

ЛЕКЦИЯ 11. ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ И НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОТНОШЕНИЯ.

11. 1. ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА И ГОРМОНЫ. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГОРМОНОВ.

Эндокринная система и гормоны. Биологическая роль эндокринной системы тесно связана с ролью нервной системы. Эти две системы совместно координируют функцию других, нередко разделенных значительным расстоянием, органов и органных систем. Отличительной чертой эндокринной системы является то, что она осуществляет свое влияние посредством ряда веществ – гормонов.

Химически гормоны представляют собой разнородную группу. Их многообразие включает стероиды, производные аминокислот, пептиды и белки. Гормоны вырабатываются:

- в специализированных органах – эндокринных железах (железах без выводных протоков),
- в компактных группах клеток, например, в островковых клетках поджелудочной железы, интерстициальных клетках Лейдига в семенниках и клеточных группах в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (секретин),
- в гипоталамусе (АДГ, окситоцин и другие.),
- в органах, выполняющих не эндокринные функции (в почках – эритропоэтин, в сердце – атриопептид).

Их общей особенностью служит то, что они переносятся кровью к более или менее отдаленным органам и оказывают на эти органы-мишени специфическое действие, которое, как правило, не способны воспроизвести другие вещества. Термин «специфическое» указывает также на то, что действие каждого гормона осуществляется только на конкретные функциональные системы или органы – эффекторные органы. Эндокринные железы и клеточные группы заняты исключительно синтезом и секрецией своих гормонов.

Наконец, для всех гормонов характерно то, что они оказывают действие только на сложные клеточные структуры (клеточные мембраны, ферментные системы). Таким образом, в отличие от ферментов их действие нельзя продемонстрировать в гомогенатах – оно выявляется только *in vivo* или в культурах ткани.

Функциональное значение гормонов. Гормоны регулируют основные функции организма:

- 1) репродукцию (менструальный цикл, овуляция, сперматогенез, беременность лактация);
- 2) рост и развитие организма (половая дифференцировка, вторичные половые признаки, скорость роста);
- 3) гомеостаз – сохранение внутренней среды (объем внеклеточной жидкости, кровяное давление, баланс электролитов, регуляция ионного состава плазмы, в частности, уровня кальция, поддержание запасов энергии, например в виде жира);
- 4) выделение энергии (накопление, распределение и выделение калорий, выработка тепла);
- 5) поведение (потребление пищи и воды, половое поведение, настроение);
- 6) адаптацию активности физиологических систем (способность органов и органных систем изменять свою активность в зависимости от потребности в ней).

Гормоны как носители информации. Гормоны оказывают действие в очень низких концентрациях, поэтому они не играют роль субстратов в биохимических процессах, которые они контролируют. В некоторых случаях (например, АДГ, адреналин, альдостерон) реакция органов-мишеней более или менее тесно количественно связана с концентрацией гормонов в плазме. Используя кибернетическую терминологию, эти гормоны можно назвать носителями информации, что подчеркивает аналогию эндокринной системы с нервной.

Различные биохимические реакции могут протекать правильным образом только в присутствии одного или нескольких гормонов, хотя реакция и не ускоряется при увеличении концентрации гормона. В этих случаях говорят, что гормон обладает «пермиссивным» (разрешающим) действием.

КЛАСС	ПРОИСХОЖДЕНИЕ	ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ
Белки и гликопротеины		
Инсулин	Бета-клетки Поджелудочной железы	Способствует утилизации углеводов (включая поглощение глюкозы клетками); стимулирует синтез белка; стимулирует синтез липидов в жировых клетках
Соматотропин (гормон роста)	Передняя доля гипофиза	Стимулирует синтез в печени соматомединов, которые вызывают рост мышц и костей
Соматомедины	Печень	Стимулируют рост костей и мышц; влияют на метаболизм Ca^{2+} , фосфата, углеводов и липидов
Адренокортико- тропный гормон – АКТГ	Передняя доля гипофиза	Стимулирует синтез кортизола корой надпочечников; вызывает освобождение жирных кислот жировыми клетками
Паратгормон	Паращитовидные железы	Усиливает резорбцию кости, как следствие – повышает уровень Ca^{2+} и фосфата в крови; усиливает реабсорбцию Ca^{2+} и Mg^{2+} и уменьшает реабсорбцию фосфата в почечных канальцах
Фолликуло- стимулирующий гормон – ФСГ	Передняя доля гипофиза	Стимулирует рост яйцевых фолликулов и секрецию ими эстрадиола; стимулирует сперматогенез в семенниках
Лютеинизи- рующий гормон – ЛГ	Передняя доля гипофиза	Стимулирует созревание ооцитов, овуляцию и секрецию прогестерона яичником; стимулирует синтез тестостерона в семенниках
Фактор роста эпидермиса	Неизвестно	Стимулирует деление эпидермальных и других клеток
Тиреотропный гормон – ТТГ	Передняя доля гипофиза	Стимулирует синтез тироксина в щитовидной железе и освобождение жирных кислот жировыми клетками
Короткие пептиды		
Тиреолиберин	Гипоталамус	Стимулирует синтез тиреотропного гормона в передней доле гипофиза
Люлиберин	Гипоталамус	Стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона передней долей гипофиза

Гормоны представляют собой только часть сигнальных молекул, выявленное число которых к настоящему времени велико. Общее представление о гормонах, выполняющих сигнальные функции, представлено в следующей таблице.

