему строению половые гормоны принадлежат к - *стероидам* и пептидам. Большинство гормонов - стероиды, которые способны проникать внутрь клеток и воздействовать на процессы транскрипции и трансляции.
- * Стероидные гормоны, вырабатываются половыми железами и корой надпочечников.

Химия половых гормонов



- * Андрогены и эстрогены (стероиды) близки по химической природе (рис.), поэтому они легко трансформируются друг в друга (в **мозгу, печени, жировых клетках**).
- * В мозгу **андрогены** (как у мужчин, так и у женщин) через гипоталамус обеспечивают гетеросексуальное влечение.

Функция андрогенов

Андрогены - тестостерон (Т) секретируются в клетках Лейдига.

Т ответственен за развитие вторичных половых признаков подростков.

Процесс сперматогенеза в клетках Сертоли регулируется **ФСГ** и **тестостероном** (паракринный эффект соседних клеток Лейдига).

Кроме того, для функционирования простаты и протоков, так же требуется высокая концентрация андрогенов: здесь из тестостерона образуется активная форма его (**5 α , -ДГТ**).

Т – необходим для **поддержания либидо** и способности к потенции.

Андрогены влияют также и на процессы латерализации мозга.

Рецепторы к андрогенам широко представлены во многих отделах ЦНС (вплоть до коры больших полушарий), структурах лимбической системы, активность которых обеспечивает появление эмоций, обеспечивающих их связь с половыми рефлексамии. Рецепторы к андрогенам есть и в ретикулярной формации мозга.

Половые гормоны и пол зародыша



Первоначально зародыш развивается по женскому типу вне зависимости от генного набора.

При наличии XY-хромосомы в первый раз проявляется эффект клеток Сертоли (суспендоциты). Они вырабатывают белковое вещество - **фактор, ингибирующий мюллеров проток** (ФИМ) и **тестостерон** в эмбриональном периоде (3-6 мес.), переводя женский зародыш в мужской.

Кроме того влияние тестостерона на головной мозг:

- а) задерживается развитие левого полушария;
- б) формируется «мужской» гипоталамус.

«Мужской» гипоталамус у взрослого - отсутствие месячной цикличности и гетеросексуальное половое влечение.

Второй раз тестостерон проявляется сразу после рождения.

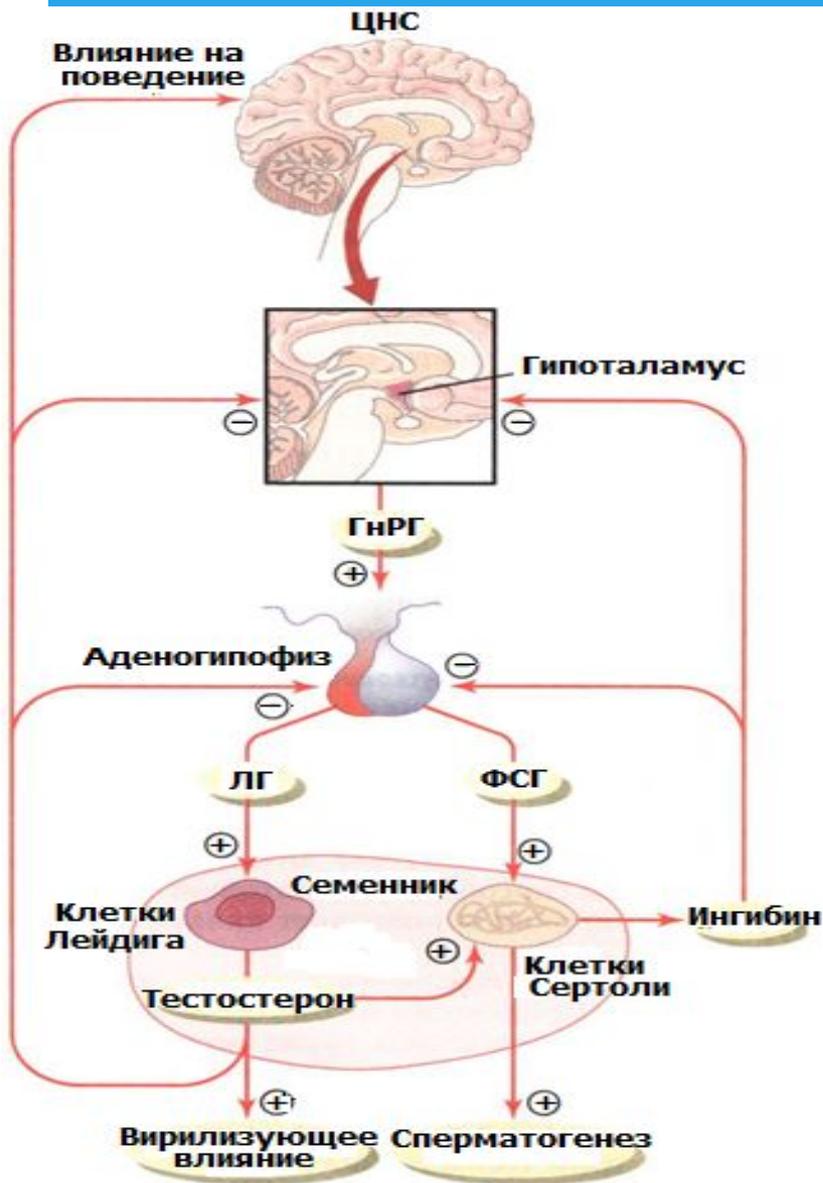
Третий раз его влияние проявляется в период полового созревания (продольный рост, развитие вторичных половых признаков, скелетных мышц).

Механизмы регуляции

Непосредственным регулятором семенников являются **ЛГ** и **ФСГ** аденогипофиза.

