

**Андижанский государственный медицинский институт**

**Lecture1\_Fisiology of endocrine system.**

**Тема-1: Физиология Эндокринной системы**

**План лекции:**

**Введение**

1. Значение эндокринной системы для жизнедеятельности организма.
2. Современные представления об эндокринной системе (железы внутренней секреции, диффузные элементы).
3. Общая характеристика желез внутренней секреции, характеристика и классификация гормонов.
4. Механизмы действия гормонов, представления о рецепторах гормонов и системе вторичных посредников.
5. Многоуровневая система регуляции секреции гормонов.
6. Железы внутренней секреции.

**Введение**

Современная эндокринология — это бурно развивающаяся область науки и особая отрасль здравоохранения, которая базируется на достижениях генетики, молекулярной биологии, иммунологии и т.д. Она органично связана с кардиологией и неврологией, нефрологией и хирургией, офтальмологией и гастроэнтерологией, акушерством-гинекологией и многими другими приоритетными направлениями медицины. Трудно определить такую область медицины, специалисты которой не «встречались» бы с болезнями эндокринной системы. Эндокринология базируется на новейших технологиях в области диагностики, лечения и профилактики заболеваний организма. Эндокринология — одна из самых интенсивно развивающихся отраслей клинической и теоретической медицины. Достаточно сказать, что каждая пятая Нобелевская премия по медицине присуждалась за работы в области эндокринологии. Постоянно расширяющиеся представления о механизмах действия гормонов делают любое крупное издание по эндокринологии устаревшим уже к моменту выпуска.

Очевидно, что далеко не все положения эндокринологии как фундаментальной общебиологической дисциплины могут быть сегодня осмыслены в клиническом аспекте и тем более использованы в практике. Вместе с тем ни у кого не вызывают сомнений те громадные достижения клинической эндокринологии, которые особенно ярко проявились в последние десятилетия: на смену периоду клинического описания заболеваний пришло время существенного расширения представлений об их патогенезе, создана мощная лабораторно-инструментальная база, позволяющая достаточно быстро и точно диагностировать большинство эндокринопатий.

Заболевания эндокринной системы, бесспорно, относятся к числу социально значимых. Распространенность эндокринных заболеваний в популяции чрезвычайно высока. Достаточно сказать, что в разных странах от 5 до 10 % взрослого населения страдают сахарным диабетом, от 10 до 50 % имеют узловые образования в щитовидной железе, от 5 до 30 % страдают ожирением. Многие страны и континенты расположены в регионах йодного дефицита, и неблагоприятные последствия его поражают практически все население. Эндокринные заболевания нередко служат фоном для таких тяжелых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь.[1]

Эндокринная система — совокупность эндокринных желез, различных органов и тканей, которые в тесном взаимодействии с нервной и иммунной системами осуществляют регуляцию и координацию функций организма посредством секреции физиологически активных веществ, переносимых кровью.

Эндокринные железы (железы внутренней секреции) — железы, не имеющие выводных протоков и выделяющие секрет за счет диффузии и экзоцитоза во внутреннюю среду организма (кровь, лимфа).

Железы внутренней секреции не имеют выводных протоков, оплетены многочисленными нервными волокнами и обильной сетью кровеносных и лимфатических капилляров, в которые поступают гормоны. Эта особенность принципиально отличает их от желез внешней секреции, которые выделяют свои секреты через выводные протоки на поверхность тела или в полость органа. Имеются железы смешанной секреции, например поджелудочная железа и половые железы.

Эндокринная система включает в себя:

Эндокринные железы:

гипофиз (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;

желудочно-кишечный тракт (APUD-система);

почка;

плацента;

тимус

предстательная железа

В настоящее время термином «гормон» обозначают химические вещества различной природы, секретируемые железами внутренней секреции или другими тканями в кровеносные или лимфатические сосуды и оказывающие различное действие на органы-мишени.

Соответственно удаленности органов-мишеней от места секреции гормона различают:

• собственно гормональное действие, т.е. действие на значительном удалении от места образования;

• изокринное (местное) действие через тканевую жидкость на соседнюю клетку, или паракринное — на ряд соседних клеток;

• нейрокринное действие — действие нейромодулятора или нейротранс-миттера;

• аутокринное действие — действие высвобождающегося из клетки гормона на ту же клетку (рис. 1.1).

С помощью выделения многочисленных гормонов эндокринная система вместе с нервной обеспечивает существование организма как целостной структуры, координируя деятельность других органов и систем. Рассмотрим их соотношение на классическом примере. Если бы не было эндокринной системы, то весь организм-«цех» представлял бы собой бесконечно запу- 26

данную цепь «проводов» — нервных волокон, при этом очень часто по мно-жеству проводов необходимо было бы отдавать одпу-единственную команду, которую можно передать многим клеткам с помощью одного гормонального сигнала — в виде одной «команды», переданной «по радио».