Вазопрессин	Задняя доля гипофиза	Повышает кровяное давление благодаря сокращению мелких кровеносных сосудов; увеличивает реабсорбцию воды в почечных канальцах
Соматостатин	Гипоталамус	Подавляет секрецию соматотропина передней долей гипофиза
Производные аминокислот		
Адреналин	Мозговое вещество надпочечников	Повышает кровяное давление и ускоряет ритм сердца; повышает гликогенолиз в печени и мышцах и высвобождение жирных кислот жировыми клетками
Тироксин	Щитовидная железа	Повышает метаболическую активность большинства клеток
Стероиды		
Кортизол	Кора надпочечников	Влияет на метаболизм белков, углеводов и липидов; подавляет воспалительные реакции
Эстрадиол	Яичник, плацента	Вызывает развитие и поддержание женских вторичных половых признаков, созревание и циклическую активность аксессуарных органов половой системы, развитие протоков молочной железы
Тестостерон	Семенники	Вызывает развитие и поддержание мужских вторичных; половых признаков; необходим для созревания и нормальной функции аксессуарных органов половой системы

Между сигнализацией с помощью гормонов и нейромедиаторов имеет-ся существенное различие. Оно состоит в том, что для связи между разными эндокринными клетками с разными клетками-мишенями используются различные гормоны. В то же время разные нервные клетки могут использовать для связи с разными клетками-мишенями без ущерба для специфичности один и тот же медиатор.

Гормоны как элементы регуляторных систем. Рассматривая гормоны как элементы регуляторных систем, их разделяют на две группы. Первая группа включает адреналин, норадреналин, альдостерон, АДГ и некоторые другие. Скорость их секреции и концентрация в плазме претерпевают значительные колебания, приспособляясь к меняющейся ситуации. Эти гормоны действуют как контролирующие элементы регуляторной системы

Скорость секреции гормона поддерживает регулируемую переменную – концентрацию глюкозы в крови, осмотическое давление крови или какой-либо другой физиологический параметр, который в норме сохраняется на постоянном уровне (в зависимости от конкретного гормона). Слежение за системой осуществляется специфическими рецепторами (рецепторами глюкозы, осморецепторами и т. д.), которые направляют информацию об отклонениях регулируемой переменной от «заданного значения» в форме потенциалов действия в «центральный контроллер» системы. Отклонения от заданного значения могут вызываться различными сдвигами, такими, как изменение скорости окислительных процессов или потребления воды и т. д. Контроллер в свою очередь посылает сигнал в нервной или гормональной форме к эндокринной железе, в результате чего ее секреторная активность возрастает или снижается. При особой необходимости может происходить соответствующий сдвиг заданного значения.

В другой группе концентрации гормонов в норме поддерживаются на постоянном уровне. Наиболее типичным примером гормонов этой группы является тироксин. Здесь концентрация гормона сама является регулируемой переменной. В этих случаях постоянный уровень концентрации гормона во времени необходим для правильного осуществления различных функций (напри-мер, оказание пермиссивного действия). Однако в особых условиях (напри-мер, при продолжительном пребывании на холоде), скорость секреции и концентрация в плазме даже этих гормонов могут изменяться благодаря сдвигу заданного значения.

Функциональная классификация гормонов. На основании функциональных критериев различают три группы гормонов.

1) Гормоны, которые оказывают влияние непосредственно на орган-мишень; эти гормоны носят название эффекторных.

2) Гормоны, основной функцией которых является регуляция синтеза и выделения эффекторных гормонов; эти гормоны называют тропными, или гландотропными (т.е. оказывающими тропное действие на железы). Примером может служить тиреотропный гормон.

3) Гормоны, выделяемые нервными клетками в гипоталамусе; эти гормоны регулируют синтез и выделение гормонов (преимущественно тропных) аденогипофиза. Такие гормоны называются рилизинг-гормонами или, если они обладают противоположным действием, ингибирующими гормонами. Именно посредством гормонов, относящихся к этой группе, эндокринная система связана с ЦНС, образуя нейроэндокринную систему регуляции.