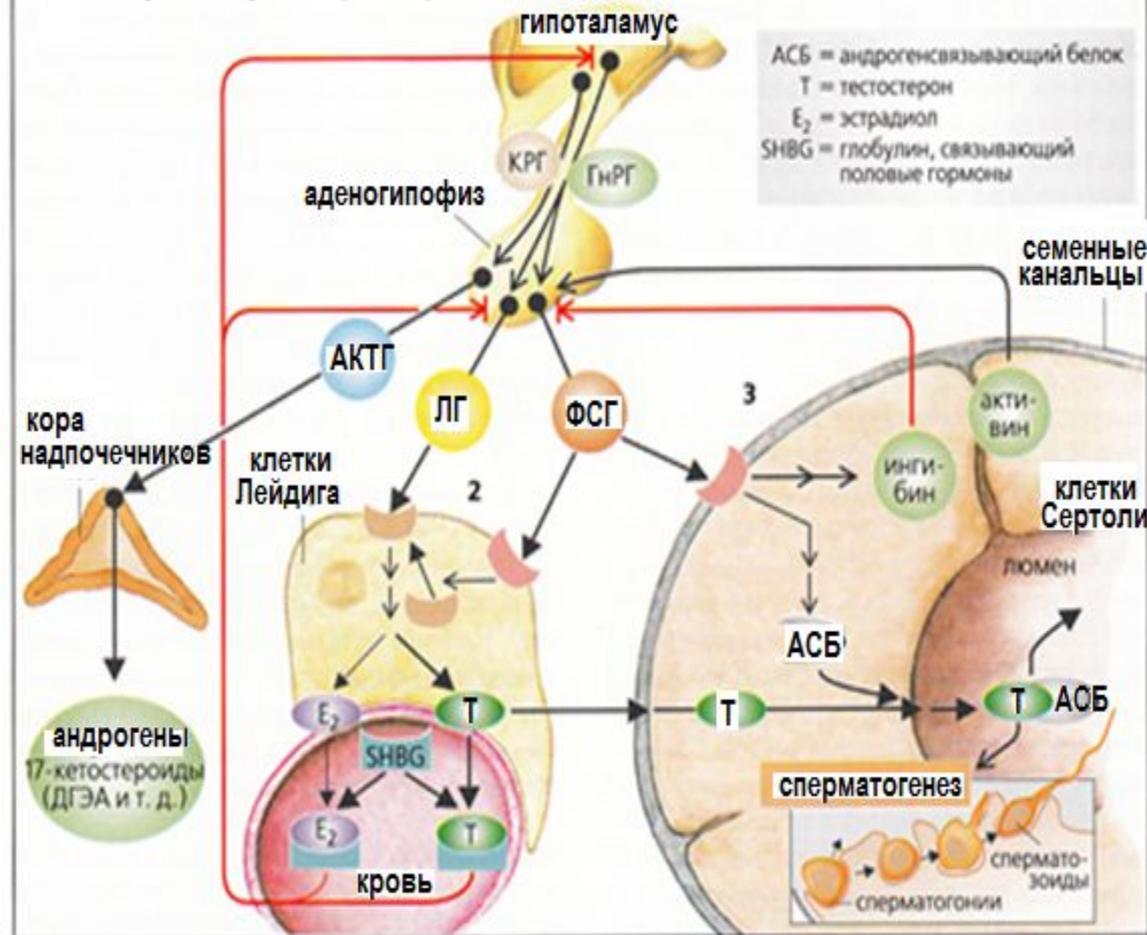
Характерной особенностью семенников является наличие **гематотестикулярного барьера**. Функциональное назначение его заключается в:

- 1) ограничение поступления из крови субстанций, которые могли бы существенно нарушить функцию этой железы,
 - 2) ограничение выхода сперматозоидов в кровь для предотвращения образования антител к ним.
- Нарушение данного барьера может быть одной из причин мужского бесплодия.



Тестостерон и сперматогенез

Контроль и транспорт андрогенов и эффекты тестостерона



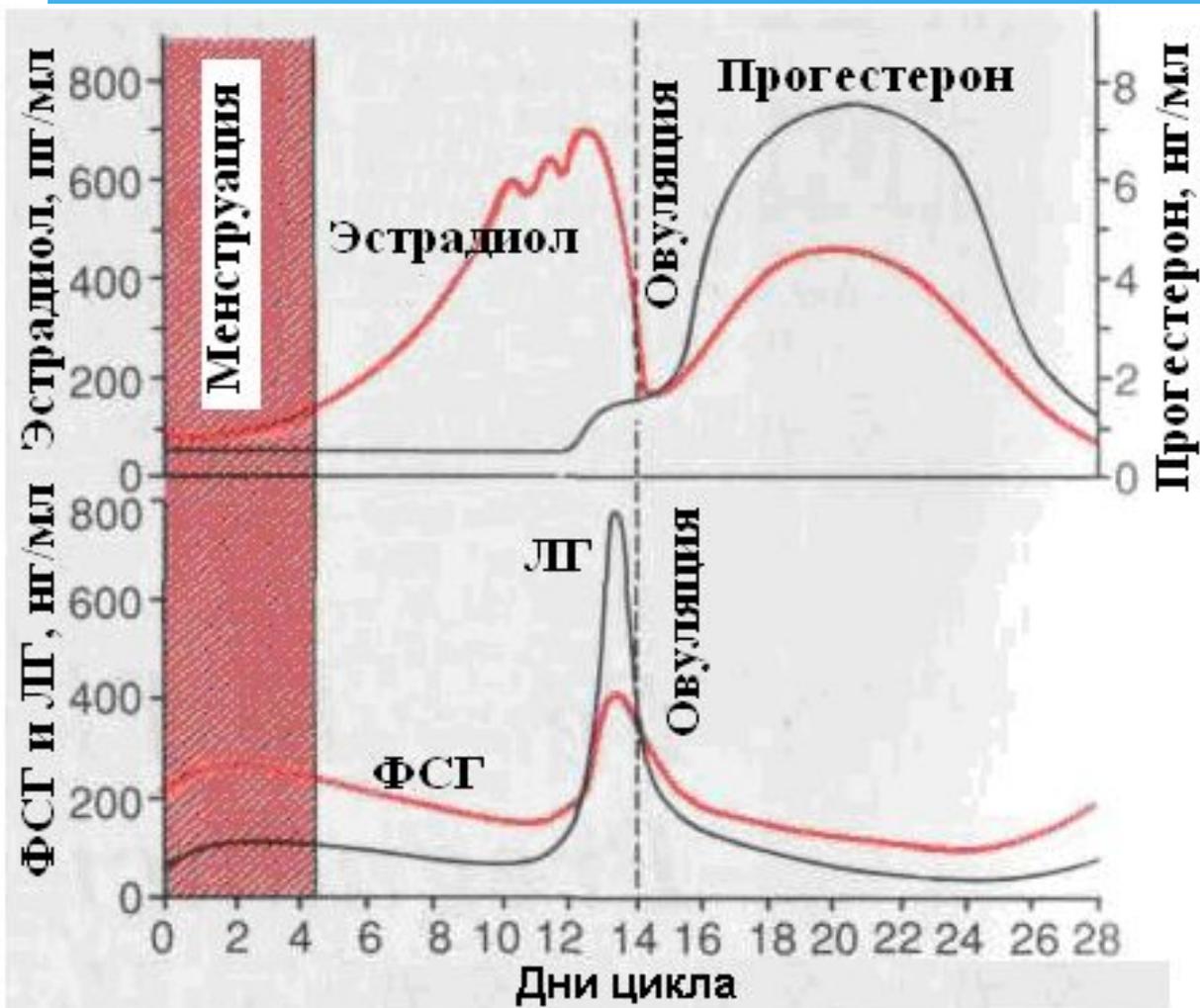
ЛГ через клетки Лейдига (паракринно) через тестостерон (Т) влияет на клетки Сертоли, стимулируя сперматогенез.

Для поступления в клетку Т связывается с АСБ (андрогенсвязывающим белком).