Все многообразие основных функций гормонов сводится к четырем ос-новным: рост, репродукция и развитие организма, поддержание гомеостаза, энергетический обмен.

С самых ранних этапов развития многоклеточных организмов информация передавалась двумя путями — химическим и электроимпульсным. В процессе филогенеза оба пути превращались в самостоятельные и автономные регуляторные системы — гуморальную (эндокринную) и нервную. На определенном этапе развития произошло объединение этих систем в единую нейроэндокринную систему. Объединяющим и координирующим центром единой нейроэндокринной системы стала область промежуточного мозга — гипоталамус, имеющий признаки обеих систем. Будучи морфологически нервным образованием, гипоталамус обладает также секреторными свойствами, характерными для органов эндокринной системы. Вместе с гипофизом гипоталамус образует единый структурно-функциональный комплекс, контролирующий многие регуляторные механизмы в организме.

Отличительные свойства гормонов — их высокая биологическая активность, специфичность и дистантность действия. Гормоны циркулируют в чрезвычайно малых концентрациях (нанограммы, пикограммы в 1 мл крови). Так, 1 г адреналина достаточно, чтобы усилить работу 100 млн изолированных сердец лягушек, а 1 г инсулина способен понизить уровень сахара в крови 125 тыс. кроликов. Дефицит одного гормона не может быть полностью заменен другим, а его отсутствие, как правило, приводит к развитию патологии. Поступая в кровяное русло, гормоны могут оказывать влияние на весь организм и на органы и ткани, расположенные вдали от той железы, где они образуются, т.е. гормоны облачают дистантным действием.

Гормоны сравнительно быстро разрушаются в тканях, в частности в печени. По этой причине для поддержания достаточного количества гормонов в крови и обеспечения более длительного и непрерывного действия необходимо постоянное их выделение соответствующей железой.

Гормоны сравнительно быстро разрушаются в тканях, в частности в печени. По этой причине для поддержания достаточного количества гормонов в крови и обеспечения более длительного и непрерывного действия необходимо постоянное их выделение соответствующей железой.

Гормоны как носители информации, циркулируя в крови, взаимодействуют только с теми органами и тканями, в клетках которых на мембранах, в цитоплазме или ядре есть особые хеморецепторы, способные образовывать комплекс гормон — рецептор. Органы, имеющие рецепторы к определенному гормону, называются органами-мишенями. Например, для гормонов околощитовидной железы органы-мишени — кость, почки и тонкий кишечник; для женских половых гормонов органами-мишенями являются женские половые органы.

Комплекс гормон — рецептор в органах-мишенях запускает серию внутриклеточных процессов, вплоть до активации определенных генов, вследствие чего увеличивается синтез ферментов, повышается или снижается их активность, повышается проницаемость клеток для некоторых веществ.

**Классификация гормонов по химической природе**

***Производные аминокислот****:*

* **тирозина***(дофамин, норадреналин, адреналин);* йодсодержащие гормоны щитовидной железы *- тироксин, трийодтиронин)*;
* **триптофана** (*серотонин, мелатонин)*;
* **гистидина** *(гистамин)*.

***Белково-пептидные гормоны****:*

* **полипептиды** (*кортикотропин, меланотропин, вазопрессин, окситоцин, пептидные гормоны желудка и кишечника)*;
* **белки** (*инсулин, глюкагон, соматотропин)*;
* **сложные белки** (гликопротеиды) — *тиротропин, фоллитропин, лютропин*.

***Стероидные гормоны***

* (производные *холестерина*): *глюкокортикоиды, минералокортикоиды*, *андрогены эстрогены и прогестерон.* К этой группе можно отнести гормональную форму витамина D — *кальцитриол****.***

***Производные арахидоновой кислоты***

* К ним относятся***простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены****,* многие из них функционируют только внутри клетки.

**По функциональному признаку** гормоны разделяют на:

***1) Эффекторные гормоны*** — действуют на органы мишени (инсулин, СТГ и др.);

***2) Тропные гормоны*** — регулируют выделение и синтез эффекторных гормонов(АКТГ, ТТГ, ГТГ);

***3) Релизинг-факторы*** (*либерины*) ***и ингибирующие факторы*** (*статины*) — гормоны гипоталамуса действующие на гипофиз и регулирующие выделение тропных гормонов.

**Функции гормонов:**

* **Метаболическая** (влияние на обмен)
* **Морфогенетическая** (регуляция морфообразовательных процессов, дифференцировки, роста)
* **Кинетическая** (включение определенной деятельность исполнительных органов)
* **Корригирующая** (изменяющая интенсивность деятельности исполнительных органов и тканей)
* **Пермиссивная** (способность одного гормона видоизменять или опосредовать эффект другого гормона или нервной системы)
* **Поддержание гомеостаза и адаптации** (приспосабливают организм к изменяющимся условиям внутренней или внешней среды)
* **Поведенческое значение *(***влияют натечение основных нервных процессов, память, эмоции, поведение).