Механизм действия. Согласно современным представлениям действие гормонов основано на стимуляции или угнетении каталитической функции некоторых ферментов в клетках органов-мишеней. Этот эффект может достигаться посредством:

- активации (или ингибирования) уже имеющихся ферментов, причем это влияние опосредуется циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ), который выполняет роль «второго посредника» (первым является сам гормон);
- увеличения концентрации некоторых ферментов в клетках органов-мишеней («индукция ферментов») за счет увеличения скорости биосинтеза ферментов путем активации генов; изменения проницаемости клеточных мембран, достигаемое также через цАМФ.

Однако для многих гормонов до сих пор нет полного и убедительного объяснения механизма действия. Специфичность действия гормонов объясняется на основе существования гормон-специфичных рецепторов клеточных мембран.

Инактивация. Если гормоны функционируют в качестве элементов регулирующих цепей, то естественно, что они не должны накапливаться в организме. Накоплению препятствуют как химические изменения гормонов в эффекторных органах – инактивация, так и выведение с мочой. Некоторые гормоны инактивируются также и в других органах (особенно в печени). Более того, действие некоторых гормонов может блокироваться благодаря секреции гормонов, обладающих антагонистическим эффектом.

Каскадный эффект. Для гормонов, вырабатываемых железами в очень небольших количествах, свойственен непропорционально большой количественный эффект. Это объясняется тем, что гормоны действуют через ряд этапов, и на каждом из них действие усиливается. Такой механизм получил название каскадного усиления. Например, такое действие характерно для гормонального контроля превращения глюкозы в гликоген.

Во многих случаях происходит саморегуляция уровня гормонов в крови. Она основана на наличии прямых и обратных связей в системе, вырабатывающей гормон.

11.2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ. ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА. ФУНКЦИИ АДЕНОГИПОФИЗА. ФУНКЦИИ НЕЙРОГИПОФИЗА

Гипофиз представляет собой эндокринный орган, в котором объединены одновременно три железы, соответствующие его отделам или долям.

Функции аденогипофиза. В аденогипофизе синтезируются и секретируются пять основных типов гормонов: кортикотропин, гонадотропины (фоллитропин и лютропин), тиреотропин, пролактин и соматотропин. Первые три из них обеспечивают гипофизарную регуляцию периферических эндокринных желез (коры надпочечников, половых желез и щитовидной железы), т.е. участвуют в реализации гипофизарного пути управления. Для двух других гормонов (соматотропина и пролактина) гипофиз выступает в роли периферической эндокринной железы, поскольку эти гормоны сами действуют на ткани-мишени. Регуляция секреции аденогипофизарных гормонов осуществляется с помощью гипоталамических нейропептидов, приносимых кровью воротной системы гипофиза. Регуляторные нейропептиды называют «либеринами», если они стимулируют синтез и секрецию аденогипофизарных гормонов, или «статинами», если они останавливают гормональную продукцию аденогипофиза. Не для всех гипофизарных гормонов установлены статины, хотя соматостатин может тормозить продукцию не только соматотропина, но и других гормонов.

Функции нейрогипофиза. Нейрогипофиз не образует, а лишь накапливает и секретирует нейрогормоны супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса – вазопрессин и окситоцин.

Секреция вазопрессина обеспечивается его синтезом в гипоталамических нейронах и регулируется тремя типами стимулов:

- сдвигами осмотического давления и содержания натрия в крови, воспринимаемыми интероцепторами сосудов и сердца (осмонатрио-, волюмо- и механорецепторы), а также непосредственно гипоталамическими нейронами, воспринимающими сдвиг концентрации натрия в крови и микроокружении клеток;
- активацией гипоталамических ядер при эмоциональном и болевом стрессе, физической нагрузке,
- гормонами плаценты и ангиотензином 2, как содержащимся в крови, так и образуемым в мозге.

Эффекты вазопрессина реализуются за счет связывания пептида в тканях-мишенях с двумя типами рецепторов – V1 и V2. Стимуляция V1 рецепторов, локализованных в стенке кровеносных сосудов, через вторичные посредники инозитол-3-фосфат и кальций-кальмодулин вызывает сужение сосудов, что соответствует названию «вазопрессин». Этот эффект в физиологических условиях выражен слабо из-за низких концентраций гормона в крови. Связывание с V2 рецепторами в дистальных отделах почечных канальцев через вторичный посредник цАМФ вызывает повышение проницаемости стенки канальцев для воды, ее реабсорбцию и концентрирование мочи, что соответствует второму названию вазопрессина – «антидиуретический гормон». Вазопрессин как нейропептид поступает и в ликвор, и по аксонам экстрагипоталамной системы в другие отделы мозга, что обеспечивает его участие в формировании жажды и питьевого поведения, в нейрохимических механизмах памяти.

Недостаток вазопрессина проявляется резко повышенным выделением мочи низкого удельного веса, что называют «несахарным диабетом», а избыток гормона ведет к задержке воды в организме.