Половые гормоны у женщин

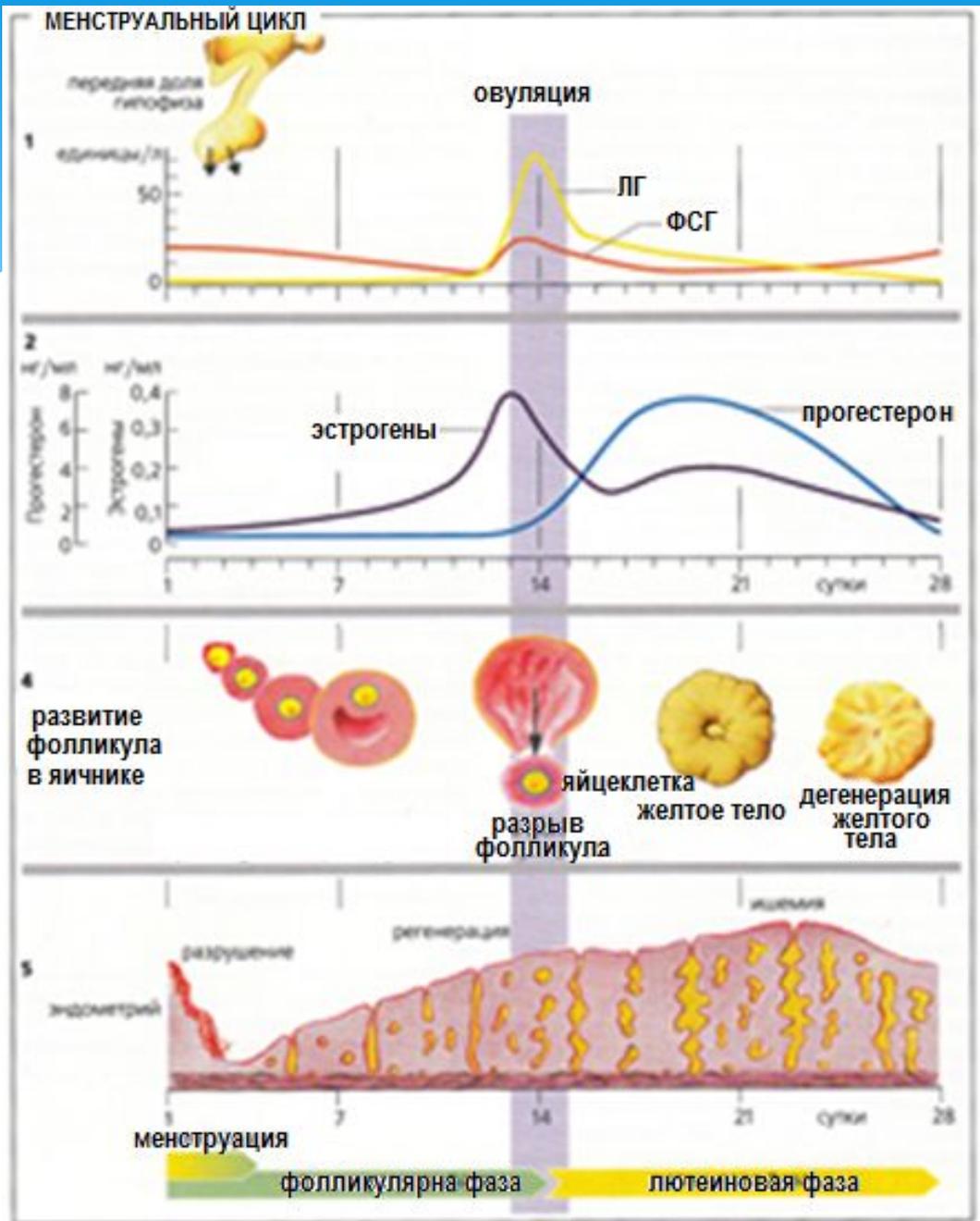
- * Во внутриутробном периоде при наличии XX-хромосом **не требуется** влияния гормонов.
- * Существенное их влияние сказывается в период полового созревания (продольный рост и развитие вторичных половых признаков).
- * Эстрогены синтезируются в яичниках под влиянием ЛГ гипофиза.
- * Развитие фолликулов с одновременным созреванием в них яйцеклетки и образованием прогестерона происходит под влиянием ФСГ.
- * Наряду с эстрогенами в яичниках (так же как и в надпочечниках) образуется некоторое количество **андрогенов**, обеспечивающих **анаболический эффект**, ярко проявляющийся в синтезе мышечных белков.
- * Однако в организме здоровой взрослой женщины тестостерон поступает в кровь главным образом из надпочечников.

Динамика гормонов в крови женщины



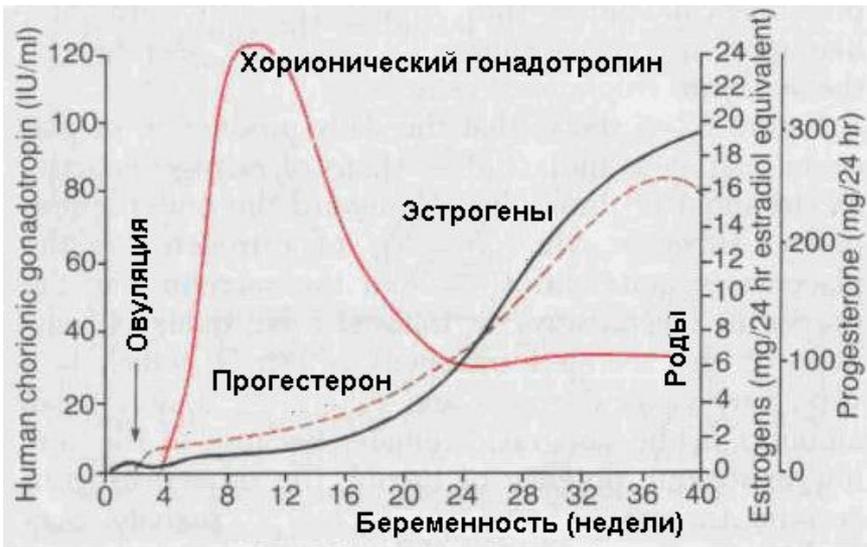
- * В период 28-дневного цикла происходит четкое взаимодействие указанных регуляторных гормонов с гормонами яичника.
- * Это обеспечивает развитие как яйцеклетки, так и слизистой матки.
- * Неоплодотворение яйцеклетки - месячные.

Концентрация гормонов в крови женщины
зависимости от периода месячного цикла



Под влиянием изменяющейся в течение месячного цикла гормональной активности происходит перестройка организма женщины, что особенно наглядно проявляется в развитии яйцеклетки и эндометрия матки (рис.).

Гормоны яичника и плаценты в период беременности



Уровень различных гормонов в крови беременной женщины

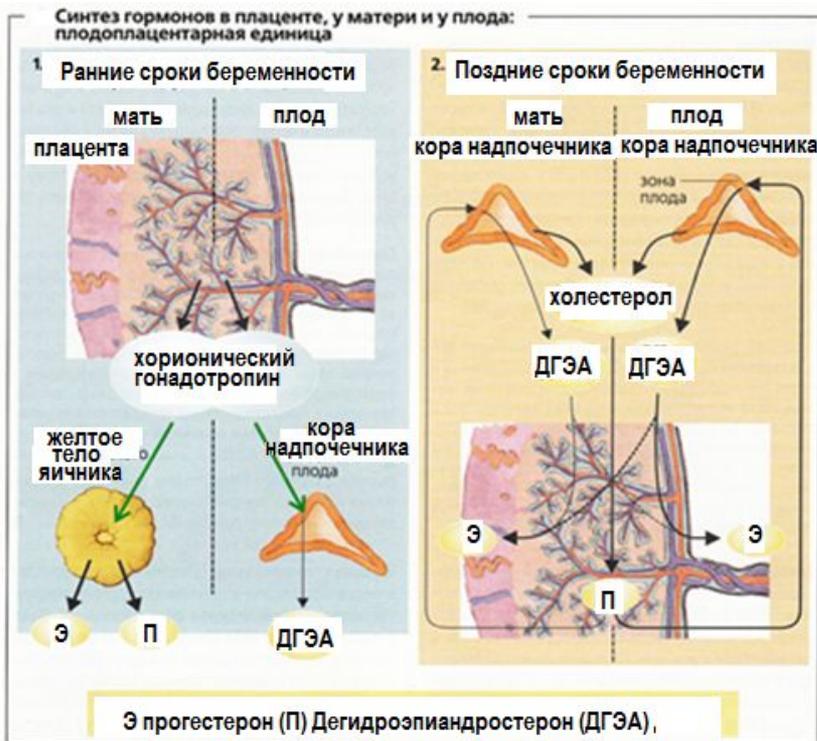
- * При формировании плаценты в ней начинается синтез эстрогенов, хорионического гонадотропина, прогестерона. Причем образование прогестерона, начиная с 10-12 недель беременности, происходит только в плаценте.
- * Под влиянием комплекса этих гормонов происходит быстрый рост гладкомышечных клеток матки (главным образом за счет эстрогенов), подготовка молочной железы к последующей лактации (эстрогены, прогестерон).
- * **Прогестерон ингибирует сократительную активность матки** и блокирует действие пролактина на молочную железу. Тем самым предотвращается преждевременное наступление родов и лактации.