Процессы секреции гормонов тесно сопряжены с процессами их биосинтеза. Степень их сопряженности зависит от химической природы гормона и особенностей механизмов его секреции. Секреторные механизмы можно разделить на три типа в зависимости от их особенностей:

• освобождение гормонов из клеточных секреторных гранул (секреция белково-пептидных гормонов и катехоламинов);

• освобождение гормонов из белково-связанной формы (секреция ти-реоидных гормонов);

• относительно свободная диффузия гормонов через клеточные мембраны (стероидные гормоны).

Основным способом секреции белково-пептидных гормонов и катехол-аминов является экзоцитоз. Наряду с этим возможна секреция путем диффузии синтезирующихся молекул гормона по градиенту концентрации в плазму крови. В последнем случае процессы секреции, как правило, соответствуют скорости биосинтеза гормона и интенсивность секреции в большой мере определяется скоростью кровотока в железе.

Запасы гормонов в клетках различных эндокринных желез широко ва-рьируют. Так, гранулы в панкреатических р-клетках содержат количество инсулина, которого достаточно для обеспечения 3—6-часовой секреции. Большие запасы тироксина в фолликулах щитовидной железы обеспечивают поддержание состояния эутиреоза даже в условиях длительного (до 3 мес) прекращения поступления йода в организм.

В некоторых железах, например секретирующих стероидные гормоны, депонируется не сам гормон, а его предшественник — холестерин, который под влиянием внутриклеточных ферментных систем способен быстро превращаться в соответствующий гормон и поступать в кровь.

Процессы синтеза и секреции присущи самим клеткам эндокринной железы. Регуляторы лишь изменяют интенсивность секреторного процесса. Так, в условиях культивирования in vitro клетки продолжают длительное время выделять в среду продукты своей жизнедеятельности — гормоны. Это так называемая базальная секреция.

В физиологических условиях базальная секреция в полном смысле этого слова — явление чрезвычайно редкое, если вообще существующее. Гормоны выбрасываются в кровь не непрерывно, а отдельными импульсами. Пики секреции связаны с постоянно меняющимися факторами внешней и внутренней среды. Импульсная секреция характерна для гипоталамических нейрогормонов, что определяет дискретность поступления в кровь гормонов гипофиза и периферических желез. Помимо этих кратковременных изменений скорости секреции, существуют более длительные циклы секреторной активности. Отмечены суточные колебания секреции некоторых гормонов, обусловленные состояниями сна и бодрствования. Особый ритм секреции некоторых гормонов связан с менструальным циклом, а также с периодами беременности и лактации. Сложная перестройка ритмической деятельности эндокринных желез происходит в онтогенезе, существенно отличаясь в перинатальном, пубертатном, репродуктивном возрасте и в периоде старения.

Нарушение любого звена сложной системы нейроэндокринной регуляции, сопровождающееся нарушением частоты или амплитуды секреции того или иного гормона, может послужить причиной развития эндокринного заболевания. Все это заставляет воспринимать термин «базальная секреция» как некий диапазон концентраций данного гормона в условиях относительного физиологического покоя.

Секретируемые эндокринными железами гормоны попадают во внутреннюю среду организма — кровь, лимфу, межклеточную жидкость. Транспортные формы гормонов различны в зависимости от того, является ли гормон гидрофильным или нет. В первом случае не требуется никаких спе- 30

циальных «спутников». Во втором транспортировка гормона осуществляется специфическими транспортными системами: как специализированными протеинами — транскортином (для кортизола), секс-стероидевязывающим глобулином (для эстрогенов, андрогенов и гестагенов), так и универсальными транспортными молекулами — альбуминами и преальбуминами. Кроме связанных фракций, в крови постоянно присутствует свободный гормон. Фракция свободного гормона составляет не более 10 % от его общего содержания в крови, однако преимущественно свободные гормоны обладают способностью связываться с белками-рецепторами в клетках, а также подвергаться дальнейшим метаболическим превращениям.

**Продолжительность жизни гормонов**

Продолжительность жизни включает в себя: начала синтеза, транспорта, период полураспада и латентный период. Период полураспада начинается с момента рецепции и включает в себя расщепления и инактивирования половины имеющегося гормона. Латентный период — время от момента рецепции гормонального сигнала до появления специфической клеточной реакции может быть представлено в нарастающей последовательности: пептиды — секунды-минуты; белки и гликопротеины — минуты-часы; стероиды — часы; йодсодержащие гормоны — сутки. Однако в каждой из групп есть свои варианты периода жизни.

Белково-пептидные гормоны:

Вазопрессин < 1 мин; Инсулин 7 мин; Пролактин 12 мин; АКТГ 12-25 мин; Л Г 15—45 мин; ФСГ 180 мин.