11. 3. ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ. РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ. РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИЙ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ. ФУНКЦИИ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кора надпочечников, занимающая по объему 80% всей железы, состоит из трех клеточных зон: наружной клубочковой зоны, образующей минералокортикоиды, средней пучковой зоны, образующей глюкокортикоиды, и внутренней сетчатой зоны, в небольшом количестве продуцирующей половые стероиды.

Регуляция секреции и физиологические эффекты минералокортикоидов. У человека единственным минералокортикоидом, поступающим в кровь, является альдостерон. Основные физиологические эффекты альдостерона заключаются в поддержании водно-солевого обмена между внешней и внутренней средой организма. Одним из главных органов-мишеней гормона являются почки, где альдостерон вызывает усиленную реабсорбцию натрия в дистальных канальцах, задерживая его в организме и повышая экскрецию калия с мочой. Под влиянием альдостерона происходит задержка в организме хлоридов и воды, усиленное выведение H^+ и аммония, увеличивается объем циркулирующей крови, формируется сдвиг кислотно-щелочного состояния в сторону алкалоза. Действуя на клетки сосудов и тканей, гормон способствует транспорту натрия и воды во внутриклеточное пространство.

Минералокортикоиды являются жизненно важными гормонами, однако гибель организма после удаления надпочечников можно предотвратить, вводя гормоны извне. Минералокортикоиды усиливают воспаление и реакции иммунной системы. Избыток их продукция ведет к задержке в организме натрия и воды, отекам и артериальной гипертензии, потере калия и водородных ионов, к нарушениям возбудимости нервной системы и миокарда. Недостаток альдостерона у человека сопровождается уменьшением объема крови, гипотензией, угнетением возбудимости нервной системы.

Регуляция секреции и физиологические эффекты глюкокортикоидов. Клетки пучковой зоны секретируют в кровь у здорового человека два основных глюкокортикоида: кортизол и кортикостерон, причем кортизола примерно в 10 раз больше. Секреция глюкокортикоидов происходит непрерывно с четкой суточной ритмикой, при этом максимальные уровни отмечаются в утренние часы, а минимальные – вечером и ночью.

Глюкокортикоиды прямо или опосредованно регулируют почти все виды обмена веществ и физиологические функции. В общем виде метаболические сдвиги можно свести к распаду белков и липидов в тканях, после чего метаболиты поступают в печень, где из них синтезируется глюкоза, используемая как источник энергии. На белковый обмен гормоны оказывают катаболический и антианаболический эффекты, приводя к отрицательному азотистому балансу. Распад белка происходит в мышечной, соединительной и костной тканях, падает уровень альбумина в крови, снижается проницаемость клеточных мембран для аминокислот. Сами гормоны стимулируют катаболизм триглицеридов и подавляют синтез жира из углеводов. Однако из-за гипергликемии и повышения секреции инсулина синтез жира повышается и он откладывается в верхней части туловища, шее и на лице. Гипергликемия под влиянием гормонов возникает за счет усиленного образования глюкозы в печени из аминокислот – глюконеогенеза и подавления утилизации ее тканями.

Глюкокортикоиды вызывают снижение в крови количества лимфоцитов, эозинофилов и базофилов, повышение сенсорной чувствительности и возбудимости нервной системы, и, подобно минералокортикоидам, задержку натрия и воды при потере калия. Гормоны участвуют в формировании стресса, повышая устойчивость организма к действию чрезмерных раздражителей, подавляют сосудистую проницаемость и воспаление (поэтому их называют адаптивными и противовоспалительными), из-за катаболизма белка в лимфоидной ткани и угнетения иммунных реакций они оказывают антиаллергические эффекты.

Избыток глюкокортикоидов, не связанный с описанной выше усиленной секрецией кортикотропина, получил название синдрома Иценко-Кушинга. Его основные проявления близки болезни Иценко-Кушинга, однако, благодаря обратной связи, избыток глюкокортикоидов угнетает секрецию кортикотропина и избыточную пигментацию. Среди проявлений эффектов повышенной секреции гормонов: мышечная слабость, остеопороз, склонность к сахарному диабету, гипертензия, нарушения половых функций, лимфопения, пептические язвы желудка, изменения психики, предрасположенность к инфекциям. Дефицит глюкокортикоидов вызывает гипогликемию, снижение адренореактивности сердечно-сосудистой системы, замедление сердечного ритма, гипотензию, нейтропению, эозинофилию и лимфоцитоз, снижение сопротивляемости организма инфекциям.

Физиологические эффекты андрогенов надпочечника проявляются в виде стимуляции окостенения эпифизарных хрящей, повышения синтеза белка (анаболический эффект) в коже, мышечной и костной ткани, а также формировании у женщин полового поведения. Гормоны являются предшественниками основного андрогена семенников – тестостерона и могут превращаться в него при метаболизме в тканях.