Взаимосвязь гормонов матери, плаценты и плода

* При беременности возникает не только новая эндокринная железа (плацента), но **в эту систему подключается и плод**. И развитие беременности, роды контролируется совместной их активностью.

* К примеру, секретируемый плацентой **КРГ** играет ключевую роль в контроле сроков беременности.

* Кроме того, плацента проницаема для ряда гормонов плода, которые, поступая в организм матери, при ряде патологий ее эндокринной системы могут улучшать ее самочувствие.

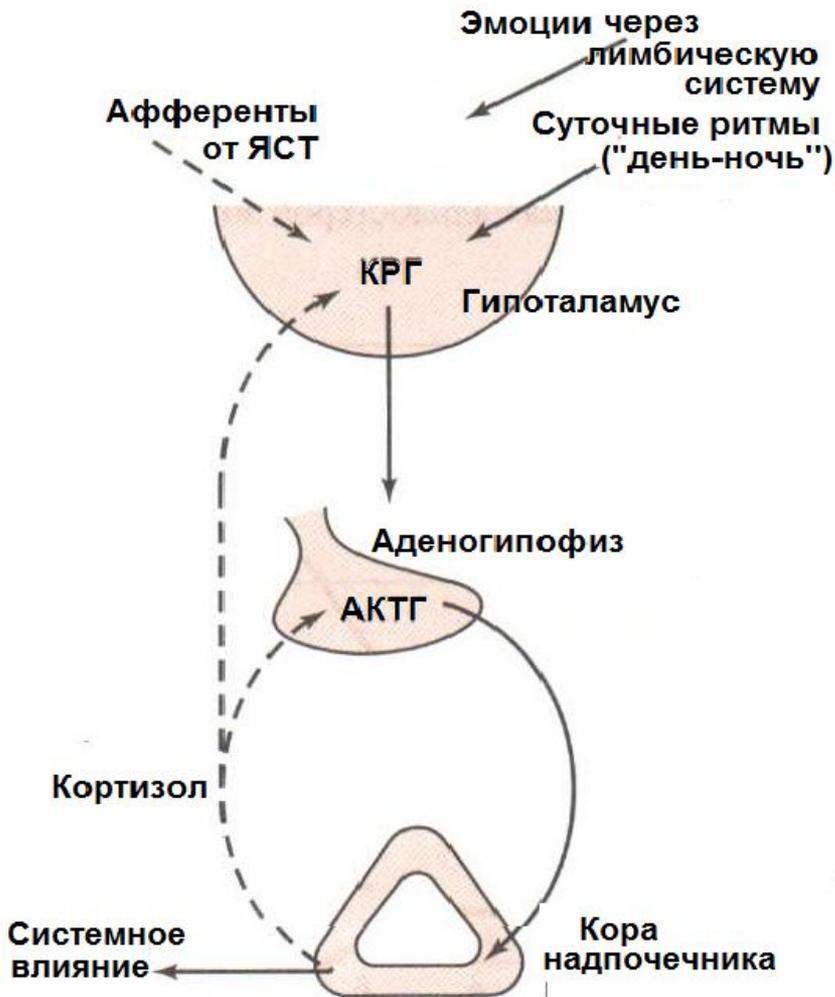


Функция гормонов в организме другого пола

- * В организме женщины андрогены:
 - * обеспечивают развитие мускулатуры,
 - * участвуют андрогены и в регуляции развития вторичных половых признаков женщины, оволосении,
 - * обеспечивают нормально сбалансированный биосинтез белков во всех органах репродуктивной системы.
- * В организме мужчины эстрогены:
 - * Образующиеся в семенниках эстрогены служат главным образом для ингибирования продукции андрогенов путем обратной связи аутокринно в клетках Лейдига, либо паракринно от клеток Сертоли на клетки Лейдига.

НАДПОЧЕЧНИКИ*

В надпочечниках имеется корковое и мозговое вещество. Их гормональная активность **регулируется различными механизмами.**

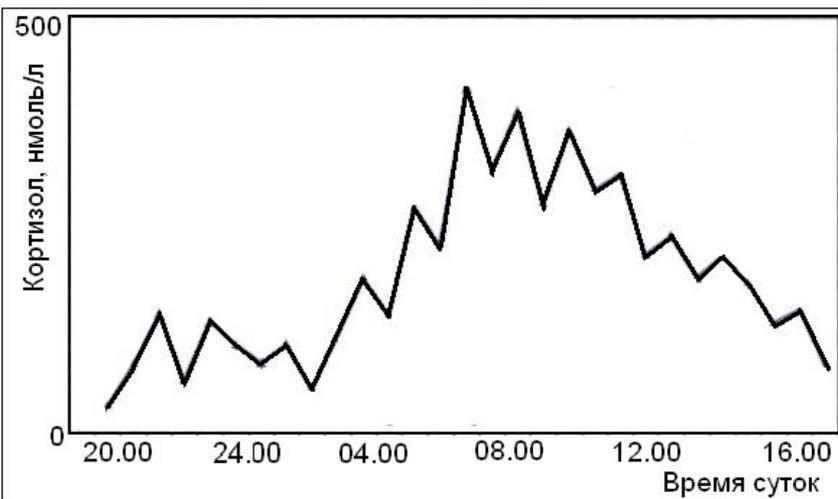


- * Гормоны коры **стероиды.**
- * *Корковое вещество регулируется АКТГ аденогипофиза (см. рис.) по принципу обратной связи.*
- * К примеру, увеличение кортизола в крови через гипоталамо-гипофизарные механизмы тормозит свое образование. Снижение уровня гормона в крови – стимулирует синтез АКТГ и свое образование.

Гормоны коры надпочечников

- * В корковом веществе надпочечников можно обнаружить около 40 соединений, которые можно разделить на три типа гормонов:
- * глюкокортикоиды (*кортизол*),
- * минералкортикоиды (*альдостерон*),
- * половые гормоны (как у мужчин, так и у женщин в основном продуцируются *андрогены*).

Циркадианный ритм продукции кортизола



В течение суток активность синтеза и секреции кортизола существенно меняется (рис.).