Производные аминокислот:

Адреналин 10 с; Норадреналин 15 с; Трийодтиронин 1 сут; Тироксин 7 сут.

Стероиды: Альдостерон 30 мин; Кортизол 90—100 мин;1,25-Дигидроксивитамин D3 15ч; 25-Гидроксивитамин D3 15 сут

Проникновение гормонов внутрь клетки через мембрану остается во многом неизученным процессом. Пептидные гормоны связываются на по­верхности клетки специфическими рецепторами, при этом в дальнейшем путем эндоцитоза гормонрецепторный комплекс может быть подвергнут «интернализации» — поступлению комплекса внутрь клетки в виде инваги- ната цитолеммы или вакуоли, отшнуровавшейся от цитоплазматической мембраны.

Для белковых и полипептидных гормонов клеточная мембрана, как правило, непроницаема, и поэтому, чтобы повлиять на внутриклеточные процессы, такие гормоны должны прежде всего связаться со специфичес­кими рецепторами плазматической мембраны. Влияние таких гормонов на внутриклеточные процессы своих клеток-мишеней можно понять, исходя из теории вторых посредников, если первыми считать сами гормоны.

В отличие от пептидных гормонов гидрофобные, а также небольшие по размерам стероидные и тиреоидные гормоны способны относительно легко проходить через плазматические мембраны самих клеток-мишеней без участия вторых посредников. Распознавание таких гормонов происходит внутри клеток и определяется присутствием в них цитоплазматических и/или ядерных рецепторов, обладающих высоким сродством к соответству­ющим гормонам, «удерживающих» их таким образом внутри клеток.

Специфическое восприятие гормонального сигнала обусловлено высо­ким сродством и избирательностью гормонов и рецепторов. Процесс рас­познавания и взаимодействия рецептора и гормона часто сравнивают с замком и ключом.

В результате образования комплекса гормона с внеклеточным доменом специфического рецептора его трансмембранные или внутриклеточные (эффекторные) домены меняют свою конформацию таким образом, что приобретают способность взаимодействовать с так называемыми нуклео- тидрегуляторными, или G-белками. Эти белки могут быть либо стимулиру­ющими (Gs), либо ингибирующими (Gj) в зависимости от того, усиливают или тормозят они превращение гуанозинтрифосфата (ГТФ) в гуанозинди­фосфат (ГДФ). И Gs, и G; состоят из трех субъединиц, которые при образо­вании гормонрецепторного комплекса диссоциируют, и одна из этих субъ­единиц (а) в зависимости от того, образовалась ли она из Gs или G,, акти­вирует или ингибирует каталитическую единицу рецептора. Каталитичес­кие субъединицы могут быть представлены такими ферментами, как адени- латциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза С и различные протеинкиназы (рис. 1.2).

Рецепторы тех гормонов, которые способны проникать в клетку либо путем диффузии, либо за счет других механизмов (например, с помощью эндоцитоза или специфических молекул-переносчиков), расположены вну­три клеток (в цитоплазме или ядре). Среди семейства ядерных рецепторов обнаружены и такие, для которых пока не найдены лиганды (т.е. взаимо­действующие с ними вещества). Поэтому их называют рецепторами-«сиро- тами». Внутриклеточные рецепторы также включают не только распознаю- 32

**Регуляция функций эндокринных желез** осуществляется несколькими способами. Один из них — прямое влияние на клетки железы концентрации в крови того или иного вещества, уровень которого регулирует этот гормон. Например, повышенное содержание глюкозы в крови, протекающей через поджелудочную железу, вызывает повышение секреции инсулина, снижающего уровень сахара в крови. Другим примером может служить угнетение выработки паратгормона (повышающего уровень кальция в крови) при действии на клетки околощитовидных желез повышенных концентраций Са2+ и стимуляция секреции этого гормона при падении уровня Са2+ в крови.

Нервная регуляция деятельности желез внутренней секреции в основном осуществляется через гипоталамус и выделяемые им нейрогормоны. Прямых нервных влияний на секреторные клетки эндокринных желез, как правило, не наблюдается (за исключением мозгового вещества надпочечников и эпифиза). Нервные волокна, иннервирующие железу, регулируют в основном тонус кровеносных сосудов и кровоснабжение железы.

Нарушения функции желез внутренней секреции могут быть направлены как в сторону повышения активности (**гиперфункция**), так и в сторону понижения активности (**гипофункция).**

шие (домен Е), но и эффекторные (домен С) компоненты, которые после образования гормонрецепторного комплекса приобретают способность влиять на метаболизм клетки, в том числе на процесс транскрипции опре­деленных участков ДНК. Таким образом, эти рецепторы связывают гормон ны, а затем сами связываются с гормончувствительным элементом ДНК.