Андрогены надпочечников способствуют развитию оволосения по мужскому типу, а их избыток у женщин – к вирилизации, т.е. проявлению мужских черт. Ранний избыток андрогенов ведет к преждевременному проявлению вторичных половых признаков у мальчиков и вирилизации женских половых органов. Нарушения секреции андрогенов коры надпочечников получили название адреногенитальных синдромов.

Функции мозгового вещества надпочечников. Клетки надпочечников синтезируют адреналин. Накапливая секрет в гранулах, после поступления нервного стимула они немедленно выбрасывают гормон в кровь. Секреция катехоламинов в кровь хромаффинными клетками осуществляется с обязательным участием Ca^{2+} , кальмодулина и особого белка синексина.

Катехоламины называют гормонами срочного приспособления к действию сверхпороговых раздражителей среды. Физиологические эффекты катехоламинов, обусловлены различиями в адренорецепторах (альфа и бета) клеточных мембран, при этом адреналин обладает большим сродством к бета-адренорецепторам, а норадреналин – к альфа-адренорецепторам.

Основные функциональные эффекты адреналина проявляются в виде: учащения и усиления сердечных сокращений, сужения сосудов кожи и органов брюшной полости, повышения теплообразования в тканях, ослабления сокращений желудка и кишечника, расслабления бронхиальной мускулатуры, стимуляции секреции ренина почкой, уменьшения образования мочи, повышения возбудимости нервной системы и эффективности приспособительных реакций.

Адреналин вызывает мощные метаболические эффекты в виде усиленного расщепления гликогена в печени и мышцах из-за активации фосфорилазы, а также подавление синтеза гликогена, угнетение потребления глюкозы тканями, что в целом ведет к гипергликемии. Адреналин вызывает активацию распада жира, мобилизацию в кровь жирных кислот и их окисление. Все эти эффекты противоположны действию инсулина, поэтому адреналин называют контринсулярным гормоном. Адреналин усиливает окислительные процессы в тканях и повышает потребление ими кислорода.

Таким образом, как кортикостероиды, так и катехоламины обеспечивают активацию приспособительных защитных реакций организма и их энергоснабжение, неспецифически повышая устойчивость к неблагоприятным влияниям среды.

11.4. ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА: РЕГУЛЯЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ И ТРАНСПОРТ ИОДИРОВАННЫХ ГОРМОНОВ, РОЛЬ ИОДИРОВАННЫХ ГОРМОНОВ И КАЛЬЦИТОНИНА. ФУНКЦИИ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ.

Регуляция секреции и физиологические эффекты тиреоидных гормонов. Обратные связи в регуляции функции щитовидной железы реализуются уровнем тиреоидных гормонов в крови, что подавляет секрецию тиреолиберина гипоталамусом и тиреотропина гипофизом. Интенсивность секреции тиреоидных гормонов влияет на объем их синтеза в железе (местная положительная обратная связь). Существует и прямая нервная регуляция щитовидной железы со стороны автономной нервной системы, но она играет меньшую роль, чем влияние тиреотропина..

Гормоны щитовидной железы принимают участие в регуляции обмена веществ и физиологических функций в организме. Основными метаболическими эффектами тиреоидных гормонов являются: усиление поглощения кислорода клетками и митохондриями с активацией окислительных процессов и увеличением основного обмена; стимуляция синтеза белка за счет повышения проницаемости мембран клетки для аминокислот и активации генетического аппарата клетки; липолитический эффект и окисление жирных кислот со снижением их уровня в крови; активация синтеза и экскреции холестерина с желчью; гипергликемия за счет активации распада гликогена в печени и повышения всасывания глюкозы в кишечнике; повышение потребления и окисления глюкозы клетками; активация инсулиназы печени и ускорение инактивации инсулина; стимуляция секреции инсулина за счет гипергликемии.

Таким образом, тиреоидные гормоны, стимулируя секрецию инсулина и одновременно вызывая контринсулярные эффекты, могут также способствовать развитию сахарного диабета.

Основные физиологические эффекты проявляются в следующем: обеспечении нормальных процессов роста, развития и дифференцировки тканей и органов, особенно, центральной нервной системы, а также процессов физиологической регенерации тканей; активации симпатических эффектов (тахикардия, потливость, сужение сосудов), как за счет повышения чувствительности адреноцепторов, так и в результате подавления ферментов (моно-аминоксидаза), разрушающих норадреналин; повышении эффективности митохондрий и сократимости миокарда; повышении теплообразования и температуры тела; повышении возбудимости центральной нервной системы и активации психических процессов; защитном влиянии по отношению к стрессорным повреждениям миокарда и язвообразованию; увеличении почечного кровотока, клубочковой фильтрации и диуреза при угнетении канальцевой реабсорбции в почках; поддержании нормальной половой жизни и репродуктивной функции.

Избыточная продукция тиреоидных гормонов носит название гипертиреоза. При этом отмечаются характерные метаболические (повышение основного обмена, гипергликемия, гипертермия, похудание) и функциональные проявления повышенного симпатического тонуса.