- * На мембранах клеток, чувствительных к кортизолу, обнаружено несколько типов *рецепторов*. «Гормон-рецепторное» взаимодействие способствует воздействию стероида на транскрипцию РНК, синтез новых белков, чем и обеспечивается разнообразие влияний гормона.
- * Данный эффект гормона проявляется и при эмбриональной дифференцировке.

Глюкокортикоиды

Свое название глюкокортикоиды получили из-за способности повышать уровень сахара в крови путем стимуляции образования глюкозы в печени.

Этот эффект является следствием глюконеогенеза - дезаминирования аминокислот при усилении распада белков.

Кроме того, глюкокортикоиды усиливают мобилизацию жира из депо и использование его для образования АТФ.

Кортизол оказывает влияние и на другие виды метаболизма, что во многом определяется уровнем гормона в крови.

- * В небольшой концентрации глюкокортикоиды активируют, а в большой, напротив, угнетают иммунные механизмы организма.*
- * Высокий уровень кортизола в крови, приводя к использованию аминокислот для образования глюкозы, оказывает антианаболическое действие. Особенно сильно снижается синтез мышечных белков. При этом может проявляться и катаболический эффект - расщепление мышечных белков для высвобождения из них аминокислот.*

Минералкортикоиды

- * Минералкортикоиды (**альдостерон**) секретируются в клубочковой зоне коры.
- * Клетки клубочковой зоны находятся под регуляцией как АКТГ, так и под влиянием собственных механизмов.
- * К ним относятся такие периферические гормоны, как ангиотензин II, простагландин E, высокая концентрация в крови K^+ и низкая - Na^+ .
- * И хотя в норме клетки клубочковой зоны более чувствительны к действию ангиотензина II, чем АКТГ, но в условиях целостного организма для образования минералкортикоидов необходимо также и влияние АКТГ (проявляется явление синергизма).

Половые гормоны надпочечников

В сетчатой зоне надпочечников в течение всей жизни человека, как у мужчин, так и у женщин, вырабатывается достаточно большое количество андрогенов. Наиболее важным из них является дегидроэпиандростерон. Их образование стимулируется как под влиянием ЛГ, так и высокой концентрации АКТГ.

Гормоны мозгового вещества надпочечников

В надпочечниках выделяется смесь катехоламинов, состоящая из **адреналина** (около 80%) и **норадреналина** (около 20%).

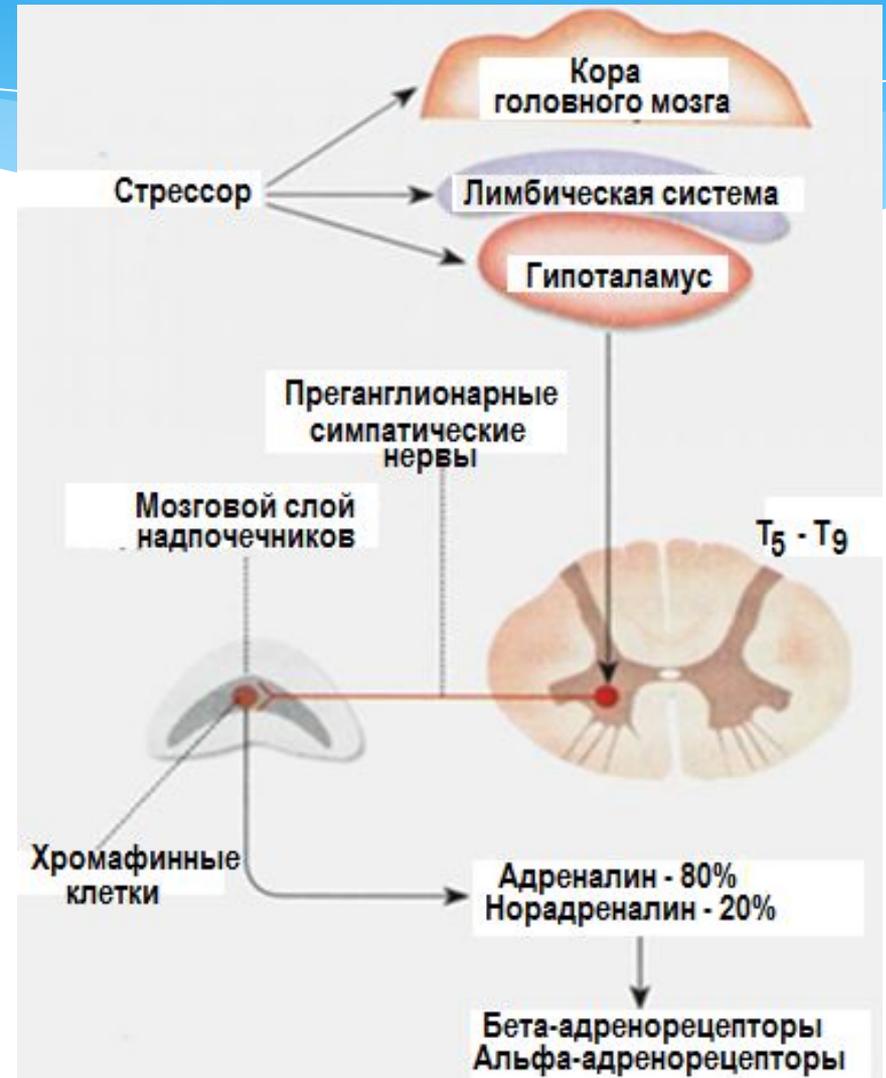
Но это соотношение у некоторых людей отличается от среднего: может быть несколько повышенное или сниженное образование норадреналина. Норадреналин образно называют гормоном "льва", а адреналин - гормоном "кролика" (у кроликов из надпочечников выделяется почти исключительно адреналин, а у хищников, китов, большую часть составляет норадреналин).

Эти два катехоламина вырабатываются из **тирозина** различными клетками мозгового вещества в количестве 8-10 мг/кг/мин.

Регуляция синтеза и секреции А

* Образование их регулируется симпатическими преганглионарными волокнами (медиатор - АХ).

* Мозговой слой надпочечников является видоизмененным симпатическим ганглием, специализирующимся на синтезе медиатора (гормона) в русло крови.





На периферии указанные гормоны воздействуют на те же эффекторные структуры, что и постганглионарные симпатические нейроны. Однако, в норме они оказывают более выраженное влияние лишь на те органы, которые слабо иннервированы симпатическими нервами (например, среднюю оболочку артерии). Действие же на хорошо иннервированные симпатическим нервом органы (например, на семявыносящий проток) незначительно.