Специфика действия гормона определяется строением ДНК-связываю- щего домена С, тогда как связывание гормона с доменом Е лишь неспеци­фически активирует домен С. Эффекты стероидных, тиреоидных и других гормонов, взаимодействующих с внутриклеточными рецепторами, вероят­но, не исчерпываются влиянием на ядерную ДНК. Они могут реализовать­ся также на внетранскрипционных и даже внеядерных (в том числе мем­бранном) уровнях.

Являясь компонентами клеток-мишеней, гормональные рецепторы не только регулируют эффекты гормонов, но и сами служат объектом регуля­ции. Согласно расчетам, число специфических рецепторных молекул в клетках-мишенях колеблется от 500 до 300 000 и коррелирует со степенью их чувствительности к гормону. Однако в физиологических условиях гор­моном занята лишь очень небольшая часть имеющихся в клетке рецепторов ।около 5 %). По всей вероятности, «избыток» числа рецепторов обеспечи­вает восприятие гормонального сигнала в условиях низкой концентрации гормона.

Как и уровень самих гормонов, количество гормональных рецепторов претерпевает суточные и сезонные колебания и зависит от физиологичес­кого состояния организма. Механизмы такой регуляции выяснены не пол­ностью, но важнейшую роль среди них играет способность самих гормонов обратимо изменять количество или активность своих рецепторов. Чаше под действием гормона происходит дозозависимое снижение количества актив­ных рецепторов («снижающая регуляция»), хотя в ряде случаев имеет место и «повышающая регуляция». Таким образом, и на рецепторном уровне реа­лизуется основной принцип эндокринной системы — принцип обратной связи.

Эффекты гормонов в клетках-мишенях можно подразделить на 3 груп­пы:

* прямые мембранные эффекты;
* эффекты, опосредованные системами «вторых посредников»; '
* эффекты, опосредованные действием на клеточное ядро.

Гормоны могут прямо влиять на плазматические мембраны клеток, меняя их проницаемость или скорость транспорта определенных веществ. Вазопрессин, например, стимулирует перемещение воды в мембранных ка­налах почечных клеток-мишеней. В другом случае может меняться сродст­во или количество молекул, транспортирующих ряд соединений через кле­точную мембрану. Иногда происходит активация специфических насосов или помп, например йодного насоса на апикальной мембране, фоллику­лярных клеток щитовидной железы под влиянием тиреотропного гормона гипофиза.

К такого рода эффектам можно причислить и прямую активацию тиро­зинкиназной активности, свойственной некоторым рецепторам. После свя­зывания гормона с таким рецептором происходит фосфорилирование тиро­зильных остатков ряда белков. В частности, этот процесс лежит в основе действия инсулина. С активацией рецепторной тирозинкиназы всегда свя­зано фосфорилирование самого рецептора. Такое «аутофосфорилирование» приводит к повышению тирозинкиназной активности рецептора, направ­ленной на фосфорилирование соседних рецепторов или других внутрикле­точных протеинкиназ.

В осуществлении внутриклеточных эффектов многих гормонов, взаи­модействующих с рецепторами плазматической мембраны, принимает участие ряд «вторых посредников».

В настоящее время установлено, что роль «вторых посредников» могут выполнять различные соединения, в том числе циклические нуклеотиды — цАМФ и цГМФ, инозитолтрифосфат, диацилглицерин, внутриклеточные ионы кальция и эйкозаноиды.

Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) образуется под действием фермента аденилатциклазы, которая представляет собой каталитическую единицу мембранного рецептора, входящую в единый комплекс: рецептор — G-белок — аденилатциклаза. цАМФ активирует специфические цитоплазма­тические протеинкиназы, катализируя перенос на них терминального фос­фата АТФ. Молекулы протеинкиназ в свою очередь состоят из двух регуля­торных и двух каталитических субъединиц, которые приобретают способ­ность фосфорилировать (т.е. активировать) свои собственные белковые суб­страты (например, протеинкиназу А) и тем самым вызвать внутриклеточные эффекты, свойственные различным гормонам. Фосфодиэстеразы гидролизу­ют цАМФ, превращая его в неактивный 5’-АМФ (рис. 1.3). цАМФ является внутриклеточным посредником таких гормонов, как адреналин, глюкагон, паратгормон, тропные гормоны гипофиза, вазопрессин и др.

Циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) также образуется вследст­вие активации мембранной каталитической субъединицы, в данном случае гуанилатциклазы. Однако в отличие от аденилатциклазы, которая связана с гормональным рецептором через G-белки, гуанилатциклаза аналогична ре­цепторной тирозинкиназе, поскольку непосредственно связана с рецептор- 34 ной молекулой. Примерами соединений, реализующих свое действие черрз рецепторную гуанилатциклазу и цГМФ, служат предсердный натрийурети­ческий пептид и оксид азота.