Врожденная недостаточность тиреоидных гормонов из-за наследственных дефектов или дефицита йода в организме матери нарушает рост, развитие и развитие скелета, тканей и органов, особенно, центральной нервной системы, что ведет к умственной отсталости («кретинизм»).

Приобретенная недостаточность щитовидной железы возникает в силу разных причин: дефицита йода в воде и пище, нарушения продукции тиреотропина гипофизом, механического и химического повреждения ткани щитовидной железы. Она проявляется в замедлении окислительных процессов и снижении основного обмена, гипогликемии, падении возбудимости нервной системы и психической деятельности, снижении температуры тела, накоплении гликозаминогликанов и воды в подкожно-жировой клетчатке и коже (гипотиреоз, микседема или слизистый отек).

Регуляция секреции и физиологические эффекты кальцитонина. Кальцитонин является пептидным гормоном, вырабатываемом в парафолликулярных К-клетках щитовидной железы, он образуется также в тимусе и в легких .

Кальцитонин является одним из гормонов, регулирующих кальций и регуляция его секреции осуществляется уровнем ионизированного кальция крови за счет обратных связей. Стимуляция секреции кальцитонина происходит при значительном повышении кальция в крови, а обычные физиологические колебания концентрации кальция мало сказываются на секреции кальцитонина. Мощным регулирующим влиянием на секрецию кальцитонина обладают нейропептиды и пептидные гормоны желудочно-кишечного тракта, особенно, гастрин. Повышение секреции кальцитонина после перорального приема кальция обусловлено выделением гастрина.

Кальцитонин оказывает свои эффекты после взаимодействия с рецепторами органов мишеней (почка, желудочно-кишечный тракт, костная ткань) через вторичные посредники цАМФ и цГМФ. Гормон снижает уровень кальция в крови за счет облегчения минерализации и подавления потери кальция костной тканью, а также путем снижения реабсорбции кальция в почках.

Функции паращитовидных желез. В регуляции обмена кальция и фосфатов кроме кальцитонина принимает участие паратгормон, образующийся в паращитовидных (околощитовидных) железах, которые имеются у всех позвоночных, начиная с амфибий. Паращитовидные железы представляют собой парные образования, тесно примыкающие к щитовидной железе. Иногда с каждой стороны расположены по две отдельные железы. Паратгормон является небольшим пептидом массой 8500 дальтон.

Паратгормон и кальцитонин действуют антагонистически. Паратгормон вызывает повышение уровня кальция в плазме. Этот эффект достигается вследствие стимуляции активности остеокластов, благодаря чему катионы кальция и фосфатов освобождаются из кости, при этом происходит усиление реабсорбции кальция в почках. При достаточном уровне витамина D паратгормон также усиливает абсорбцию кальция в кишечнике.

Регуляция секреции кальцитонина и паратгормона осуществляется непосредственно уровнем ионизированного кальция. Постоянный уровень кальция особенно важен для нормального функционирования возбудимых структур. Уже небольшое снижение его уровня в крови повышает возбудимость нервно-мышечной системы, сопровождаясь тоническими сокращениями скелетной мускулатуры. Именно поэтому удаление паращитовидных желез, сопровождаясь уменьшением концентрации кальция в плазме, приводит к судорогам.

11.5. ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЭНДОКРИННЫХ ТКАНЕЙ В ОРГАНАХ, ОБЛАДАЮЩИХ НЕЭН-ДОКРИННЫМИ ФУНКЦИЯМИ. ЭНДОКРИННЫЕ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЭНДОКРИННЫЕ ФУНКЦИИ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ. ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ. ЭНДОКРИННЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Эндокринные функции поджелудочной железы. Эндокринную функцию в поджелудочной железе выполняют скопления клеток эпителиального происхождения, получившие название островков Лангерганса и составляющие всего 1–2 % массы поджелудочной железы.

Основным регулятором секреции инсулина является D-глюкоза притекающей крови, активирующая в бета-клетках специфическую аденилатциклазу, с помощью которой синтезируется вторичный посредник цАМФ. Через этот посредник глюкоза стимулирует выброс инсулина в кровь из специфических секреторных гранул. Усиливает ответ бета-клеток на действие глюкозы гормон двенадцатиперстной кишки – желудочный ингибиторный пептид (ЖИП). Через неспецифический независимый от глюкозы пул цАМФ стимулируют секрецию инсулина ионы Ca^{2+} . В регуляции секреции инсулина определенную роль играет и автономная нервная система. Блуждающий нерв и ацетилхолин стимулируют секрецию инсулина, а симпатические нервы и норадреналин через альфа-адреноцепторы подавляют секрецию инсулина и стимулируют выброс глюкагона. Специфическим ингибитором продукции инсулина является гормон дельта-клеток островков – соматостатин.