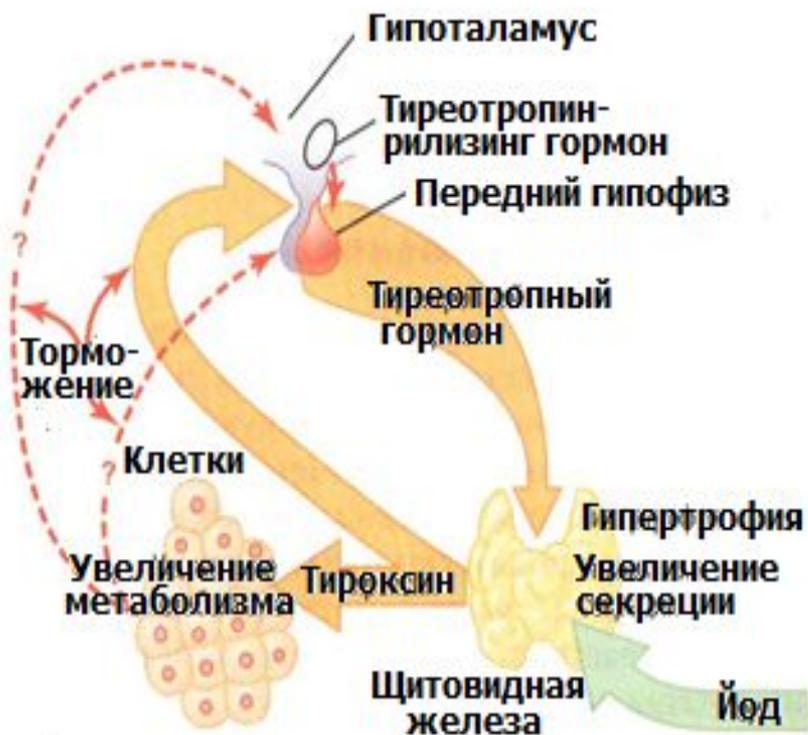
Катехоламины крови, главным образом через β -рецепторы, "помогают" симпатической НС, значительно пролонгируя ее способность повышать интенсивность окисления веществ в тканях, доставку кислорода в первую очередь к жизненно важным органам (сердцу, головному мозгу).

Надпочечники и стресс

- * При стрессовых ситуациях взаимодействие симпатического отдела ВНС с катехоламинами надпочечников обнаруживается всегда, поэтому целесообразно говорить о наличии в организме единой *симпато-адреналовой системы*.
- * Гормоны пролонгируют эффект возбуждения симпатического отдела.
- * При эмоциональных состояниях образование катехоламинов возрастает, интенсивность секреции их может увеличиваться в десять и более раз по сравнению с покоем. Здесь проявляется и влияние лимбической системы (центры эмоций) на гипоталамус.

Щитовидная железа

РЕГУЛЯЦИЯ

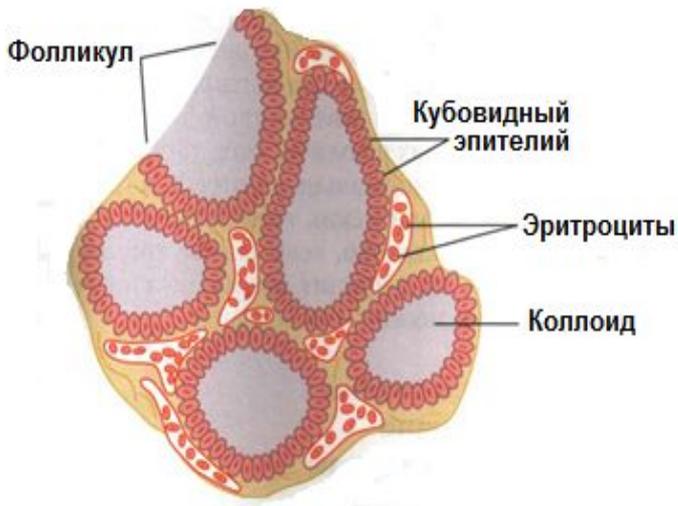


* Стимулятором синтеза гормонов является ТТГ гипофиза через гипоталамический ТРГ.

Причем большое количество гормонов в крови тормозит образование ТТГ в гипофизе.

Кроме того реакция гипофиза на ТРГ модулируется и другими гормонами. Так, эстрогены повышают чувствительность тиреотрофов к ТРГ, а кортизол и гормон роста - угнетают.

Гормоны ЩИТОВИДНОЙ



- * В фолликулах из тирозина образуются два йодированных гормона: *трийодтиронин* (T_3) и *тетрайодтиронин* (T_4).
- * Основное количество тиреоидных гормонов в крови присутствует в виде T_4 , значительно меньше концентрация T_3 . Большая часть T_3 крови образуется в результате деиодирования T_4 .

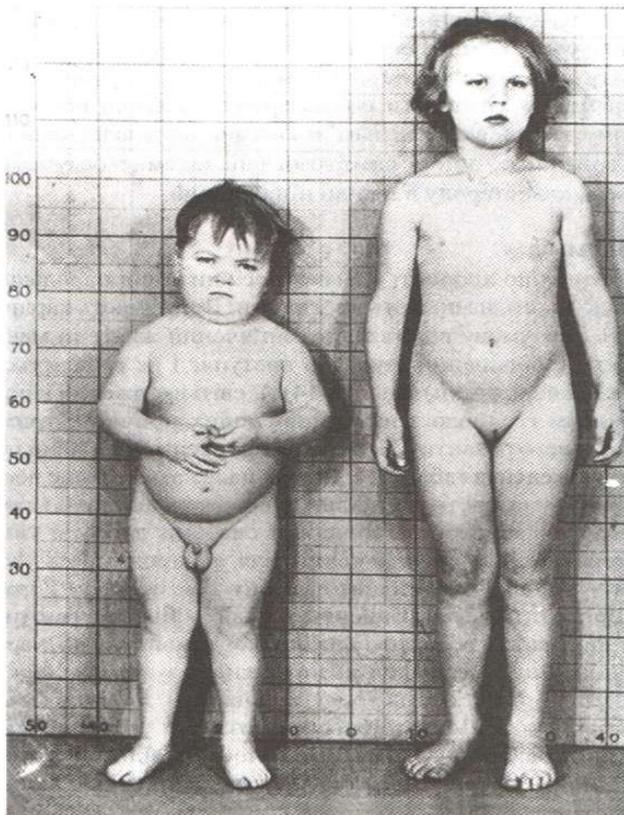
По направленности своего влияния оба соединения почти идентичны, но T_3 примерно в 5 раз активнее. Процесс деиодирования регулируется. Так, синтез T_3 ослабляется при ряде тяжелых заболеваний, травме, голодании, безуглеводной диете, резком повышении концентрации кортизола.

- * Напротив, при ожирении превращение T_4 в T_3 усиливается, что может ограничить процесс откладывания жира.

Влияние тироксина

- * Суммарный комплекс влияний тиреоидных гормонов на уровне клетки сводится к следующим проявлениям:
- * 1) быстрый транспорт аминокислот через клеточную мембрану;
- * 2) повышение активности Na^+, K^+ -АТФазы;
- * 3) изменение активности ряда ферментов цитозоля (ферменты липогенеза) и митохондрий;
- * 4) повышение чувствительности клетки к другим гормонам (катехоламинам, инсулину, глюкокортикоидам, ростовым гормонам).
- * **На уровне организма это проявляется в усилении обмена углеводов, жиров, а при их нехватке и белков. При этом увеличивается потребление кислорода и выделение CO_2 , повышается основной обмен.**