Роль «вторых мессенджеров» в действии ряда гормонов, связывающих­ся с мембранными рецепторами, играют также некоторые продукты пре­вращения мембранных фосфолипидов. Взаимодействие гормона со своим рецептором, обычно находящимся в комплексе с G-белком, активирует мембранный фермент фосфолипазу С. Под действием этого фермента из мембранных фосфолипидов, а именно из фосфатидилинозитол-4,5-бифос- фата (ФИ-Р2), образуются инозитолтрифосфат (1Р3) и диацил гл и церин (ДАГ). 1Рз в свою очередь стимулирует высвобождение связанных в гладкой эндоплазматической сети ионов кальция, что приводит к быстрому нарас­танию его уровня в цитоплазме. По существу это означает появление «третьего мессенджера», который способен оказывать многообразное дей­ствие на метаболические процессы в клетке (рис 1.4).

Мобилизация ионов кальция (Са2+) — важнейший механизм передачи гормонального сигнала от мембранных рецепторов. Концентрация Са2+ в цитоплазме составляет примерно 10~7 М при внеклеточной его концентра­ции порядка 10-3 М. Такой градиент кальция поддерживается работой мно­гих кальциевых каналов, насосов и транспортеров, которая в ряде случаев сопряжена с транспортом других ионов (например, ионов калия). Уровень Са2+ в цитоплазме может возрастать как за счет его поступления в клетку извне, так и за счет его мобилизации из внутриклеточных источников, которыми служат различные органеллы клетки, такие как эндоплазмати ческая сеть, митохондрии и микросомы. Как уже отмечалось, связывание некоторых гормонов с их мембранными рецепторами приводит к актива­ции фосфолипазы-С и последующему образованию 1Р3, который усиливает высвобождение Са2+ из внутриклеточных депо. Ионы кальция, подобно другим «вторым мессенджерам», регулируют активность рзличных проте­инкиназ, но в некоторых случаях они прежде всего взаимодействуют с внутриклеточными связывающими белками. Главные из них — тропонин в мышечных и кальмодулин во всех других клетках. Комплекс кальций- кальмодулин также способен взаимодействовать со многими белками, включая различные протеинкиназы, среди которых могут быть и цАМФ-за- висимые.

Другим продуктом, образующимся из ФИ-Р2, является диацилглице- рол, который активирует мембранный фермент протеинкиназу-С. Этот фермент фосфорилирует (активирует) внутриклеточные белки, способные влиять на разнообразные процессы как в цитоплазме, так и в ядре клетки, обусловливая проявления гормональных эффектов (см. рис. 1.4).

Основной принцип функционирования эндокринной системы — прин­цип обратных связей — отчетливо проявляется и на внутриклеточном уров­не. Так, например, возрастание содержания цАМФ в клетке может приво­дить к увеличению цитоплазматической концентрации Са2+, а это снижает уровень цАМФ.

Активируя фосфолипазы клеточной мембраны, гормоны могут стиму­лировать превращение фосфолипидных предшественников в дигомо-у-ли- 36

ноленовую и арахидоновую кислоты, из которых образуются вещества, принадлежащие к семейству эйкозаноидов. Наиболее известны среди них простагландины (производные полиненасыщенной жирной кислоты с 20 атомами углерода, содержащие циклопентановое кольцо). Первые из этих соединений были обнаружены в экстракте простатического секрета чело­века, что и определило их название. В настоящее время простагландины найдены во всех клетках, и поскольку они синтезируются в ответ на дейст­вие гормонов и способны стимулировать образование циклических нуклео­тидов (например, цАМФ), их также относят к числу «вторых мессенд­жеров»-.

Синтез простагландинов происходит через образование крайне неста­бильных промежуточных продуктов эндопероксидов, которые служат пред­шественниками и других биологически активных, хотя и столь же неста­бильных соединений, называемых тромбоксанами, которые быстро превра­щаются в стабильные производные тромбоксана В. Из эндопероксидов раз­личными путями образуется и другая активная молекула, получившая на­звание простациклина (ПП2). Арахидоновая кислота служит предшествен­ником и другого класса активных соединений, называемых лейкотриенами, которые синтезируются в лейкоцитах крови. В отличие от простагландинов и тромбоксанов, действующих главным образом как внутриклеточные по­средники, лейкотриены и простациклин выделяются в кровь и могут рас­сматриваться как гормоны.

Как уже отмечалось, некоторые гормоны, в частности стероидные и ти­реоидные, относительно свободно проникают через плазматическую мем­брану клеток и связываются со своими специфическими внутриклеточны­ми рецепторами. Образующиеся при этом комплексы изменяют уровень экспрессии различных генов, влияя таким образом на процессы синтеза белка (рис. 1.5).

Некоторые пептидные гормоны, которые связываются с мембранными рецепторами на поверхности своих клеток-мишеней, также влияют на транскрипцию расположенных в ядре генов. В ряде случаев этот эффект обусловлен каскадом реакций, запускаемых «вторыми мессенджерами». Так, многие протеинкиназы содержат элементы, распознающие отдельные последовательности в ядерном геноме, или активируют специальные фак­торы транскрипции.