Этот гормон образуется и в кишечнике, где тормозит всасывание глюкозы и тем самым уменьшает ответную реакцию бета-клеток на глюкозный стимул. Образование в поджелудочной железе и кишечнике пептидов, аналогичных мозговому, например, соматостатина, является веским аргументом в пользу взгляда о существовании в организме единой APUD-системы. Секреция глюкагона стимулируется снижением уровня глюкозы в крови, гормонами желудочно-кишечного тракта (ЖИП, гастрин, секретин, холецистокинин-панкреозимин) и при уменьшении в крови ионов Ca^{2+} . Подавляют секрецию глюкагона инсулин, соматостатин, глюкоза крови и Ca^{2+} . Клетки желудочно-кишечного тракта, продуцирующие гормоны, являются своеобразными датчиками раннего оповещения клеток панкреатических островков о поступлении пищевых веществ в организм, требующих для утилизации и распределения участия панкреатических гормонов.

Инсулин оказывает влияние на все виды обмена веществ, он способствует анаболическим процессам, увеличивая синтез гликогена, жиров и белков, тормозя эффекты многочисленных контринсулярных гормонов (глюкагона, катехоламинов, глюкокортикоидов и соматотропина). Все эффекты инсулина по скорости их реализации подразделяются на четыре группы:

- очень быстрые (через несколько секунд) – гиперполяризация мембран клеток за исключением гепатоцитов; повышение проницаемости для глюкозы; активация Na-K-АТФазы, входа K^+ и откачивания Na^+ ; подавление Ca^{2+} -насоса и задержка Ca^{2+} ;
- быстрые эффекты (в течение нескольких минут) – активация и торможение различных ферментов, подавляющих катаболизм и усиливающих анаболические процессы;
- медленные процессы (в течение нескольких часов) – повышенное поглощение аминокислот, изменение синтеза РНК и белков-ферментов;
- очень медленные эффекты (от часов до суток) – активация митогенеза и размножения клеток.

Действие инсулина на углеводный обмен проявляется повышением проницаемости мембран в мышцах и жировой ткани для глюкозы; активацией утилизации глюкозы клетками; усилением процессов фосфорилирования; подавлением распада и стимуляцией синтеза гликогена; угнетением глюконеогенеза; активацией процессов гликолиза; гипогликемией.

Действие инсулина на белковый обмен состоит в повышении проницаемости мембран для аминокислот; усилении синтеза иРНК; активации в печени синтеза аминокислот; повышении синтеза и подавлении распада белков.

Основные эффекты инсулина на липидный обмен: стимуляция синтеза свободных жирных кислот из глюкозы; стимуляция синтеза триглицеридов; подавление распада жира; активация окисления кетоновых тел в печени.

Столь широкий спектр метаболических эффектов свидетельствует о том, что инсулин необходим для осуществления функционирования всех тканей, органов и физиологических систем, реализации эмоциональных и поведенческих актов, поддержания гомеостаза, осуществления механизмов приспособления и защиты от неблагоприятных факторов среды.

Недостаток инсулина (относительный дефицит по сравнению с уровнем контринсулярных гормонов, прежде всего, глюкагона) ведет к сахарному диабету. Избыток инсулина вызывает гипогликемию с резкими нарушениями функций центральной нервной системы, использующей глюкозу как основной источник энергии независимо от инсулина.

Глюкагон является мощным контринсулярным гормоном и его эффекты реализуются в тканях через систему вторичного посредника цАМФ. В отличие от инсулина, глюкагон повышает уровень сахара в крови, в связи с чем его называют гипергликемическим гормоном.

Основные эффекты глюкагона проявляются в следующих сдвигах метаболизма: активация гликогенолиза в печени и мышцах; активация глюконеогенеза; активация липолиза и подавление синтеза жира; повышение синтеза кетоновых тел в печени и угнетение их окисления; стимуляция катаболизма белков в тканях, прежде всего в печени, и увеличение синтеза мочевины.

Эндокринные функции половых желез. Половые железы (семенники и яичники), наряду с функцией гаметообразования, содержат клетки, синтезирующие и секретирующие половые гормоны. При этом эндокринная функция присуща как специализированным для внутренней секреции клеткам (клетки Лейдига семенников, клетки желтого тела яичников), так и клеткам, участвующим в процессах гаметогенеза (клетки Сертоли семенников, клетки гранулезы яичников). Как семенники, так и яичники, синтезируют и мужские гормоны (андрогены), и женские половые гормоны (эстрогены), являющиеся стероидами – производными холестерина.

Эндокринная функция семенников. Основной структурой семенника, где происходит образование и созревание гамет-сперматозоидов, являются извитые семенные канальцы. Основными продуцентами мужских половых гормонов, главным образом, тестостерона являются клетки Лейдига. Регуляция продукции гормонов семенниками осуществляется преимущественно лютропином аденогипофиза, специфически регулирующий секреторную активность клеток Лейдига и продукцию тестостерона, и отчасти фоллитропином, меняющим активность клеток Сертоли и продукцию ими эстрогенов и ингибина.