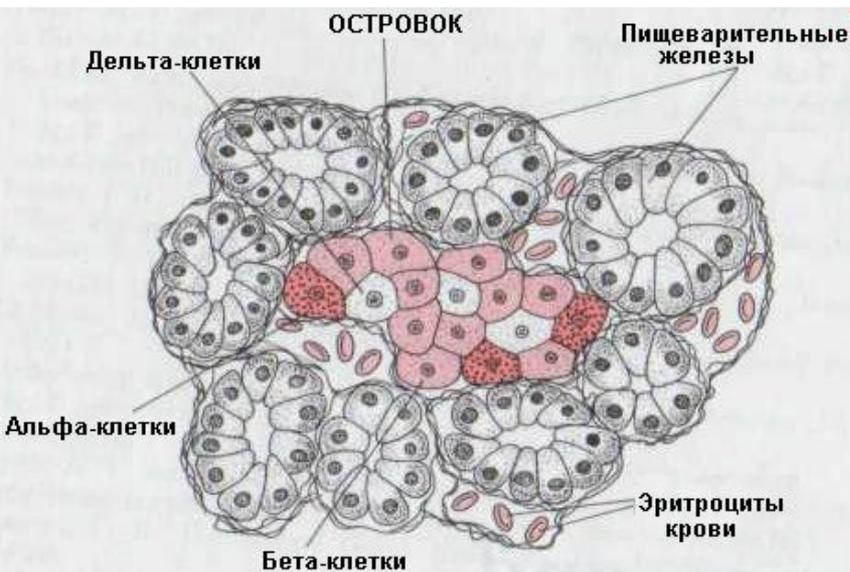
Гормоны щитовидной железы рост и развитие



- * На рис. двужайцовые близнецы. У брата гипотиреоз – карлик (и кретинизм).
- * Недостаточное образование его особенно опасно в детском возрасте, так как этот гормон не только участвует в регуляции роста, но и является **необходимым компонентом для нормального развития ЦНС.**
- * Одним из механизмов, определяющих это влияние, является то, что иодсодержащие гормоны накапливаются в структурах **ретикулярной формации**, где, повышая ее тонус, оказывают активирующее влияние на кору больших полушарий.
- * Нехватка гормонов у взрослых приводит к микседеме - понижению интенсивности обменных процессов, слизистому отеку и т.п.

Гормоны поджелудочной железы

- * Это железа смешанной секреции.
- * В β -клетках островкового аппарата образуется **инсулин**.
- * Главным эффектом гормона является **увеличение трансмембранного транспорта глюкозы**, что обеспечивает последующее усвоение ее клетками. Особенно это проявляется в клетках печени и скелетных мышцах.
- * В альфа и дельта клетках синтезируются свои гормоны – **глюкагон** и **соматостатин**.

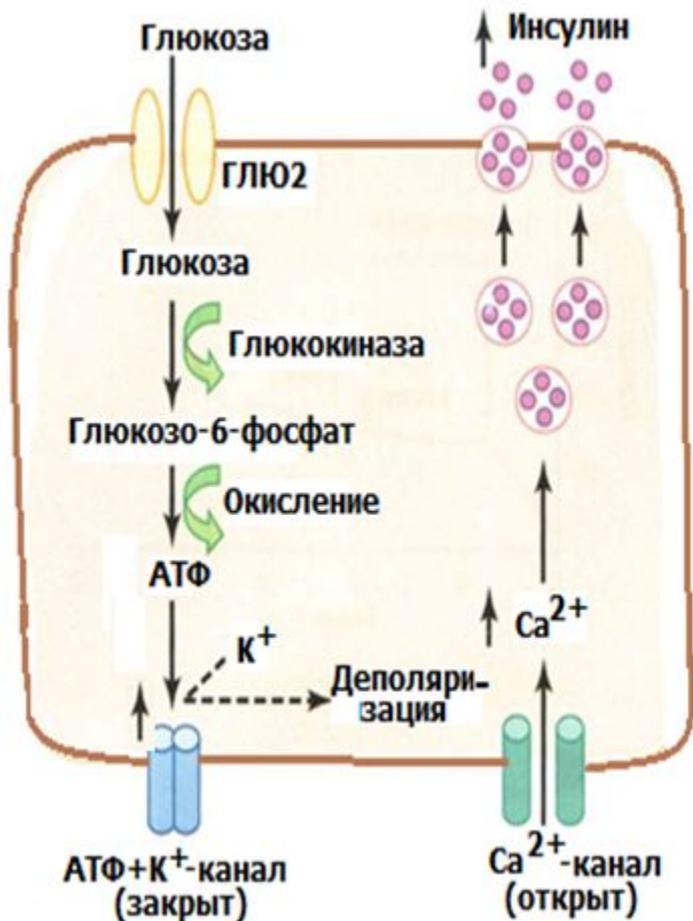


Поджелудочная железа и секреция инсулина

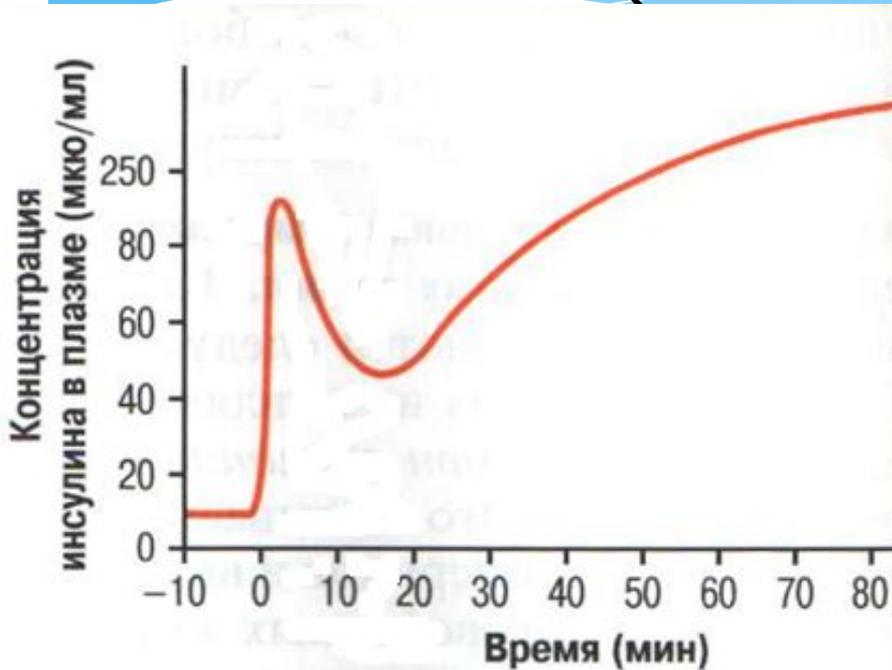
Образование инсулина регулируется главным образом уровнем глюкозы крови: повышение концентрации ее в крови стимулирует секрецию инсулина (см. рис.).

* Для этого:

- вначале окисление глюкозы приводит к образованию АТФ;
- АТФ приводит к закрытию K^+ -каналов;
- это открывает Ca^{2+} -каналы;
- кальций с кальмодулином обеспечивает продвижение везикул с гормоном к мембране и его секрецию.