Для большинства регулируемых гормонами генов характерна общая структурная особенность — присутствие нуклеотидов со сходными после­довательностями, которые выполняют роль гормончувствительных элемен­тов (ГЧЭ). ДНК-связывающие домены ядерных гормональных рецепторов содержат по два «цинковых пальца», которые необходимы для распознава­ния ГЧЭ и взаимодействия с ними. В результате этого меняется скорость процесса транскрипции, и в конце концов либо усиливается, либо тормо­зится синтез определенного белка. Гормоны могут влиять на синтез белка не только на этапе транскрипции кода с ДНК на РНК, но и на этапе транс­ляции кода с мРНК при синтезе белка на рибосомах. Так, кортизол и эст­рогены стимулируют синтез белка главным образом в стадии транскрипции (их эффекты можно предотвратить актиномицином В, который необратимо связывается с ДНК). Действие других гормонов, стимулирующее синтез белка, блокируется пуромицином, который ингибирует стадию трансляции. Трансляционные эффекты гормонов могут определяться ускорением свя­зывания аминокислот молекулами транспортной РНК. Не исключено также влияние проникающих в клетку гормонов на стабилизацию и «про­цессинг» молекул мРНК, на синтез рибосомной РНК и, наконец, как уже отмечалось, на другие внутриклеточные реакции, не имеющие прямой связи с синтезом белка.

Реализация действия гормонов на ткани разнообразна. Некоторые из них влияют исключительно на органы-мишени. Другие гормоны (напри­мер, тиреоидные) влияют практически на все клетки. В то же время воздей­ствие одного и того же гормона на различные клетки может быть различно: глюкокортикоиды вызывают цитолиз лимфоцитов, но индуцируют синтез ферментов печени.

Некоторые биологические процессы находятся под контролем одного- сдинственного гормона, для других, напротив, необходимо взаимодействие ряда гормонов. Типичным примером комплексного регулирования гормо­нами параметров гомеостаза является зависимость уровня кальпиемии от содержания кальцитонина, паратгормона, витамина D, эстрогенов и других гормонов. И наоборот, один и тот же гормон может влиять на несколько биологических процессов одновременно. Примером разнообразия эффек­тов одного гормона может служить действие тестостерона: этот гормон, в числе множества своих эффектов, обеспечивает формирование наружных половых органов и рост волос на лице и теле по мужскому типу, индуциру­ет сперматогенез, способствует положительному азотистому балансу, уве­личивает синтез эритропоэтина, вызывает регрессию роста волос на вис­ках, обеспечивает развитие предстательной железы и секрецию эякулята, вирилизацию гипоталамуса.

Таким образом, при одинаковом механизме воздействия комплекса гормон—рецептор каждая клетка запрограммирована на различный ответ 38

на это воздействие. В то же время для выполнения какой-либо одной зада­чи может быть мобилизовано множество гормонов. Особенно это характер­но для таких процессов, как поддержание углеводного (инсулин, глюкагон, кортизол, адреналин, гормон роста, тиреоидные гормоны) или водно­электролитного (антидиуретический гормон, глюко- и минералокортикои­ды, тиреоидные гормоны и др.) видов обмена веществ.

На эндокринную железу постоянно действуют разнообразные регуляторы, изменяющие ее функцию в соответствии с физиологическими потребнос­тями организма в данный момент. Все разнообразие регуляторов функции эндокринных клеток можно классифицировать следующим образом.

**Нервные регуляторы.** Это факторы, осуществляющие синаптическую передачу нервного импульса, — норадреналин, серотонин и др. Прямая нервная регуляция функции секреторных клеток характерна лишь для ги­поталамуса, мозгового слоя надпочечников и эпифиза. В других железах влияние нервных стимулов на секреторные процессы осуществляется за счет изменения скорости кровотока через железу.

**Эндокринные регуляторы.** Такими регуляторами являются гормоны дистантного действия, которые достигают своих целевых объектов с крово­током. К ним относятся тропные гормоны гипофиза, воздействующие на ряд периферических желез внутренней секреции, или гормоны перифери­ческих желез, влияющие на органы-мишени, а также на другие железы, включая гипоталамус.

**Нейрокринные регуляторы.** Это нейропептиды, выделяющиеся нервны­ми окончаниями и поступающие в кровоток. Это гипоталамические стати­ны и либерины, а также некоторые амины, например дофамин и серото­нин, поступающие в кровь воротных вен гипофиза.

**Метаболические регуляторы.** Типичным представителем такого рода ре­гуляторов является глюкоза, специфически влияющая на скорость секреции инсулина и глюкагона. Факторами метаболической регуляции гормональной активности являются и другие компоненты пищевых продуктов (аминокислоты, жирные кислоты), поступаю­щие из кишечника и влияющие на скорость секреции, прежде всего гастроинтестинальных гор­монов, а также гормонов подже­лудочной железы.