Основные метаболические и функциональные эффекты тестостерона: обеспечение процессов половой дифференцировки в эмбриогенезе; развитие первичных и вторичных половых признаков; формирование структур центральной нервной системы, обеспечивающих половое поведение и функции; генерализованное анаболическое действие, обеспечивающее рост скелета, мускулатуру, распределение подкожного жира; регуляция сперматогенеза; задержка в организме азота, калия, фосфата, кальция; активация синтеза РНК; стимуляция эритропоэза.

Эндокринная функция яичников. Гормонопродуцирующие клетки гранулезы фолликулов являются по происхождению и функциям аналогом клеток Сертоли семенников, но их функция регулируется не только гипофизарным фоллитропином, но и в большей мере лютропином. Основным гормоном гранулезы является эстрадиол, образуемый из предшественника тестостерона. В меньшем количестве гранулеза образует эстрон, из которого в печени и плаценте образуется эстриол. Клетки гранулезы образуют в малых количествах и прогестерон, необходимый для овуляции, но главным источником прогестерона служат клетки желтого тела, регулируемые гипофизарным лютропином.

Секреторная активность этих эндокринных клеток характеризуется выраженной цикличностью, связанной с женским половым циклом. Последний обеспечивает интеграцию во времени различных процессов, необходимых для осуществления репродуктивной функции – периодическую подготовку эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, созревание яйцеклетки и овуляцию, изменение вторичных половых признаков.

Эстрогены необходимы для процессов половой дифференцировки в эмбриогенезе, полового созревания и развития женских половых признаков, установления женского полового цикла, роста мышцы и железистого эпителия, матки, развития молочных желез. В итоге эстрогены неразрывно связаны с реализацией полового поведения, с овогенезом, процессами оплодотворения и имплантации яйцеклетки, развития и дифференцировки плода, нормального родового акта. Эстрогены задерживают в организме азот, воду и соли, оказывая общее анаболическое действие, хотя и более слабое, чем андрогены.

Прогестерон является гормоном сохранения беременности (гестагеном), так как ослабляет готовность мускулатуры матки к сокращению. В малых концентрациях гормон необходим и для овуляции. Большие количества прогестерона, образующиеся желтым телом, подавляют секрецию гипофизарных гонадотропинов. Прогестерон обладает выраженным антиальдостероновым эффектом, поэтому стимулирует натрийурез.

Эндокринная функция плаценты. Плацента настолько тесно связана с организмами матери и плода, что принято говорить о комплексе «мать-плацента-плод» или «фетоплацентарном комплексе». Так, синтез в плаценте эстриола происходит не только из эстрадиола матери, но и из дегидроэпиандростерона, образуемого надпочечниками плода. По экскреции эстриола с мочой матери можно даже судить о жизнеспособности плода. В плаценте образуется прогестерон, эффект которого преимущественно местный. С плацентарным прогестероном связан временной интервал между рожденьями плодов при двойне.

Основная часть гормонов плаценты у человека по своим свойствам и даже строению напоминает гипофизарные гонадотропин и пролактин. В наибольших количествах при беременности плацентой продуцируется хорионический гонадотропин, оказывающий эффекты не только на процессы дифференцировки и развития плода, но и на метаболизм в организме матери. Гормон обеспечивает в организме матери задержку солей и воды, стимулирует секрецию вазопрессина, активизирует механизмы иммунитета.

Эндокринная функция тимуса. Тимус (вилочковая железа) является центральным органом иммунитета, обеспечивающим продукцию специфических Т-лимфоцитов. Наряду с этим, тимоциты секретируют в кровь гормональные факторы, оказывающие не только эффекты на дифференцировку Т-клеток с обеспечением иммунокомпетентности (тимозин, тимопоэтин), но и ряд общих регуляторных эффектов. Эти эффекты распространяются на процессы синтеза клеточных рецепторов к медиаторам и гормонам, на стимуляцию разрушения ацетилхолина в нервномышечных синапсах, состояние углеводного и белкового обмена, а также обмена кальция, функции щитовидной и половых желез, эффекты глюкокортикоидов, тироксина (антагонизм) и соматотропина (синергизм). В целом вилочковая железа рассматривается как орган интеграции иммунной и эндокринной систем организма.

Эндокринные функции почек. В почках отсутствует специализированная эндокринная ткань, однако ряд клеток обладает способностью к синтезу и секреции биологически активных веществ, обладающих всеми свойствами типичных гормонов. Гормонами почек являются:

- 1) кальцитриол – третий кальций-регулирующий гормон,
- 2) ренин – начальное звено ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,
- 3) эритропоэтин – гормон регулирующий эритропоэз и синтез гемоглобина.