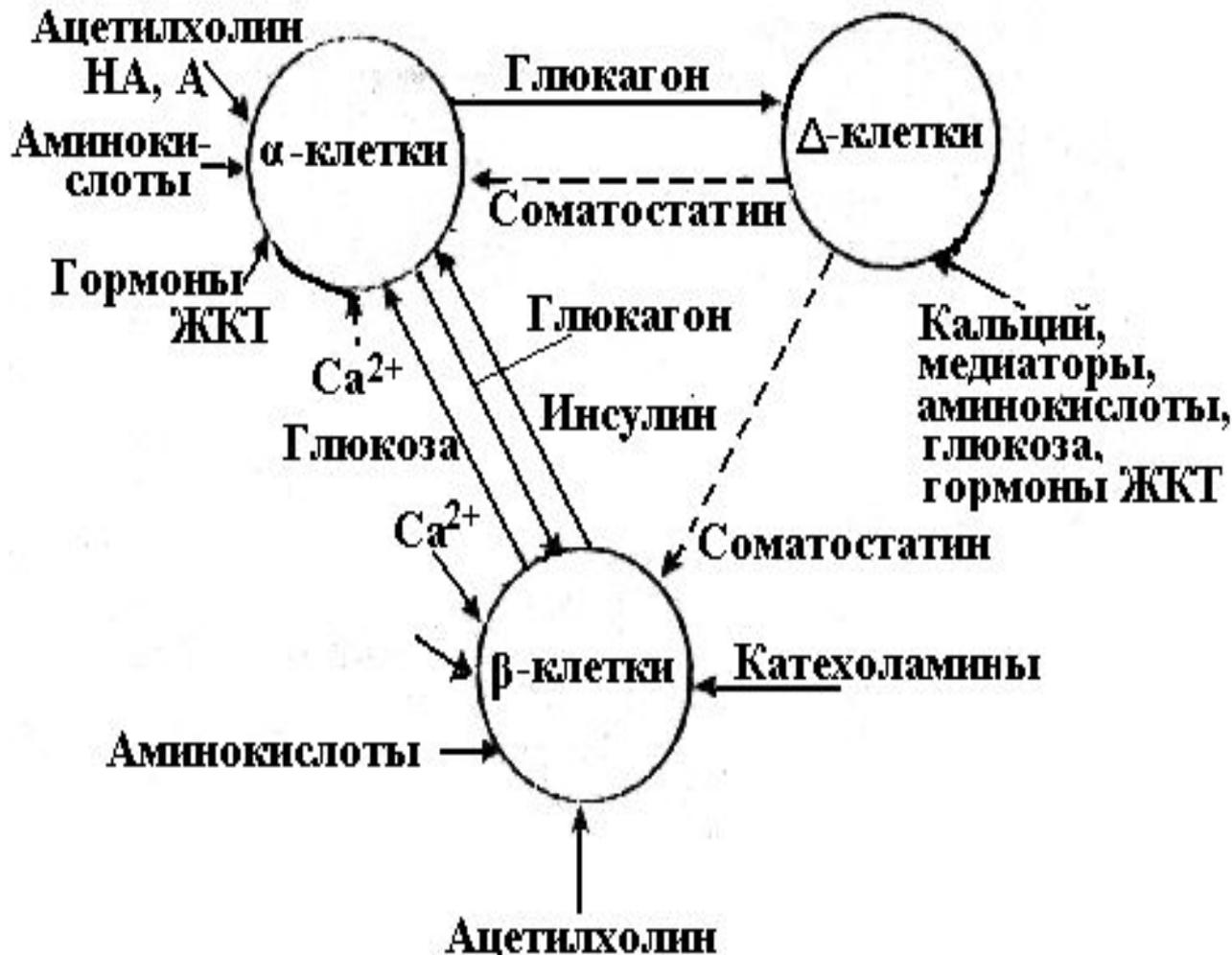


Обратная положительная связь «субстрат-гормон» (глюкоза-инсулин)



- * На рисунке:
- * Увеличение концентрации инсулина в крови после резкого повышения (в 2-3 раза) уровня глюкозы в крови.
- * Первый пик – выброс готового гормона.
- * Затем происходит плавное повышение его уровня, как результат синтеза в ответ на глюкоземию.

Функциональная организация островков поджелудочной железы

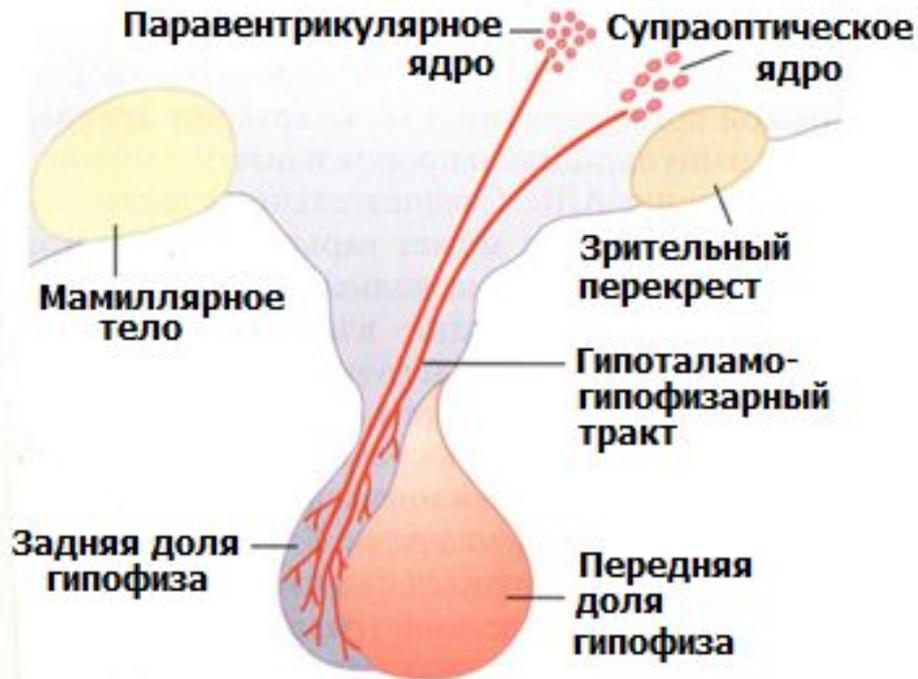


- * Между тремя гормонами (соматостатином, глюкагоном и инсулином) существует взаимодействие, наиболее важный эффект которого - синтез *инсулина*
- * (см. далее).

Взаимодействие гормонов островка

- * В островке благодаря тесному соседству многие клетки его могут получать общую информацию и *реагировать как синцитий* (волна деполяризации может распространяться от одной клетки к другой). В силу этого островок может отвечать комплексной реакцией на воздействие, приходящее не только по крови, но и по нерву.
- * *Паракринное взаимодействие* этих трех гормонов заключается в следующем: инсулин ингибирует секреторную активность α -клеток, глюкагон - стимулирует секрецию β - и δ -клеток, а соматостатин ингибирует активность α - и β -клеток.

Гипоталамус и нейрогипофиз



- * Из нейронов ПВЯ и СОЯ синтезируемые гормоны (окситоцин и вазопрессин) **по аксонам** поступают в заднюю долю гипофиза.
- * Отсюда они, **поступив в кровь**, разносятся по организму.

Гормоны нейрогипофиза

- * **Окситоцин** влияет на матку, способствуя ее сокращению, и на молочную железу, где обеспечивает **рефлекторно** секрецию молока при кормлении. Так, **прикладывание ребенка к груди**, способствуя секреции **окситоцита**, под влиянием которого уже через несколько сек. начинается секрецию молока. Последнее осуществляется путем влияния **гормона на способные сокращаться высокоспециализированные миоэпителиальные клетки**.

Вазопрессин

(антидиуретический гормон, АДГ) образуется как результат контроля протекающей через гипоталамус крови (осмотическое давление в ней).

- * Проявляется двойной эффект:
- * а) сужение кровеносных сосудов ,
- * б) уменьшение образования мочи (задержка воды).