**Паракринные регуляторы.** Многие эндокринные железы представляют собой гетерогенные клеточные популяции, где клетки различного назначения тесно кон­тактируют друг с другом. Так, ре­цепторы к инсулину имеются не­посредственно на а-клетках ост­ровков Лангерганса, синтезирую­щих глюкагон. Таким образом, инсулин может подавлять секре­цию глюкагона, непосредственно воздействуя на а-клетки. Пара­кринные влияния могут осущест­вляться, по-видимому, как через внутриорганную микрососуд истую систему, так и непосредственно через межклеточную жидкость.

Аутокринные регуляторы.

Синтезируемые некоторыми клетками биологически активные вещества, в том числе и гормоны, могут связываться рецепторами, расположенными на мембране той же клетки.

Основным принципом регуляции деятельности эндокринной связи. Впервые положение о механизмах обратной связи было сформулировано М.М. Завадовским в 1935 г. как принцип «плюс-минус взаимодействие». Согласно этому принципу, всякое повышение уровня гормона вызывает подавление секреторной активности эндокринной железы за счет пря- центрация гормона роста приводит к увеличению продукции печенью инсулиноподобных факторов роста, которые индуцируют секрецию соматостатина гипоталамусом, а соматостатин в свою очередь возвращает к нормальному уровню содержание гормона роста в крови (рис. 1.6).

В осуществлении механизма обратной связи, помимо гормонов, участвуют и различные продукты метаболизма. Например, в зависимости от уровня гликемии уменьшается секреция гормонов островковой части поджелудочной железы (инсулина — при гипогликемии, глюкагона — при ги- пер гликемии). Повышение уровня кальция в крови приводит к подавлению секреции кальцитонина, а снижение уровня кальция — к подавлению секреции паратгормона. Кроме того, один гормон может реагировать на два функционально связанных метаболита и восстанавливать их соотношение в крови. Так, секреция альдостерона разнонаправленно реагирует на повышение уровней ионов калия и натрия, поддерживая их физиологический баланс в организме.

Процессы обратной связи протекают довольно быстро, что и обеспечивает гомеостаз в организме. В регуляторных механизмах эндокринной системы чаще представлена отрицательная обратная связь. Примером положительной обратной связи может служить стимуляция секреции Л Г эстрадиолом перед овуляцией. Процессы обратной связи реализуются на четырех уровнях: ЦНС, гипоталамус, гипофиз, сама железа. Соответственно различают короткую и длинную петли обратной связи. В зависимости от концентрации и ритма секреции гормоны могут оказывать разнонаправленное действие на различных уровнях. Так, эстрогены непосредственно стимулируют секрецию пролактина гипофизом, но увеличивают выделение дофамина гипоталамусом, что способствует торможению лактотрофной функции гипофиза.

Эффективность гормональной регуляции метаболизма клетки-мишени зависит, с одной стороны, от количества поступившего гормона, с другой — от количества специфических рецепторов, связывающих этот гормон с клеткой. Именно количество активных рецепторов определяет понятия «чувствительность» и «резистентность» тканей к конкретному гормону.

Гормонрецепторные взаимоотношения являются еще одним примером отрицательной и положительной обратной связи в эндокринной системе. С другой стороны, столь тесные взаимодействия между различными гормонами на уровне рецепторной регуляции — свидетельство прочных «горизонтальных» связей в эндокринной системе. Они способствуют коррекции и оптимизации регуляторных процессов в клетках-мишенях и обеспечивают возможность компенсаторных реакций.

В гипоталамусе широко представлены многочисленные комиссуральные пути, связывающие различные нейроэндокринные ядра и обеспечивающие их взаимодействие. В срединном возвышении гипоталамуса обнаружены многочисленные синаптические и аксональные контакты нейронов, вырабатывающих различные нейропептиды, а также анастомозы между капиллярами сосудов, идущими к аденогипофизу и нейрогипофизу.

Горизонтальные взаимодействия между различными эндокринными функциями представлены и на терминальном этапе передачи регуляторного сигнала клетке-мишени, где одни гормоны могут влиять на число и активность рецепторов других гормонов.

Таким образом, мультигормональный характер регуляции обменных процессов в организме осуществляется не только за счет прямых и обратных связей — в ней задействованы и горизонтальные связи на различных структурных уровнях эндокринной системы. Мультигормональная регуляция метаболизма нейроэндокринной системой приводит в соответствие характер обменных процессов и потребности организма и обеспечивает его адекватную реакцию на действие факторов внешней среды.

**Литература:**

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. «Эндокринология». Учебник. –М.: «Медицина», 2000. Стр. 632.
2. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / под ред. Г. А. Мельниченко. — М.: 2015. — Стр. 169.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — Стр. 832.
4. Проверенный поставщик медицинской информации с 1899 года. <https://www.msdmanuals.com/ru/>